Journal de l'Information Médicale de Sfax

Sommaire

Mises au point ..... 1 – 19

Articles originaux..... 20 – 80

Cas cliniques..... 81 – 90

Instructions aux auteurs..... 91 – 95

N° 50
Juin 2025

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
Laboratoire d'hématologie, Faculté de médecine de Sfax, Tunisie

Rédacteur en chef

Jalel Gargouri

Rédacteurs en chef adjoints

Lamia Gargouri, : Service de Pédiatrie B. CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie

Mohamed Zribi Service d'orthopédie. CHU Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie

Comité de Rédaction et de Lecture

Leila Abid : Service de cardiologie CHU Hédi Chaker, Sfax,Tunisie.
Hanen Affes : Laboratoire de pharmacologie, Faculté de médecine de Sfax, Tunisie.
Jihene Aloulou : Service de Psychiatrie B. CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie.
Nabil Aoufen : Faculté de médecine d'Alger, Algérie.
Hazem Ben Ameur : Service de chirurgie générale. CHU Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie.
Ikram Ben Amor : Centre régional de transfusion sanguine (CRTS) de Sfax, Tunisie.
Halima Benbouza : Faculté de médecine d'Alger, Algérie.
Farid Boudjenah : Faculté de médecine de Bejaia, Algérie.
Zihad Bousmala : Faculté de médecine d'Alger, Algérie.
Nadir Boussouf : Faculté de médecine de Constantine, Algérie.
Kais Chaabene : Service de Gynécologie-Obstétrique. CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie
Nadia Charfi: Service d'endocrinologie. CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie
Slim Charfi : Laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques. CHU Habib Bourguiba, Sfax,Tunisie
Fatma Cheikhrouhou : Laboratoire de Parasitologie-Mycologie. Faculté de médecine de Sfax, Tunisie
Jamel Chelly : Hôpital Cochin, Paris, France
Lassaad Chtourou: Service de Gastroentérologie. CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie
Mariem Dammak : Service de neurologie. CHU Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie
Mohamed Dogui : Faculté de médecine de Monastir, Tunisie.
Imen El Aoud : Centre Oscar Lambret, Lille, France.
Ali Gargouri : Centre de Biotechnologie de Sfax (CBS), Sfax, Tunisie
Imed Gargouri : Service de médecine de travail. CHU Hédi Chaker, Sfax,Tunisie
Sameh Ghroubi : Service de Médecine Physique et Réadaptation Fonctionnelle. CHU Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie
Emna Gouider : Laboratoire d'hématologie et centre d'hémophilie, Hôpital Aziza Othmana, Tunis, Tunisie.
Abderezak Guidouche : Faculté de médecine de Bejaia, Algérie.
Sondos Haddar : Arabie Saoudite
Mourad Haj Slimen : Service d'urologie. CHU Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie
Ahmed Hakim : Laboratoire de pharmacologie, Faculté de médecine de Sfax, Tunisie
Fatma Hamza : Service de médecine nucléaire. CHU Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie
Bouthaina Hammami : Service d'ORL. CHU Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie
Yosr Hentati : Service d'imagerie médicale diagnostique et interventionnelle. Hôpital militaire universitaire de Sfax, Tunisie.
Manel Hsairi: Service de Pédiatrie B. CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie
Mohamed Hsairi : département de médecine préventive, Faculté de médecine de Tunis, Tunisie
Samy Kammoun : Service de Pneumologie. CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie

Dhanasekhar Kesavelu : Chennai, India
Mahmoud Kharrat : Arabie Saoudite
Zouhair Khemakhem : Service de médecine légale. CHU Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie.
Makram koubaa: Service de Maladies Infectieuses. CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie.
Lethabo Machaba-Simelani (RSA)
Jean-Pierre Michel : Université de Genève, Suisse.
Chakib Marrekchi: Service de Maladies Infectieuses. CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie.
Moncef Nasri : ENIS, Sfax, Tunisie
Sourour Neji : Laboratoire de Parasitologie-Mycologie. CHU Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie.
Ahmed Rebai : Centre de Biotechnologie de Sfax (CBS), Sfax, Tunisie.
Tarek Saib : Faculté de médecine de Setif, Algérie.
Djamila Si ahmed : Faculté de médecine de Bejaia, Algérie.
Souhil Tliba : Faculté de médecine de Blida, Algérie.
Nabil Toumi : Service de carcinologie. CHU Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie.
Faten Triki: Service de cardiologie. CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie.
Moez Trigui : Service d'orthopédie. CHU Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie.
Zied Triki : Service d'anesthésie réanimation chirurgicale. CHU Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie.
Jérome Viala : Service de Gastro-entérologie et nutrition pédiatrique. Hôpital Robert-Debré AP-HP. Paris, France.
Sourour Yaich : Service de médecine communautaire et épidémiologie. CHU Hédi Chaker, Sfax, Tunisie.

Attachée de rédaction

Amira Feki

Vérification linguistique

Arabe : Zouhair Khemakhem, Malek Zribi

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

MISE AU POINT

Les Pathologies Gastro-Intestinales à Eosinophiles Chez L'enfant 1
M.HSAIRI; O.KCHAOU; M.WÈLI; I.MOALLA;S.TRICHILLI;B.MAALEJ ET L.GARGOURI

Les effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à protons : mythe ou réalité 12
M. BOUDABBOUS ; H. GDOURA ; L.CHTOUROU ; M. MOALLA ; L. MNIF ; A.AMOURI ET N.TAHRI

ARTICLES ORIGINAUX

Vaccination contre la covid-19 : perceptions du personnel de sante 20
F. MEDHIOUB KAANICHE ; F. ZOUARI ; A. SMAOUI ; A. BEN KHLIFA ;M. MALEK AYEDI ET R. ALLALA

Dermohypodermite bactérienne non nécrosante : étude rétrospective de 115 cas 32
N. BARKIA ; A. CHAKROUN ; F. HAMMAMI ; F. SMAOUI ; C. MARRAKCHI ; M. KOUBAA ; K. REKIK ET M. BEN JEMAA

Les prolactinomes : étude descriptive de 77 cas 42
M. ELLEUCH ; DH. BEN SALAH ; Z. FOURATI ; I. KETATA ; N. CHARFI ; F. HADJKACEM ; F. MNIF ; M. MNIF ; M. ABID ; KH. BOUJELBEN ET N. REKIK

Purpura rhumatoïde de l'enfant : Expérience de 20 ans du service de pédiatrie B 50
B. MAALEJ ; I. MOALLA ; Y. MEJDOUB ; M.LAADHAR ; S. YAICHE ; F. SAFI ; M.WELI ET L. GARGOURI

Caractéristiques du pneumothorax sur un poumon pathologique 58
R. GARGOURI ; N. GARGOURI ; Z. CHAARI ; S. EL FIDHA ; N. MOUSSA ; H. AYEDI ; S. MSAAD ; I. FRIKHA ET S. KAMMOUN

Épidémiologie et prise en charge des noyades : étude prospective sur 5 ans 66
R. ALLALA; F. MEDHIOUB KAANICHE;F. ZOUARI ; D. DLENSI; A. DAMMAK; M. SMAOUI ; S. KOBBI ET L. DRIRA

Aspects radiologiques de la mucormycose rhino-sinusienne 75
S. AYADI; A. ABBES; Y. MZID; R. KHARRAT; G. YOUSFI; B. HAMMAMI; K. BEN MAHFOUDH ET I. CHARFEDDINE

CAS CLINIQUES

Thrombopénie immunologique du nouveau-né : à propos de 5 cas 81
I. FRIKHA; A. BEN HAMAD; S. FRIKHA; D. KAMMOUN;R. MALLEK; N. KOLSI; M. MEDHAFFER ; N. HAMIDA ET M. ELLOUMI

Allergie aux taxanes et érythrodysesthésie palmo-plantaire 86

R. KHEMAKHEM ;N. KALLEL ;A. JEBALI ;L. BEN MAHMOUD; R. GARGOURI ; E. BAHLOUL ; N. BAHLOUL ET S. KAMMOUN

SUMMARY

REVIEW ARTICLE

Eosinophilic Gastrointestinal Diseases In Children 1
M.HSAIRI;O.KCHAOU;M.WÈLI;I.MOALLA;S.TRICHILLI;B.MAALEJ ET L.GARGOURI

Adverse effects of proton pump inhibitors 12
M. BOUDABBOUS ; H. GDOURA ; L.CHTOUROU ; M. MOALLA ; L. MNIF ; A.AMOURI ET N.TAHRI

ARTICLES ORIGINAL

Vaccination against covid-19 : perceptions of health personnel 20
F. MEDHIOUB KAANICHE ; F. ZOUARI ; A. SMAOUI ; A. BEN KHLIFA ;M. MALEK AYEDI ET R. ALLALA

Non-necrotizing bacterial dermohypodermatitis : retrospective study of 115 cases 32
N. BARKIA ; A. CHAKROUN ; F. HAMMAMI ; F. SMAOUI ; C. MARRAKCHI ; M. KOUBAA ; K. REKIK ET M. BEN JEMAA

Prolactinoma : descriptive study of 77 cases 42
M. ELLEUCH ; DH. BEN SALAH ; Z. FOURATI ; I. KETATA ; N. CHARFI ; F. HADJKACEM ; F. MNIF ; M. MNIF ; M. ABID ; KH. BOUJELBEN ET N. REKIK

Henoch-schönlein purpura in children: 20 years of experience in pediatric department B 50
B. MAALEJ ; I. MOALLA ; Y. MEJDOUB ; M.LAADHAR ; S. YAICHE ; F. SAFI ; M.WELI ET L. GARGOURI

Characteristics of pneumothorax on pathological lung 58
R. GARGOURI ; N. GARGOURI ; Z. CHAARI ; S. EL FIDHA ; N. MOUSSA ; H. AYEDI ; S. MSAAD ; I. FRIKHA ET S. KAMMOUN

Epidemiology and management of drowning: prospective study over 5 years 66
R. ALLALA; F. MEDHIOUB KAANICHE;F. ZOUARI ; D. DLENSI; A. DAMMAK; M. SMAOUI ; S. KOBBI ET L. DRIRA

Radiological aspects of rhino-sinus mucormycosis 75
S. AYADI; A. ABBES; Y. MZID; R. KHARRAT; G. YOUSFI; B. HAMMAMI; K. BEN MAHFOUDH ET I. CHARFEDDINE

CASE REPORTS

Neonatal immune thrombocytopenia: report of five cases 81
I. FRIKHA; A. BEN HAMAD; S. FRIKHA; D. KAMMOUN; R.MALLEK; N. KOLSI; M. MEDHAFFER ; N. HAMIDA ET M. ELLOUMI

Taxanes allergy and palmar-plantar erythrodysesthesia 86

R. KHEMAKHEM ;N. KALLEL ;A. JEBALI ;L. BEN MAHMOUD; R. GARGOURI ; E. BAHLOUL ; N. BAHLOUL ET S. KAMMOUN

LES PATHOLOGIES GASTRO-INTESTINALES A EOSINOPHILES CHEZ L'ENFANT

EOSINOPHILIC GASTROINTESTINAL DISEASES IN CHILDREN

M.HSAIRI[1,2];O.KCHAOU[1,2] ;M.WÈLI[1,2];I.MOALLA[1,2]; S.TRICHILLI[1,2];B.MAALEJ[1,2] ET L.GARGOURI[1,2]

1 : Service de pédiatrie B CHU Hédi Chaker, Sfax- Tunisie
2 : Faculté de médecine, Université de Sfax-Tunisie
3 : Faculté de médecine, Université de Sfax-Tunisie

Résumé

Les pathologies gastro-intestinales à éosinophiles « EGID » chez l'enfant sont des maladies rares caractérisées par une infiltration anormale de polynucléaires éosinophiles dans les différentes couches du tractus gastro-intestinal, en l'absence de cause secondaire évidente. Elles incluent principalement l'œsophagite, la gastrite, l'entérite et la colite à éosinophiles. L'inflammation éosinophilique joue un rôle clé, provoquant des manifestations allant de douleurs abdominales légères à des troubles plus graves comme des vomissements ou une malabsorption. Le diagnostic positif se base sur un faisceau d'arguments cliniques, paracliniques et anatomopathologiques, la présentation variant selon la localisation et la profondeur de l'infiltration. Le traitement est individualisé, combinant un régime d'élimination et des médicaments comme les corticostéroïdes. Dans les formes sévères, des immunomodulateurs peuvent être nécessaires.

Mots - Clés : Œsophagite ; Eosinophile ; Gastrite ;Colite ; Enfant ;Endoscopie ; Corticoïde.

Abstract

Eosinophilic gastrointestinal diseases (EGID) in children are rare conditions characterized by abnormal infiltration of eosinophilic granulocytes into various layers of the gastrointestinal tract, without any evident secondary cause such as infection or systemic disease. They mainly include eosinophilic esophagitis, gastritis, enteritis, and colitis. Eosinophilic inflammation plays a key role, leading to manifestations ranging from mild abdominal discomfort to more severe issues like vomiting or malabsorption. Diagnosis relies on clinical, biological, and histopathological evidence, with presentations varying based on the location and depth of the infiltration. Treatment is personalized, involving elimination diets and medications such as corticosteroids. In severe cases, immunomodulators may be required.

Key- Words : Esophagitis; Eosinophil; Gastritis; Colitis; Child; Endoscopy; Corticosteroid.

ملخص

تُعدّ الأمراض الهضمية المرتبطة بالحُماتات الحمضية عند الأطفال من الأمراض النادرة التي تتميز بتسرب غير طبيعي لكريات الدم البيضاء الحمضية إلى طبقات مختلفة من الجهاز الهضمي، وذلك في غياب سبب ثانوي واضح. وتشمل هذه الأمراض بشكل رئيسي التهاب المريء، والتهاب المعدة، والتهاب الأمعاء، والتهاب القولون الحمضي. يلعب الالتهاب الناتج عن الحمضات دورًا رئيسيًا، حيث يسبب أعراضًا تتراوح من آلام خفيفة في البطن إلى اضطرابات أكثر خطورة مثل القيء أو سوء الامتصاص. يعتمد التشخيص الإيجابي على مجموعة من المؤشرات السريرية والفحوص المساعدة والفحوص التشريحية المرضية، وتختلف الأعراض حسب مكان وعمق التسرب. يتم تكييف العلاج بشكل فردي، ويجمع بين حمية غذائية إقصائية وأدوية مثل الكورتيكوستيرويدات. وفي الحالات الشديدة، قد تكون هناك حاجة إلى معدلات مناعية.

الكلمات المفاتيح : التهاب المريء ; الحمضات ; التهاب المعدة ; التهاب القولون ; الأطفال ; التنظير ; الكورتيكوستيرويد.

Correspondance
Manel Hsairi
Service de pédiatrie B CHU Hédi Chaker, Sfax- Tunisie .
E-mail : manelhsairi6@gmail.com
Cet article est en libre accès distribué selon les termes et conditions de la licence Creative Commons Attribution (CC BY) (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

INTRODUCTION

Les pathologies gastro-intestinales à éosinophiles, connues sous le terme "Eosinophilic Gastrointestinal Diseases" (EGID), sont un groupe de maladies rares chez l'enfant, caractérisées par une infiltration anormale de polynucléaires éosinophiles dans le tractus gastro-intestinal, sans cause secondaire évidente [1]. Elles incluent principalement l'œsophagite, la gastrite, l'entérite et la colite à éosinophiles.

L'incidence de ces pathologies est en augmentation, bien qu'elles aient pu être sous-diagnostiquées à cause de symptômes non spécifiques [1].

L'inflammation éosinophilique joue un rôle central dans ces pathologies, avec des manifestations cliniques variées allant de l'inconfort abdominal à des symptômes plus sévères comme des douleurs chroniques ou des troubles de l'alimentation [2]. Tandis que l'œsophagite à éosinophiles est bien définie avec des lignes directrices claires, les EGID non œsophagiennes restent mal comprises [3]. Le diagnostic positif se base sur un faisceau d'arguments cliniques, paracliniques et anatomopathologiques [4].

Le traitement des EGID est individualisé, combinant régime d'élimination et médicaments, tels que les corticostéroïdes, pour réduire l'inflammation. Des immunomodulateurs peuvent être utilisés pour les formes sévères. L'objectif est l'amélioration clinique et la prévention des complications [5]. Une prise en charge spécialisée est cruciale, impliquant une bonne transition entre pédiatre et gastro-entérologue adulte.

DEFINITION ET NOMENCLATURE

Les pathologies gastro-intestinales à éosinophiles (EGID) ou 'Eosinophilic Gastrointestinal Diseases' sont des maladies inflammatoires chroniques caractérisées par une infiltration d'éosinophiles dans le tractus gastro-intestinal sans cause secondaire d'éosinophilie [6]. Décrites pour la première fois par Kaijser en 1937, elles représentent un groupe hétérogène de troubles qui touchent sélectivement différents segments du tractus gastro-intestinal, de l'œsophage au rectum [7]. Les EGID sont classées comme suit : l'œsophagite à éosinophiles (EoE), qui affecte l'œsophage, et les EGID non EoE, incluant la gastrite à éosinophiles (EoG) qui affecte l'estomac, l'entérite à éosinophiles qui touche l'intestin grêle avec des sous-catégories telles que la duodénite à éosinophiles (EoD), la jéjunite à éosinophiles (EoJ) et l'iléite à éosinophiles (EoI), et enfin, la colite à éosinophiles (EoC) qui affecte le côlon. Parfois, plusieurs parties du tube digestif peuvent être touchées, simultanément ou successivement [6]. Les critères histologiques principaux incluent un comptage d'éosinophiles supérieur au seuil par champ microscopique, qui varie selon le site anatomique (Œsophage, estomac, intestin grêle, colon). L'éosinophilie peut affecter toute la paroi, allant de la muqueuse à la séreuse, entraînant des complications comme des sténoses [6, 8, 9].

DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

Comme il n'existe pas encore de consensus international sur les critères diagnostiques des EGID, à l'exception de l'EoE, leur prévalence exacte reste difficile à estimer. Cette pathologie demeure rare, avec une incidence annuelle de 2 à 18 pour 100 000 et une moyenne de 7,7 pour 100 000 en population pédiatrique, tandis que la prévalence chez les adultes se situe entre 31 et 55 pour 100 000 [10]. La prévalence de l'EoE est quant à elle estimée entre 34,4 et 52 pour 100 000 dans les pays occidentaux [11]. Concernant les EGID non EoE, la prévalence est estimée entre 1 et 30 pour 100 000 personnes [12]. Bien que les données exactes sur l'épidémiologie ne soient pas encore claires, le diagnostic des EGID non EoE a montré une tendance à la hausse au cours de la dernière décennie [13].

En ce qui concerne le sexe, une prédominance masculine de 2 à 3 a été observée dans l'EoE [14]. Pour les EGID non EoE, la pathologie est légèrement plus fréquente chez les femmes, avec un sexe ratio de 1,11 [15].

La prévalence des EGID est plus élevée chez les enfants (<18 ans) et tend à diminuer avec l'âge [15, 16]. Cependant, l'âge de début de la symptomatologie varie en fonction de la localisation dans le tube digestif, ainsi que selon les origines et les ethnies. Une méta-analyse réalisée à New York en 2021 a révélé un délai moyen de 3,6 ans entre l'apparition des symptômes et le diagnostic d'EoG ou d'EoD, avec pour causes principales le retard dans le transfert vers un gastro-entérologue, la réalisation tardive d'une endoscopie et l'absence de biopsie ou d'évaluation histopathologique, retardant ainsi le diagnostic de 1,6 an en moyenne dans 38,2 % des cas initiaux [17].

Concernant les antécédents familiaux, les études ont montré que les patients atteints d'EGID présentent souvent des antécédents familiaux d'atopie ou de maladies auto-immunes.

Un terrain atopique familial est retrouvé chez environ 50 % des patients (asthme, rhino-conjonctivite allergique) [18]. Des antécédents familiaux de maladies auto-immunes, comme la maladie cœliaque, le lupus érythémateux disséminé ou la thyroïdite de Hashimoto, peuvent également être observés chez les patients atteints d'EGID [19]. Cela suggère une prédisposition génétique à des réponses immunitaires anormales, potentiellement influencée par des variations génétiques affectant la réponse des lymphocytes T de type 2, impliqués dans l'inflammation éosinophilique [20] .
Sur le plan des antécédents personnels, de nombreux patients atteints d'EGID présentent des antécédents d'allergies alimentaires ou d'atopie, telles que l'eczéma, la rhinite allergique ou l'asthme. La sensibilisation à des allergènes spécifiques, comme les protéines de lait, le soja, le blé ou les fruits de mer, est également fréquente. Dans l'EoE, une atopie personnelle est présente dans 50 à 60 % des cas [11,21], et dans environ 41 à 73 % des cas chez les patients atteints d'EGID non EoE [20].

ŒSOPHAGITE A EOSINOPHILES

1- Présentation clinique

Les symptômes sont peu spécifiques et varient d'une personne à l'autre selon la tranche d'âge touchée et selon l'ancienneté de l'atteinte. Chez les enfants de moins de 5 ans, l'EoE se manifeste souvent par un RGO qui ne s'améliore pas sous IPP prescrits pendant une durée supérieure à semaines, des vomissements récurrents, des difficultés alimentaires persistants, un ralentissement ou une cassure de la croissance pondérale et parfois par des douleurs abdominales [22].
Chez les jeunes enfants, on peut observer des retards de croissance, des vomissements, un refus alimentaire et des difficultés de passage vers des aliments plus solides.
Chez le grand enfant et l'adolescent, la dysphagie est le maitre symptôme de l'EoE. Elle est présente dans plus de 80% des cas. Elle est de type organique intéressant les solides.
L'examen clinique est généralement pauvre. Il sert à éliminer les diagnostics différentiels, rechercher des signes d'atopies (dermatite atopique, eczéma, conjonctivite allergique…) et d'évaluer le retentissent sur le développement staturopondéral par la mesure du poids , taille et l'indice de masse corporelle.

2- Examens biologiques

Les examens biologiques ont pour objectif, au moment du diagnostic, d'éliminer d'autres diagnostics différentiels, de s'orienter vers le diagnostic et d'évaluer l'état nutritionnel. L'éosinophilie sanguine, bien qu'elle ne soit pas spécifique à l'EoE, peut indiquer une inflammation allergique systémique. Dans 40 à 60 % des cas, les patients présentent une augmentation du nombre d'éosinophiles dans le sang, le plus souvent modérée, dépassant légèrement le seuil normal de 500 éosinophiles/ml. Cependant, une numération normale des éosinophiles ne permet pas d'exclure la présence d'une réaction allergique systémique [23,24]. Une anémie d'origine ferriprive ou inflammatoire peut être présente dans les formes sévères. Une concentration élevée d'IgE sériques est fréquemment observée, bien que des IgE dirigées contre un allergène spécifique n'aient pas été détectées [25].
Concernant les biomarqueurs spécifiques, les niveaux sériques de certaines cytokines liées à la pathogenèse de l'EoE, comme l'éotaxine-3 et l'IL-5, ont été initialement explorés comme biomarqueurs potentiels. Cependant, les résultats n'ont pas été concluants, et 49 autres cytokines d'importance immunologique ont été analysées sans qu'aucune ne soit identifiée comme cliniquement utile pour le diagnostic ou l'évaluation de la gravité de l'EoE [26]. Des recherches ont aussi exploré la possibilité d'utiliser la sécrétion œsophagienne, recueillie par un test de corde œsophagienne, comme alternative aux échantillons sanguins pour le diagnostic de l'EoE , mais ces dosages ne sont pas disponibles en Tunisie [27].
Les études génétiques et moléculaires récentes se sont concentrées sur les mécanismes à l'origine de l'EoE, révélant plusieurs loci génétiques associés à une prédisposition à cette condition. L'analyse de l'expression génique a aussi permis d'explorer les voies biologiques impliquées dans le développement de la maladie. Bien que ces recherches soient encore à leurs débuts, elles offrent un espoir pour une meilleure compréhension de l'EoE et pourraient conduire à des traitements personnalisés [28].

3- Examen endoscopique

L'endoscopie digestive haute est l'examen clé pour le diagnostic de l'œsophagites à éosinophile. Elle fournit des informations essentielles concernant les

modifications de la muqueuse et les réponses aux interventions thérapeutiques.

Les lésions œsophagiennes, qu'elles soient majeures ou mineures, peuvent être localisées ou diffuses tout au long du corps de l'œsophage. Cela impose la nécessité de pratiquer plusieurs prélèvements œsophagiens [29-31]. Il est recommandé à l'opérateur de réaliser au moins six biopsies, en prélevant au minimum deux échantillons par étage : tiers inférieur, tiers moyen et tiers supérieur car les éosinophiles dans l'œsophage peuvent être présents de manière inégale, avec des zones d'infiltration éosinophile localisée. L'aspect endoscopique peut être normal dans 10%–32% des cas surtout chez le jeune enfant d'où la nécessité de réaliser des biopsies systématiques [31]. Il est également recommandé de réaliser une biopsie gastrique et duodénale, lors de la première endoscopie pour rechercher une infiltration plus étendue en PNE [10].

A l'état normal, la muqueuse œsophagienne est dépourvue de polynucléaire éosinophiles [32, 33].

En cas d'EoE l'examen anatomopathologique montre un infiltrat inflammatoire comportant un nombre supérieur ou égal à 15 PNE/champ (CFG) ou 60 PNE/mm² [34]. Il est important de retenir qu'une seule biopsie négative n'exclut pas l'œsophagite à Eo en raison d'une erreur d'échantillonnage.

Le transit œso-gastroduodénal dans le cadre de l'EoE est souvent normal. Il est recommandé de le réaliser lors des poussées aiguës ou en cas de dysphagie pour diagnostiquer une sténose œsophagienne et surveiller son évolution [32].

4- Diagnostics différentiels

Plusieurs diagnostics différentiels doivent être éliminés avant de retenir de diagnostic d'EoE tel que le RGO, les Infection fongique, virale ou parasitaire, la maladie de Crohn l'hypersensibilité médicamenteuse, le syndrome hyper-éosinophilique et les pathologies auto-immunes et vascularite [15].

5- Prise en charge thérapeutique

Concernant la prise en charge thérapeutique, les directives des consensus actuelles établissent trois volets thérapeutiques : les IPP, les corticostéroïdes et une thérapie diététique, tous considérés comme des choix de première ligne. L'option choisie doit être individualisée et convenue avec le patient.

Le traitement d'induction de l'EoE qui a pour but l'induction d'une rémission clinique et endoscopique repose principalement sur des thérapies diététiques, l'utilisation des IPP et la corticothérapie. La thérapie diététique vise à éliminer les aliments responsables, permettant une rémission clinique et histologique durable sans recours aux médicaments [10,30,35]. Selon le registre européen, un régime d'éviction était prescrit chez 80% des patients et en monothérapie chez seulement 30% des patients [36]. Néanmoins, le régime d'éviction empirique est souvent privilégié, notamment en excluant le lait en première ligne, avec des stratégies "Step Up" et "Step Down" adaptant le nombre d'aliments exclus selon la réponse [37,38]. Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont fréquemment utilisés pour réduire l'infiltration éosinophilique et sont administrés à des doses minimales efficaces pour maintenir la rémission [23,39]. La corticothérapie, notamment avec le budésonide visqueux et les corticoïdes inhalés comme la fluticasone, démontre des taux de rémission élevés mais nécessite une surveillance des effets secondaires, surtout en cas de traitement systémique [23, 30,40,41]. Les sténoses associées à l'EoE, observées dans environ 25 % des cas, peuvent nécessiter des dilatations endoscopiques en complément des traitements médicaux pour les formes sévères [42]. De nouvelles thérapies incluant des biothérapies, bien qu'encourageantes dans des essais cliniques, sont réservées aux adultes et adolescents réfractaires aux traitements classiques [43,44]. En entretien, il est recommandé de poursuivre le traitement ou le régime ayant permis d'induire la rémission, notamment avec les IPP et les corticoïdes topiques à faible dose pour prévenir les rechutes [45]. Un suivi annuel est essentiel pour contrôler l'évolution et prévenir les complications de l'EoE telles que les sténoses, avec une endoscopie de contrôle pratiquée dans les trois mois suivant l'initiation du traitement [46].

PATHOLOGIES GASTRO-INTESTINALES A EOSINOPHILES NON ŒSOPHAGIENNES

1- Présentation clinique

La présentation clinique des EGID non EoE n'est pas spécifique, et le retard de diagnostic est fréquent [17]. Les symptômes varient selon le segment digestif touché. Dans les cas de gastrite éosinophilique (EoG), on observe principalement des douleurs épigastriques, des vomissements ou

une perte de poids, alors que l'entérite éosinophilique (EoN) se manifeste par des douleurs abdominales, des vomissements, une hématémèse ou de la diarrhée. La colite éosinophilique (EoC), quant à elle, se traduit par des douleurs abdominales, de la diarrhée ou de la constipation, ainsi que des rectorragies. En outre, les symptômes varient également selon la profondeur de l'infiltration éosinophilique, classée selon la classification de Klein : une atteinte muqueuse entraîne des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, de la diarrhée, des saignements rectaux, de l'anémie, une malabsorption, une perte de poids, une entéropathie exsudative et une hypoalbuminémie. Une infiltration musculaire peut provoquer une dysmotilité et une obstruction, tandis qu'une atteinte de la séreuse peut entraîner des ballonnements et une ascite.
Rarement, la maladie peut se manifester par une occlusion digestive due à une sténose ou un volvulus. La stagnation pondérale, la perte de poids ou une cassure de la courbe staturo-pondérale sont souvent notées dans les cas d'EGID.

2- Examens biologiques

Les examens biologiques visent à éliminer d'autres diagnostics différentiels, orienter le diagnostic et évaluer l'état nutritionnel. Selon les recommandations de l'ESPEGHAN et la NASPEGHAN de 2024, le bilan initial minimal en cas de suspicion d'EGID non EoE inclut une NFS, un bilan inflammatoire, un bilan nutritionnel, une albuminémie, une protidémie, une évaluation de la fonction hépatique et rénale, un examen microscopique des selles, ainsi que des tests sérologiques pour Strongyloides et Toxocara, en fonction de l'épidémiologie locale et de l'incidence [3]. La numération des éosinophiles périphériques est généralement élevée mais reste normale dans environ 20 % des cas. Plus de 70 % des patients atteints d'EGID présentent une éosinophilie sanguine périphérique transitoire (>500/mm³), et une éosinophilie sévère (>1500/mm³) peut être observée, principalement dans les formes séreuses d'EGID, où un syndrome hyperéosinophilie (HES) doit être exclu. Toutefois, l'éosinophilie périphérique ne permet ni d'évaluer l'activité de la maladie ni la réponse au traitement dans les EGID [21]. L'anémie, souvent due à une altération de l'absorption du fer et à des saignements gastro-intestinaux occultes, est également fréquente. Les taux d'IgE sériques totaux peuvent être élevés chez les enfants, mais ils ne sont ni spécifiques ni sensibles pour le diagnostic [3].
Concernant les marqueurs fécaux, il existe peu de preuves soutenant l'utilisation de la calprotectine fécale (CPF) pour le diagnostic ou le suivi des EGID non EoE car elle reflète l'inflammation neutrophilique plutôt que l'activité éosinophilique [3]. Des signes de malabsorption ou d'entéropathie par perte de protéines, tels que l'hypoalbuminémie, peuvent apparaître, notamment en cas d'atteinte muqueuse en raison de l'augmentation de la perméabilité. L'entéropathie exsudative peut être évaluée par la mesure de la clairance l'alpha-1-antitrypsine fécale sur une collecte de selles de 24 heures [21,47], et une hypogammaglobulinémie peut résulter de la perte de protéines.

3- Examen endoscopique

L'endoscopie digestive est le gold standard dans le diagnostic des EGID.
Elle permet de mettre en évidence les lésions macroscopiques et de réaliser des biopsies des différents segments du tube digestif.
Les patients atteints d'EGID présentent souvent des aspects endoscopiques non spécifiques. Dans de nombreux cas, la muqueuse gastro-intestinale peut apparaître normale à l'examen macroscopique, ce qui rend plus difficile le diagnostic [48]. Mais parfois elle peut montrer certaines anomalies telles que les nodules, l'érythème, les ulcérations, l'œdème, la fragilité muqueuse, des érosions focales, un épaississement des plis et des polypes (Tableau I).

Tableau I: Aspects macroscopiques des différentes parties du segment digestif évocateurs d'EGID non EoE

Localisation dans le tube digestif	Résultats endoscopiques
EoG/EoD/EoN	- Ulcère qui peut se compliuer de saignement ou de perforation -Érosions muqueuses -Muqueuse fragile et parfois avec saignements - Plis gastriques ou intestinaux épaissis - Nodule - Œdème muqueux - Erythème et fragilité - Apparence normale
EoG/EoD/EoN (avec atteinte musculaire)	- Rétrécissement de la lumière, sténose pylorique
EoC	- Hyperhémie - Œdème - Erosions - Ulcères - Apparence nodulaire ou polypoïde - Fragilité - Pseudo polypes - Endoscopie normale

EoG : gastrite à éosinophiles, EoD : duodénite à éosinophiles, EoN : entérite à éosinophiles, EoC : colite à éosinophiles.

Les recommandations actuelles d'ESPGHAN et NASPGHAN de 2024 soulignent l'importance de documenter systématiquement l'aspect macroscopique de la muqueuse lors des évaluations endoscopiques. De plus, il est fortement recommandé de réaliser plusieurs biopsies, y compris au niveau de l'antre gastrique, du corps gastrique et du duodénum pour les symptômes évocateurs d'EoG ou d'EoC. Ces aspects peuvent être segmentaires ou diffus, justifiant la réalisation de biopsies multiples. Ces biopsies doivent être prélevées à la fois dans des zones de muqueuse normale et anormale, afin d'améliorer la précision du diagnostic [3]. Il n'existe pas de consensus établi concernant le nombre et la localisation optimaux des biopsies pour diagnostiquer les EGID non-EoE [49].

Les atteintes musculaires et des séreuses peuvent être confirmées lors d'une résection chirurgicale en cas de sténose ou, plus rarement, par des biopsies transmurales réalisées sous cœlioscopie [18].

L'histologie permet un diagnostic de certitude mais elle nécessite un anatomopathologiste entrainé et compétent.

Contrairement à l'œsophage, où les éosinophiles sont normalement absents, ces cellules sont des résidents naturels de la muqueuse dans le reste du tractus gastro-intestinal. Le nombre de PNE dans la lamina propria à tendance à augmenter progressivement le long du tube digestif jusqu'au cæcum puis à diminuer par la suite le long du côlon [50]. Le seuil pathologique de PNE n'est pas clairement défini. Des efforts ont été déployés au fil des décennies pour définir les densités normales et les pics de comptage des éosinophiles dans le tractus gastro-intestinal pédiatrique [51]. Cependant, ces études présentent plusieurs limitations importantes.

Les seuils les plus couramment utilisés et recommandés par ESPGHAN et NASPGHAN de 2024 sont représenté dans le tableau II.

Tableau II : Seuils suggérés par ESPGHAN et NASPGHAN de 2024 pour le comptage des éosinophiles pour le diagnostic des EGID non EoE [3]

Site	Seuil de consensus pour le pic d'éosinophiles/0,27 mm² HPF	Seuil de consensus pour le pic d'éosinophiles/mm²
Estomac	≥ 30	≥ 110
Duodénum	≥ 50	≥ 185
Iléon terminal	≥ 60	≥ 220
Caecum et colon ascendant	≥ 100	≥ 370
Colon transverse et descendant	≥ 80	≥ 300

Les examens morphologiques peuvent être normaux ou révéler des anomalies souvent non spécifiques tels qu'un épaississement de la paroi intestinale, une stratification de cette paroi, ainsi qu'un épaississement diffus des plis muqueux [52] . Deux signes distinctifs, rapportés dans plusieurs études de cas, pourraient toutefois faciliter le diagnostic [53] . Le premier est le "signe du membre d'arachnide", caractérisé par un aspect de pattes d'araignée du contraste dans les sinus muqueux, résultant de l'épaississement de la muqueuse. Le second, le "signe du halo", correspond à la stratification de la paroi intestinale causée par un œdème sous-muqueux. Ces signes, indicateurs d'une pathologie inflammatoire, peuvent donc aider à distinguer les EGID d'une pathologie néoplasique, telle qu'un lymphome ou un carcinome [24].

4- Diagnostics différentiels

Une fois l'infiltration éosinophilique digestive est confirmée, il est essentiel d'écarter les affections secondaires susceptibles d'entraîner une hyperéosinophilie, afin de poser un diagnostic précis (Tableau III) [54].

Tableau III : Tableau récapitulatif des diagnostics différentiels des EGID non œsophagienne [54]

Pathologies	Diagnostics différentiels
Gastrite à éosinophile	-Infections (parasites/helminthes ; virales ; Helicobacter pylori) -Maladie inflammatoire chronique de l'intestin -Maladies du tissu conjonctif -Syndrome d'hyperéosinophilie -Insuffisance surrénalienne
Entérite à éosinophiles : Duodénite éosinophilique Iléite éosinophilique Jéjunite éosinophilique	-Maladie inflammatoire chronique de l'intestin -Syndrome d'hyperéosinophilie -Leucémie et autres malignités -Infections (parasites/helminthes ; virales ; Helicobacter pylori) -Insuffisance surrénalienne -Maladies du tissu conjonctif -Maladies auto-immunes et vascularites (syndrome de Churg-Strauss/ granulomatose éosinophilique avec polyangéite) -Réactions d'hypersensibilité aux médicaments -Expositions toxiques ou alimentaires -Maladie du greffon contre l'hôte -Maladies mendéliennes (syndrome de Marfan de type II, syndrome de Loeys-Dietz, syndrome d'immunodéficience élevée d'atopie, syndrome de perte métabolique sévère)
Colite à éosinophile	-Allergie alimentaire et médicamenteuse -Infections (parasites/helminthes, virales) -Syndrome d'hyperéosinophilie -Maladie inflammatoire chronique de l'intestin -Maladies auto-immunes -Maladie chronique du greffon contre l'hôte, -Dysrégulation immunitaire telle que le syndrome d'entrée polyendocrinopathique X-liée et d'autres immunodéficiences, et entérocolite mastocytaire ou mastocytose systémique

Cependant, il est à préciser que les EGID non-EoE ont été décrits en association avec les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, bien que la relation exacte n'ait pas encore été établie [55].

5- Prise en charge thérapeutique :

En général, les preuves disponibles sur les traitements individuels des EGID non-EoE sont limitées, et les décisions thérapeutiques sont encore largement basées sur l'expérience et les recommandations d'experts [13]. La prise en charge des EGID non EoE est multidisciplinaire. Elle nécessite l'intervention de gastro-pédiatre, nutritionniste, allergologue, pédopsychiatre ainsi que plusieurs autres spécialités.

Le principe général consiste à contrôler l'inflammation via le traitement d'induction et maintenir la rémission par le traitement d'entretien afin de prévenir les complications telles que les sténoses digestives.

Concernant le traitement d'induction, les IPP ont démontré leur capacité à réduire l'éosinophilie gastrique et duodénale, apportant ainsi un soulagement symptomatique [55]. Les corticostéroïdes jouent également un rôle central dans le traitement des EGID non-EoE, avec des réponses cliniques positives observées dans 80 à 100 % des cas [13]. L'utilisation de prednisone orale pour induire une rémission est recommandée, parfois prolongée pour maintenir les résultats, bien que les données précises sur la posologie optimale soient limitées.

Pour les options de traitement diététique, un régime d'élimination de six groupes d'aliments, excluant le lait, les œufs, le blé, le soja, les arachides, et les fruits de mer, a été recommandé pour tous les patients dès le diagnostic, pour une durée minimale de trois mois. Les régimes d'élimination sont en effet fréquemment utilisés et montrent une amélioration clinique dans plus de 75 % des cas d'EGID non-EoE, avec une rémission histologique rapportée dans 83 % des cas [56, 57]. Le régime est introduit avec l'aide d'une diététicienne qualifiée pour assurer le respect des restrictions et éviter les carences nutritionnelles. La réintroduction des aliments est progressive, permettant d'identifier les déclencheurs spécifiques.

En cas de résistance ou de formes sévères d'EGID, des immunomodulateurs comme l'azathioprine (AZA) peuvent être utilisés. Ce médicament est un promédicament converti en 6-mercaptopurine, inhibant la prolifération des lymphocytes T et B [58]. Le suivi régulier est essentiel, en particulier pour la recherche de cytopénies ou de pancréatites, qui nécessitent l'arrêt du traitement.

Parmi les nouvelles thérapies, plusieurs molécules sont en cours d'étude pour les EGID non-EoE. Le Lirentelimab (AK002), ciblant le siglec-8 et affectant les éosinophiles et les mastocytes, a montré des résultats prometteurs dans des essais de phase 2 pour traiter l'éosinophilie gastro-duodénale (EoG et EoD) [59]. Le Vedolizumab, un inhibiteur de l'intégrine α4β7, a permis une amélioration clinique dans une petite série de cas, bien que les résultats demeurent mitigés [60]. Le Dupilumab, un inhibiteur des récepteurs IL-4 et IL-13, présente également des résultats encourageants dans les essais de phase 2 pour l'EoE, avec des études en cours pour d'autres types d'EGID [61]. Les anti-IL-5 comme le mépolizumab, le reslizumab et le benralizumab, bien qu'efficaces dans l'asthme éosinophilique, ont des résultats limités dans l'EoE, bien que le benralizumab ait démontré une réduction de l'éosinophilie gastro-intestinale dans certains cas [62].

L'expansion des options thérapeutiques pour les EGID non-EoE repose sur une meilleure compréhension de la physiopathologie de ces maladies. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour identifier des cibles thérapeutiques précises au sein de la cascade inflammatoire Th2 et, à terme, développer des traitements plus efficaces.

L'évolution des EGID non-EoE chez les enfants reste incertaine, et aucune étude spécifique sur la thérapie d'entretien n'a été menée. Le groupe NASPEGHAN et ESPEGHAN recommandent donc de poursuivre un traitement d'entretien en l'absence de données définitives. Cette décision doit être prise en collaboration avec le patient et sa famille, et un suivi régulier est conseillé en cas d'arrêt du traitement pour surveiller d'éventuelles complications. En cas de récidive, une endoscopie préalable permet de confirmer l'inflammation éosinophilique. Les options de traitement à long terme incluent les stéroïdes topiques et l'exclusion alimentaire des allergènes, avec un appui diététique si possible [3]. La prednisone peut induire une rémission en deux semaines, mais le budésonide est privilégié pour son action locale et son faible risque d'effets indésirables. Dans les cas sévères, résistants ou dépendants des stéroïdes, des immunomodulateurs tels que l'azathioprine peuvent être envisagés pour le traitement de maintenance [63].

6- Evolution et histoire naturelle :

L'évolution naturelle des EGID non EoE reste peu claire, avec des études limitées aux rapports de cas et de petites séries. Bien que certains patients non traités connaissent rarement une rémission spontanée, d'autres évoluent vers une malabsorption et une malnutrition sévère [64]. La chronicité des EGID non-EoE est soutenue par des symptômes persistants, des anomalies endoscopiques et histologiques, et des phases de rémission et de rechute, rendant essentiel le suivi à long terme. Le profil de forme continue semble plus fréquent chez les patients atteints de la forme muqueuse [65]. Dans une étude américaine, sur 35 patients atteints de gastro-entérite éosinophilique, ceux avec une maladie sévère présentaient des symptômes chroniques nécessitant un traitement continu dans 63 % des cas, tandis que 80 % des patients avec une maladie légère sont entrés en rémission sans traitement prolongé. Les antécédents allergiques étaient plus fréquents chez les patients sévèrement atteints [66]. Globalement, le pronostic des EGID non-EoE est favorable, sans risque accru de malignité [67]. Aucune preuve n'indique que les EGID non-EoE soient pré-malignes [68]. Des études à long terme sont nécessaires pour mieux comprendre l'évolution à long terme de ces troubles, et des recherches futures s'avèrent essentielles pour approfondir notre connaissance des EGID non-EoE.

CONCLUSION

Les EGID représentent un ensemble hétérogène de maladies gastro-intestinales émergentes, comprenant divers sous-groupes caractérisés par des schémas inflammatoires et des profils cliniques variés, allant des formes atopiques aux non-atopiques. Ces maladies évoluent de façon chronique ou intermittente, impactant fortement la qualité de vie des patients, souvent en raison d'une adhésion insuffisante aux traitements et aux consultations de suivi. Les traitements restrictifs et prolongés, le recours fréquent aux endoscopies, et le nombre limité de centres pédiatriques spécialisés avec une équipe pluridisciplinaire constituent des freins au suivi et à une réponse optimale aux traitements. Des recherches futures sont nécessaires pour identifier des outils non invasifs permettant d'évaluer l'inflammation intestinale et la réponse aux traitements et pour standardiser les valeurs pathologiques des éosinophiles intestinaux pour mieux diagnostiquer les EGID non œsophagiennes et développer des traitements adaptés pour leur prise en charge.

Conflits d'intérêt : aucun

REFERENCES

[1] Lemale J, Dainese L, Tounian P. Les gastro-entéro-colites à éosinophiles chez l'enfant : des maladies de plus en plus fréquentes. Archives de Pédiatrie. juill 2015;22(7):769-777.

[2] Janssens J, Vanuytsel T. Non-esophageal eosinophilic gastrointestinal diseases: a narrative review. AGEB. sept 2023;86(3):449-459.

[3] Papadopoulou A, Amil-Dias J, Auth MK, Chehade M, Collins MH, Gupta SK, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines on Childhood Eosinophilic Gastrointestinal Disorders Beyond Eosinophilic Esophagitis. J pediatr gastroenterol nutr. Janv 2024;78(1):122-152.

[4] Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, Zinsmeister AR. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. Gut. janv 1990;31(1):54-58.

[5] Chen PH, Anderson L, Zhang K, Weiss GA. Eosinophilic Gastritis/Gastroenteritis. Curr Gastroenterol Rep. 30 juill 2021;23(8):13.

[6] Koutri E, Papadopoulou A. Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in Childhood. Ann Nutr Metab. 2018;73(Suppl. 4):18-28.

[7] R K. Zur Kenntnis der allergisch en Affektionen des Verdauungskanals vom Standpunkt des Chirungen aus. Arch Klin Chir. 1937;188:36-64.

[8]Walker MM, Potter M, Talley NJ. Eosinophilic gastroenteritis and other eosinophilic gut diseases distal to the oesophagus. The Lancet Gastroenterology & Hepatology. 1 avr 2018;3(4):271-280.

[9] Kefi M, Ayari M, Bourguiba R, Abdelaali I, Douggui MH, Bellakhal S, et al. Les troubles gastro-intestinaux à éosinophiles : étude clinique d'une série de cas. La Revue de Médecine Interne. 1 déc 2023;44:A526.

[10] Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United European Gastroenterol J.avr 2017;5(3):335-358.

[11] Shaheen NJ, Mukkada V, Eichinger CS, Schofield H, Todorova L, Falk GW. Natural history of eosinophilic esophagitis: a systematic review of epidemiology and disease course. Dis Esophagus. 1 août 2018;31(8):doy015.

[12] Prevalence of Eosinophilic Gastritis, Gastroenteritis, and Colitis - Jensen - 2016 – Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition - Wiley Online Library

[13] Pesek RD, Reed CC, Muir AB, Fulkerson PC, Menard-Katcher C, Falk GW, et al. Increasing Rates of Diagnosis, Substantial Co-Occurrence, and Variable Treatment Patterns of Eosinophilic Gastritis, Gastroenteritis, and Colitis Based on 10-Year Data Across a Multicenter Consortium. Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG. juin 2019;114(6):984.

[14] Dellon ES, Jensen ET, Martin CF, Shaheen NJ, Kappelman MD. Prevalence of eosinophilic esophagitis in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol. Avr 2014;12(4):589-596.e1.

[15] Mansoor E, Saleh MA, Cooper GS. Prevalence of Eosinophilic Gastroenteritis and Colitis in a Population-Based Study, From 2012 to 2017. Clin Gastroenterol Hepatol. Nov 2017;15(11):1733-1741.

[16] Jensen ET, Martin CF, Kappelman MD, Dellon ES. Prevalence of Eosinophilic Gastritis, Gastroenteritis, and Colitis: Estimates From a National Administrative Database. J PediatrGastroenterol Nutr. janv 2016;62(1):36-42.
[17] Chehade M, Kamboj AP, Atkins D, Gehman LT. Diagnostic Delay in Patients wit Eosinophilic Gastritis and/or Duodenitis: A Population-Based Study. J Allergy Cli Immunol Pract. mai 2021;9(5):2050-2059.e20.
[18] Raux B, Rudler F, Blanc P, de Chambrun GP. Eosinophilic gastroenteritis: Epidemiology,diagnostic and treatment. 2024;29.
[19] Lecouffe-Desprets M, Groh M, Bour B, Le Jeunne C, Puéchal X. Eosinophilic gastrointestinal disorders associated with autoimmune connective tissue disease. Joint Bone Spine. oct 2016;83(5):479-484.
[20] Keely S, Walker MM, Marks E, Talley NJ. Immune dysregulation in the functional gastrointestinal disorders. Eur J Clin Invest. déc 2015;45(12):1350-1359.
[21] Capucilli P, Hill DA. Allergic Comorbidity in Eosinophilic Esophagitis: Mechanistic Relevance and Clinical Implications. Clin Rev Allergy Immunol. août 2019;57(1):111-127.[22]2022_07_pnds_oesophagite_a_eosinophiles_chez_lenfant_vf.pdf.
[23] Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. Gastroenterology. oct 2018;155(4):1022-1033.e10.
[24] Straumann A, Katzka DA. Diagnosis and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterology. janv 2018;154(2):346-359.
[25] Ishimura N, Furuta K, Sato S, Ishihara S, Kinoshita Y. Limited role of allergy testing in patients with eosinophilic gastrointestinal disorders. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2013;28(8):1306-1313.
[26] Votto M, De Filippo M, Castagnoli R, Delle Cave F, Giffoni F, Santi V, et al. Noninvasive biomarkers of eosinophilic esophagitis. Acta Biomed. 29 nov 2021;92(S7):e2021530.
[27] Furuta GT, Kagalwalla AF, Lee JJ, Alumkal P, Maybruck BT, Fillon S, et al. The oesophageal string test: a novel, minimally invasive method measures mucosal inflammation in eosinophilic oesophagitis. Gut. oct 2013;62(10):1395-1405.
[28] Hines BT, Rank MA, Wright BL, Marks LA, Hagan JB, Straumann A, et al. Minimally invasive biomarker studies in eosinophilic esophagitis: A systematic review. Ann Allergy Asthma Immunol. août 2018;121(2):218-228.
[29] Dhar A, Haboubi HN, Attwood SE, Auth MKH, Dunn JM, Sweis R, et al. British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. Gut. Août 2022;71(8):1459-1487.
[30] Aceves SS, Alexander JA, Baron TH, Bredenoord AJ, Day L, Dellon ES, et al. Endoscopic approach to eosinophilic esophagitis: American Society for Gastrointestinal Endoscopy Consensus Conference. Gastrointest Endosc. oct 2022;96(4):576-592.e1.
[31] Saffari H, Peterson KA, Fang JC, Teman C, Gleich GJ, Pease LF. Patchy eosinophil distributions in an esophagectomy specimen from a patient with eosinophilic esophagitis: Implications for endoscopic biopsy. J Allergy Clin Immunol. sept 2012;130(3):798-800.
[32] Nelson MJ, Miller FH, Moy N, Zalewski A, Gonsalves N, Gregory DL, et al. Comparison of endoscopy and radiographic imaging for detection of esophageal inflammation and remodeling in adults with eosinophilic esophagitis. Gastrointest Endosc. Avr 2018;87(4):962-968.
[33] Silva J, Canão P, Espinheira MC, Trindade E, Carneiro F, Dias JA. Eosinophils in the gastrointestinal tract: how much is normal? Virchows Arch. sept 2018;473(3):313-320.
[34] Dellon ES, Khoury P, Muir AB, Liacouras CA, Safroneeva E, Atkins D, et al. A Clinical Severity Index for Eosinophilic Esophagitis: Development, Consensus, and Future Directions. Gastroenterology. juill 2022;163(1):59-76.
[35] Muir A, Falk GW. Eosinophilic Esophagitis: A Review. JAMA. 5 oct 2021;326(13):1310-1318.
[36] Hoofien A, Dias JA, Malamisura M, Rea F, Chong S, Oudshoorn J, et al. Pediatric Eosinophilic Esophagitis: Results of the European Retrospective Pediatric Eosinophilic Esophagitis Registry (RetroPEER). J Pediatr Gastroenterol Nutr. avr 2019;68(4):552-558.
[37] Molina-Infante J, Arias Á, Alcedo J, Garcia-Romero R, Casabona-Frances S, PrietoGarcia A, et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. J Allergy Clin Immunol. avr 2018;141(4):1365-1372.
[38] Lucendo AJ, Arias Á, González-Cervera J, Yagüe-Compadre JL, Guagnozzi D, Angueira T, et al. Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: a prospective study on the food cause of the disease. J Allergy Clin Immunol. mars 2013;131(3):797-804.
[39] Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, Dias JA, Allen KJ, Murch SH, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. J Pediatr Gastroenterol Nutr. janv 2014;58(1):107-118.
[40] Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. Gut. avr 2013;62(4):489-495.
[41] Hirano I, Furuta GT. Approaches and Challenges to Management of Pediatric and Adult Patients With Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterology. mars 2020;158(4):840-851.
[42] Eluri S, Tappata M, Huang KZ, Koutlas NT, Robey BS, Fan C, et al. Distal esophagus is the most commonly involved site for strictures in patients with eosinophilic esophagitis.Dis Esophagus. 5 mars 2020;33(2):doz088.
[43] Kim JP, Weingart G, Hiramoto B, Gregory DL, Gonsalves N, Hirano I. Clinical outcomes of adults with eosinophilic esophagitis with severe stricture. Gastrointest Endosc. Juill 2020;92(1):44-53.
[44] Hirano I, Chan ES, Rank MA, Sharaf RN, Stollman NH, Stukus DR, et al. AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters clinical guidelines for the management of eosinophilic esophagitis. Ann Allergy Asthma Immunol. Mai 2020;124(5):416-423.
[45] Straumann A, Conus S, Degen L, Frei C, Bussmann C, Beglinger C, et al. Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol. mai 2011;9(5):400-409.e1.
[46] Choi BS, Hong SJ, Park SH, Kim HM, Choe BH. Differences in Features and Course of Mucosal Type Eosinophilic Gastroenteritis between Korean Infants and Children. J Korean Med Sci. août 2015;30(8):1129-1135.
[47] Caldwell JM, Collins MH, Stucke EM, Putnam PE, Franciosi JP, Kushner JP, et al. Histologic eosinophilic gastritis is a systemic disorder associated with blood and extragastric eosinophilia, TH2 immunity, and a unique gastric

transcriptome. J Allergy Clin Immunol. nov 2014;134(5):1114-1124.
[48] Sheikh RA, Prindiville TP, Pecha RE, Ruebner BH. Unusual presentations of eosinophilic gastroenteritis: case series and review of literature. World J Gastroenterol. 7 mai 2009;15(17):2156-2161.
[49] Dellon ES, Collins MH, Bonis PA, Leung J, Capocelli KE, Dohil R, et al. Substantial Variability in Biopsy Practice Patterns Among Gastroenterologists for Suspected Eosinophilic Gastrointestinal Disorders. Clin Gastroenterol Hepatol. Déc 2016;14(12):1842-1844.
[50] Matsushita T, Maruyama R, Ishikawa N, Harada Y, Araki A, Chen D, et al. The number and distribution of eosinophils in the adult human gastrointestinal tract: a study and comparison of racial and environmental factors. Am J Surg Pathol. avr 2015;39(4):521-527.
[51] Lee EH, Yang HR, Lee HS. Quantitative Analysis of Distribution of the Gastrointestinal Tract Eosinophils in Childhood Functional Abdominal Pain Disorders. J Neurogastroenterol Motil. oct 2018;24(4):614-627.
[52] Wechsler JB, Bolton SM, Gray E, Kim KY, Kagalwalla AF. Defining the Patchy Landscape of Esophageal Eosinophilia in Children With Eosinophilic Esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol. sept 2022;20(9):1971-1976.e2.
[53] Nayyar AK, Royston C, Bardhan KD. Oesophageal acid-peptic strictures in the histamine H2 receptor antagonist and proton pump inhibitor era. Dig Liver Dis. Mars 2003;35(3):143-150.
[54] Hurrell JM, Genta RM, Melton SD. Histopathologic diagnosis of eosinophilic conditions in the gastrointestinal tract. Adv Anat Pathol. sept 2011;18(5):335-348.
[55] Morgenstern S, Brook E, Rinawi F, Shamir R, Assa A. Tissue and peripheral eosinophilia as predictors for disease outcome in children with ulcerative colitis. Dig Liver Dis. Févr 2017;49(2):170-174.
[56] Wauters L, Ceulemans M, Frings D, Lambaerts M, Accarie A, Toth J, et al. Proton Pump Inhibitors Reduce Duodenal Eosinophilia, Mast Cells, and Permeability in Patients With Functional Dyspepsia. Gastroenterology. avr 2021;160(5):1521-1531.e9.
[57] Arias A, González-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. juin 2014;146(7):1639-1648.
[58] Gonsalves N, Doerfler B, Zalewski A, Yang GY, Martin LJ, Zhang X, et al. Prospective study of an amino acid-based elemental diet in an eosinophilic gastritis and gastroenteritis nutrition trial. J Allergy Clin Immunol. sept 2023;152(3):676-688.
[59] Netzer P, Gschossmann JM, Straumann A, Sendensky A, Weimann R, Schoepfer AM. Corticosteroid-dependent eosinophilic oesophagitis: azathioprine and 6-mercaptopurine can induce and maintain long-term remission. Eur J Gastroenterol Hepatol. Oct 2007;19(10):865-869.
[60] Dellon ES, Peterson KA, Murray JA, Falk GW, Gonsalves N, Chehade M, et al. AntiSiglec-8 Antibody for Eosinophilic Gastritis and Duodenitis. N Engl J Med. 22 oct 2020;383(17):1624-1634.
[61] Grandinetti T, Biedermann L, Bussmann C, Straumann A, Hruz P. Eosinophilic Gastroenteritis: Clinical Manifestation, Natural Course, and Evaluation of Treatment with Corticosteroids and Vedolizumab. Dig Dis Sci. août 2019;64(8):2231-2241.
[62] Kliewer KL, Murray-Petzold C, Collins MH, Abonia JP, Bolton SM, DiTommaso LA, et al. Benralizumab for eosinophilic gastritis: a single-site, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. sept 2023;8(9):803-815.
[63] Kuang FL, De Melo MS, Makiya M, Kumar S, Brown T, Wetzler L, et al. Benralizumab Completely Depletes Gastrointestinal Tissue Eosinophils and Improves Symptoms in Eosinophilic Gastrointestinal Disease. J Allergy Clin Immunol Pract. Juin 2022;10(6):1598-1605.e2.
[64] Marasco G, Visaggi P, Vassallo M, Fiocca M, Cremon C, Barbaro MR, et al. Current and Novel Therapies for Eosinophilic Gastrointestinal Diseases. IJMS. 13 oct 2023;24(20):15165.
[65] Eosinophilic gastrointestinal diseases - UpToDate . Disponible sur: https://www.uptodate.com/contents/eosinophilic-gastrointestinal-diseases
[66] Pineton de Chambrun G, Gonzalez F, Canva JY, Gonzalez S, Houssin L, Desreumaux P, et al. Natural history of eosinophilic gastroenteritis. Clin Gastroenterol Hepatol. Nov 2011;9(11):950-956.e1.
[67] Havlichek D, Choung RS, Murray JA. Eosinophilic Gastroenteritis: Using Presenting Findings to Predict Disease Course. Clin Transl Gastroenterol. 8 oct 2021;12(10):e00394.
[68] Sunkara T, Rawla P, Yarlagadda KS, Gaduputi V. Eosinophilic gastroenteritis: diagnosis and clinical perspectives. Clin Exp Gastroenterol. 2019;12:239-253.

LES EFFETS INDESIRABLES DES INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS : MYTHE OU REALITE

ADVERSE EFFECTS OF PROTON PUMP INHIBITORS

M. BOUDABBOUS [1,2] ; H. GDOURA[1,2] ; L.CHTOUROU[1,2] ; M. MOALLA[1,2]; L. MNIF[1,2] ; A.AMOURI[1,2] ET N.TAHRI [1,2]

1 : Service d'Hépato-Gastroentérologie- CHU Hédi Chaker Sfax -Tunisie.
2 : Faculté de médecine de Sfax, Université de Sfax- Tunisie

Résumé

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) représentent un traitement efficace et très utilisé. Cependant, à long terme, ils sembleraient provoquer des effets indésirables potentiellement graves mais non consensuels. Le but de cette mise au point est de préciser ces différents effets indésirables et leur niveau de preuve.
Parmi les risques théoriques de l'utilisation au long cours de ces médicaments, l'augmentation du risque de survenue d'infections digestives et pulmonaires, de néoplasies gastriques, de néphropathies, de colites microscopiques ainsi que des complications de la cirrhose sont les plus validés. Par contre, les données sont insuffisantes concernant l'imputabilité des IPP dans la genèse de la malabsorption, la démence et de fractures.

Mots - clés : Inhibiteurs de la pompe à protons ; Effets indésirables.

Abstract

Proton pump inhibitors (PPIs) are an effective and widely-used treatment. However, over the long term, they appear to cause potentially serious adverse effects, which are not yet widely proven. The aim of this update is to clarify these adverse effects and their level of evidence.
Among the theoretical risks of long-term use of these drugs, the increased risk of occurrence of digestive and pulmonary infections, gastric neoplasia, nephropathy, microscopic colitis as well as complications of cirrhosis are the most common. On the other hand, data are insufficient concerning the liability of PPIs in the malabsorption, dementia and fractures

Key – Words : Proton pump inhibitors; Adverse effects.

ملخص

إن مكبتات مضخة البروتون تعتبر علاجاً فعالاً و شائع الاستخدام. ومع ذلك ، على المدى الطويل ، قد يبدو أنها تسبب مضارا يمكن ان تكون خطيرة ولكن غير متفق عليها. لذلك، الهدف من هذه الدّراسة هو تحديد هذه التأثيرات المختلفة و مدى صّحتها.
من بين المخاطر النظرية لاستخدام هذه الأدوية على المدى الطويل، زيادة خطر الإصابة بالتهابات الجهاز الهضمي والرئة، وأورام المعدة، واعتلال الكلية، والتهاب القولون المجهري، فضلا عن مضاعفات تليف الكبد هي الأكثر صحة. من ناحية أخرى، لا توجد بيانات كافية بشأن دور مكبتات مضخة البروتون في نشأة سوء الامتصاص والخرف والكسور.

الكلمات المفاتيح : مكبتات مضخة البروتون ; الآثار الجانبية.

Correspondance
Mouna BOUDABBOUS
Service d'Hépato-Gastroentérologie- CHU Hédi Chaker Sfax -Tunisie.
E-mail : boudabbous_mouna@medecinesfax.org
Cet article est en libre accès distribué selon les termes et conditions de la licence Creative Commons Attribution (CC BY) (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

INTRODUCTION

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont des inhibiteurs irréversibles de la pompe H^+K^+ ATPase gastrique dans les cellules pariétales et ils réduisent la sécrétion d'acide gastrique. Ils ont une courte demi-vie plasmatique mais se lient de manière irréversible aux pompes à protons et de nouvelles pompes à protons doivent être synthétisées avant que la sécrétion d'acide ne soit rétablie [1].

La sur-utilisation des IPP est un problème mondialement connu. En effet, ils représentaient plus que 16 millions de prescriptions en France en 2008 et environ 101 millions de prescriptions aux états unis en 2006 [2] [3]. Une étude récente, menée au Danemark, a révélé une augmentation accrue de la prescription des IPP au cours de la dernière décade [4]. En Tunisie, la prescription des IPP n'a pas été évaluée à l'échelle nationale mais le développement .de plusieurs génériques depuis 2013 suggère une prescription augmentée au cours de ces dernières années [5].

Ces médicaments constituent actuellement un traitement efficace et très utilisé. Cependant, à long terme, ils sembleraient provoquer des effets indésirables potentiellement graves mais non consensuels.

Le but de cette mise au point est de préciser ces différents effets indésirables et leur niveau de preuve.

EPIDEMIOLOGIE

A court terme, le risque d'effets indésirables mineurs liés aux inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) est faible de l'ordre de 1 à 3 %, avec des taux de retrait des études cliniques de l'ordre de 1 à 2 %, sans qu'aucune différence significative n'ait été observée entre les IPP [6]. Dans les données regroupées d'essais publiés impliquant 2812 patients, l'oméprazole a provoqué des maux de tête (2,4 %), des diarrhées (1,9 %), des nausées (0,9 %), des vomissements (1,5 %) et des éruptions cutanées (1,1 %) soit un profil similaire à celui de la cimétidine et de la ranitidine [7].

Dans une étude prospective concernant 5669 patients sous lansoprazole, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la diarrhée (4%), les céphalées (2,9 %) et les nausées (2,6 %). Un profil similaire a été rapporté pour le pantoprazole : diarrhée(1,5%) céphalées (1,3 %), étourdissements (0,7 %), prurit (0,5 %) 8], éruption cutanée (0,4 %) , et nausées (0,015 %) [9]. Les données compilées de 3556 patients prenant du rabéprazole pendant une période allant jusqu'à un an ont montré que l'effet indésirable le plus fréquent était les céphalées avec une incidence de 2,4 % similaire à celle du placebo (3,1 %). Les effets indésirables graves sont rares : des cas de néphrite interstitielle ayant été rapportés avec l'oméprazole, d'hépatite avec l'oméprazole et le lansoprazole, et des troubles visuels avec le pantoprazole et l'oméprazole [6].

L'augmentation de la concentration sérique de gastrine, se produit avec tous les IPP. Cette variation de l'élévation de la concentration de gastrine associée aux IPP n'est pas cliniquement pertinente [6].

Les principaux effets secondaires possibles liés à l'utilisation à long terme des IPP sont les infections, l'altération de l'absorption des nutriments, la démence, les maladies rénales et les effets secondaires liés à l'hypergastrinémie [10].

Malgré ces risques, depuis leur commercialisation, un usage massif des IPP a été constaté au fil des années. Pourtant, les indications validées des IPP au long cours sont limitées [11]. Il s'agit principalement :

- du reflux gastro-œsophagien compliqué ou avec des symptômes dépendants des IPP (avec une évaluation régulière de l'indication au cours du suivi)
- de l'ulcère gastrique et/ou duodénal sans Helicobacter pylori (Hp -) ou avec impossibilité d'éradication de l'Hp
- de la prévention des lésions gastroduodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en cas de facteurs de risque.

En effet, la co-prescription des IPP et des AINS en prévention n'a d'intérêt que dans les situations suivantes :

- personnes âgées de 65 ans et plus ;
- antécédent d'ulcère gastrique ou duodénal (dans ce cas une infection à H. pylori doit être recherchée et traitée au préalable) ;
- association à un antiagrégant plaquettaire (notamment l'aspirine à faible dose et le clopidogrel) et/ou un corticoïde et/ou un

anticoagulant. Dans ce cas, les IPP doivent être interrompus en même temps que le traitement par AINS.

- Syndrome de Zollinger Ellison (dans l'attente d'une chirurgie curative)

RISQUE INFECTIEUX

L'acidité gastrique à un pH < 4 a un puissant effet bactéricide, capable de tuer les bactéries introduites dans l'estomac dans les 15 minutes [12].

Toute augmentation du pH gastrique au-dessus de 4 provoque un état d'hypochlorhydrie et augmente potentiellement la susceptibilité à divers microbes, permettant à au moins 50 % des bactéries ingérées de survivre. De plus, des études in vitro impliquant divers IPP ont montré une large gamme d'effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires [13] . Parmi les cellules inflammatoires, les neutrophiles sont particulièrement sensibles au traitement par les IPP, ce qui entraîne une inhibition de l'activité bactéricide des neutrophiles [12].

Comme pour les maladies infectieuses non entériques, la réponse inflammatoire contre les pathogènes gastro-intestinaux est régulée par des processus complexes en plusieurs étapes impliquant des produits microbiens, des chimio-attractants, des cytokines et des interleukines, des molécules d'adhésion et des leucocytes. Il a été démontré que les inhibiteurs de la pompe à protons affectent la migration chimiotactique des neutrophiles en réponse au formyl-MLP (formyl-méthionyl-leucyl-phénylalanine), un chimio-attractant puissant des bactéries; la phagocytose des micro-organismes; et l'expression des molécules d'adhésion par les neutrophiles et l'endothélium. [14].

L'association possible entre les IPP et les infections entériques bactériennes a été démontrée dans quelques études.

En effet, le risque relatif (RR) de gastro-entérite infectieuse a été évalué à 3,33 (IC à 95 % 1,84-6.02). Pour les salmonelles non typhoïdiques, un RR de 4,2 (IC à 95 % 2,2-7,9) a été démontré [12]. Pour l'infection à Campylobacter le RR a été évalué dans une fourchette allant de 3,5 (95 % CI 1,1-12,0) à 11,7 (IC 95 % 2,5-54,0) [15]. Concernant l'infection à Clostridium difficile (CD), l'utilisation d'IPP a également été associée à un risque accru de cette infection. Par rapport aux non-utilisateurs d'IPP, les utilisateurs d'IPP présentaient un odds ratio (OR) de 1,74 (IC à 95 % : 1,47-2,85) pour l'infection à C. difficile et un OR de 2,51 (IC à 95 % 1,6-5,44) pour les infections récurrentes à Clostridium difficile [16] [17]. Cependant, l'association entre l'usage des IPP et cette infection est débattue puisque elle n'a pas été confirmée dans 10 études [12]. De plus, les autres facteurs confondants tels que l'âge avancé et les comorbidités n'ont pas été précisés certaines études [18]. Devant ces données, la FDA a recommandé de considérer le diagnostic d'une infection à CD en cas de diarrhée persistante sous IPP et de limiter l'usage de ces molécules à la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte possible, afin d'éviter ce risque [19]. L'âge supérieur à 65 ans constitue un facteur de risque individuel pour les infections à CD [20].

Concernant le risque de pneumonies sous IPP, les mécanismes physiopathologiques de cette association n'ont pas été clairement établis mais ils sont représentés essentiellement par la colonisation bactérienne gastrique, le changement de la flore bactérienne oropharyngienne et la microaspiration pulmonaire de ces bactéries [18]. Les résultats des études de type cas-témoins et des méta-analyses suggèrent une augmentation modérée de la survenue d'une pneumonie communautaire par l'usage des IPP (18). L'OR retrouvé dans une revue récente de la littérature était de 1.49 [1.16-1.92] [21]. Le risque de pneumonie communautaire par l'usage des IPP est lié à la durée du traitement avec un risque plus important après un mois de l'initiation du traitement (OR=2,1 [1,39-3,16]) indépendamment de la posologie et de l'âge du patient [18].

Malgré l'absence d'études prospectives et la possibilité d'intervention de facteurs confondants, ces données suggèrent l'importance de limiter les prescriptions des IPP aux indications validées.

CONSÉQUENCES DE LA MALABSORPTION

Les conséquences de la malabsorption associées aux IPP sont l'hyponatrémie [22] [23], la carence en vitamine B12 (24) et l'hypomagnésémie [18].

Concernant le risque d'hypomagnésémie, en 2012, après une revue de la littérature, Hess et al ont conseillé un dosage du taux plasmatique du magnésium avant l'introduction d'un traitement par IPP au long cours, en particulier chez les patients

traités par d'autres médicaments hypomagnésémiants avec un suivi régulier. En cas de découverte d'une hypomagnésémie, ces auteurs ont recommandé un arrêt des IPP avec une supplémentation en calcium et en magnésium [25]. Devant les complications potentiellement graves de l'hypomagnésémie, surtout chez le sujet âgé et malgré la fréquence jugée rare de cet effet indésirable si l'IPP était prescrit à doses recommandées, la FDA a recommandé un dosage de la magnésémie avant l'introduction d'un traitement par IPP si la durée du traitement serait prolongée ou en cas d'association avec d'autres médicaments hypomagnésémiants. Dans une revue de la littérature, les auteurs avaient, en plus, recommandé cette conduite chez les sujets âgés ou tarés (diabétiques, insuffisants rénaux ou ayant une pathologie cardio-vasculaire) [18].

Concernant le risque d'hyponatrémie, une étude prospective publiée en 2012 avait révélé que 47% des sujets âgés de plus de 65 ans et ayant une hyponatrémie iatrogène, étaient traités par des IPP [26]. Ce risque était jugé rare (<0,1%) dans les données pharmacologiques des produits commercialisés [27]. L'induction d'une hyponatrémie par les IPP pourrait être expliquée par leur activité anti-diurétique ou à leur potentialisation de la sécrétion de l'hormone anti-diurétique [23]. De même, une étude japonaise publiée en 2023, a conclu qu'un taux plus élevé d'hyponatrémie a été induit chez les résidents âgés des établissements de soins de longue durée qui ont pris du lansoprazole pendant plus de 6 mois par rapport à ceux qui n'ont pas pris de lansoprazole. Dans cette étude, un mois après l'arrêt de ce traitement, les taux de natrémie ont augmenté de manière significative [28].

L'usage des IPP au long cours était aussi incriminé dans la genèse de la malabsorption de la vitamine B12 avec ses conséquences graves (anémie mégaloblastique, neuropathie périphérique…) [24] [18]. En effet, la séparation de la vitamine B12 des protéines alimentaires nécessite l'action de la pepsine, qui n'est active qu'en milieu acide avec un pH<4 [29]. La diminution du pH gastrique par les IPP limite ainsi l'action de cette enzyme et par conséquence, l'absorption de la vitamine B12 [18]. Une large étude de type cas témoin, incluant 25,956 patients atteints d'un déficit en vitamine B12, avait révélé que l'usage des IPP pendant plus que deux ans était un facteur prédictif de cette pathologie (OR: 1.65 [1.58-1.73]). Dans cette étude, les auteurs ont tenu compte de plusieurs facteurs confondants mais n'ont pas précisé le régime alimentaire, ce qui constitue un facteur confondant jouant un rôle potentiel, notamment chez le sujet âgé [18] [29]. De plus, les résultats des essais cliniques concernant la tolérance à long terme des IPP, n'ont pas montré de différence significative concernant le risque de déficit en vitamine B12 entre les patients et les témoins [30]. Sur la base de ces données et après une revue de la littérature, De la Coba Ortiz et al ont considéré que le risque de déficit par malabsorption de la vitamine B12 associé aux IPP ne justifie pas un dosage systématique du taux sérique de cette vitamine [18].

De même, l'exposition prolongée aux IPP pourrait induire une réduction de l'absorption duodénale du fer organique et non organique, la sécrétion gastrique acide étant un des facteurs influençant cette absorption. Pourtant, aucun déficit martial cliniquement significatif n'a été retrouvé chez 109 patients traités pendant six ans en moyenne par oméprazole pour un syndrome de Zollinger-Ellison [31]. Comme pour la vitamine B12, ces résultats ne semblent pas suffisants pour recommander un contrôle régulier de la ferritinémie chez les patients traités longtemps par les IPP.

RISQUE NÉOPLASIQUE

Pour le risque de néoplasies gastriques, une métanalyse ayant réuni des études observationnelles avait conclu à une augmentation de ce risque sous IPP avec un Odds ratio ajusté de 1,39 [1,19-1,64] [32]. Cependant, certaines études incluses dans cette méta-analyse pourraient être biaisées par l'absence d'un moyen endoscopique de détection des « cancers précoces », expliquant certains cancers survenant dans les 5 premières années d'utilisation des IPP. Récemment, une méta-analyse de 18 études provenant de 20 bases de données différentes et portant sur 4 348 905 patients, a constaté que le risque global de GC non défini augmentait de manière significative avec l'utilisation à long terme d'IPP par rapport au groupe témoin. Selon la stratification du groupe témoin, il n'y avait pas de différence significative entre l'utilisation à long terme des IPP et celle des anti-H2, alors que le

risque de GC était significativement plus élevé que chez les non-utilisateurs d'IPP [33].
La pathogénie de cette association repose sur l'induction ou l'aggravation d'une atrophie fundique, qui pourrait faire le lit de l'adénocarcinome gastrique. De plus, l'atrophie gastrique et l'hypochlorhydrie favorisent la colonisation bactérienne et par conséquent, la production des nitrosamines dont l'association à un risque plus élevé d'adénocarcinomes gastriques était démontrée depuis longtemps [33]. D'autre part, la diminution de la sécrétion acide gastrique par les IPP entraine par un phénomène de Feedback positif une hypergastrinémie, qui était incriminée dans la genèse des tumeurs carcinoïdes, des polypes gastriques et des adénocacinomes gastriques et même des cancers colo-rectaux du fait de son effet trophique sur le tractus gastrointestinal [34] [35].

RISQUE FRACTURAIRE

Plusieurs études observationnelles et métanalyses ont évalué l'effet des IPP, seuls ou en association avec les biphosphonates, concernant le risque de fractures. Dans ces études, l'utilisation des IPP était associée à un
risque plus élevé de fractures pathologiques (particulièrement de la hanche et des vertèbres) favorisées par une ostéoporose. La force de cette association est faible, et elle s'avère légèrement plus significative lorsque l'utilisation est continue ou pour des doses quotidiennes plus élevées d'IPP [36]. En fait, le rôle des facteurs confondants multiples (représentés par l'âge, le sexe féminin, l'index de masse corporelle, l'alcoolisme, le tabagisme, les antécédents de chutes ou de fractures antérieures, les maladies neurologiques et hématologiques et l'usage des antidépresseurs, anxiolytiques, antipsychotiques, antiépileptiques, diurétiques, et des antidiabétiques) pourrait expliquer le caractère faible de cette association. D'ailleurs, en 2008, Kaye et al ont montré l'absence d'association des IPP à un risque plus élevé de fractures pathologiques, chez une population de 1098 patients n'ayant aucun facteur de risque d'ostéoporose [37]. De même, les résultats de la surveillance de la tolérance à long terme des patients traités par des IPP, dans le cadre de deux essais cliniques (suivi prospectif jusqu' à 12 ans), n'a pas montré un surrisque de fractures pathologiques [30].
Finalement, seulement 1 à 5% des fractures sur os ostéoporotique seraient attribués à l'usage des IPP [18].
Ainsi, aux états unis, l'administration des aliments et des médicaments (FDA) a considéré que l'impact clinique était faible, ne justifiant pas une supplémentation calcique ni une surveillance régulière de la densité osseuse [38]. Cependant, certains auteurs considèrent la prescription des IPP chez le sujet âgé, au long cours, un facteur de risque de survenue d'ostéoporose et par conséquent de fractures ostéoporotiques [20] [21] [35], imposant une supplémentation par le calcium et la vitamine D [35]. Par contre, ce traitement n'a pas montré d'amélioration de la densité osseuse chez des patients traités par des IPP au long cours [36].
Les mécanismes biologiques par lesquels les IPP peuvent augmenter le risque de fracture ne sont pas entièrement compris. Des mécanismes potentiels ont été proposés : les IPP réduisent l'absorption intestinale du calcium, diminuent la densité minérale osseuse et provoquent une hypergastrinémie [39]. L'absorption du calcium dépend du pH gastrique, nécessaire pour augmenter la solubilité des sels de calcium insolubles [40]. Toutefois, les données cliniques concernant l'effet des IPP sur l'absorption du calcium sont limitées et présentent des résultats contradictoires, car l'administration supplémentaire de calcium n'a pas donné de résultats cohérents dans la prévention de ces lésions. Il existe également des preuves limitées indiquant que les IPP peuvent également affecter la résorption osseuse par l'inhibition du système de transport de protons ostéoclastique, ce qui augmente l'ostéoporose en diminuant l'absorption du calcium. De plus, l'hypergastrinémie semble modifier le métabolisme osseux [39]. Pour toutes ces raisons, finalement, en 2010, la FDA a émis un avertissement sur le risque accru de fractures de la colonne vertébrale, du poignet et de la hanche en cas d'utilisation chronique d'IPP [38].

PATHOLOGIES RENALES

Depuis 1992, des observations ont suggéré un lien entre l'utilisation des IPP et les lésions rénales aiguës [41]. Plus récemment, deux études ont établi un lien entre l'utilisation des IPP et un risque excessif de maladie rénale chronique (MRC), qui ne s'explique pas uniquement par le risque de lésions

rénales aiguës, et il a été prouvé que les patients qui utilisaient des IPP pendant de longues périodes présentaient un risque plus élevé de maladie rénale chronique [42]. En effet, il semble que les patients chez qui l'on a diagnostiqué une IRC peuvent évoluer assez rapidement sous traitement par IPP [43] [44] [45]. Le principal mécanisme à l'origine de la pathologie rénale due à l'utilisation des IPP pourrait être la néphrite interstitielle aiguë. Plus de la moitié des patients ayant souffert d'une néphrite interstitielle aiguë induite par les IPP ne se sont pas complètement rétablis. Ceci suggère que l'IRC induite par les IPP est due à la progression de la néphrite interstitielle aiguë avec des infiltrats interstitiels inflammatoires vers une cicatrisation interstitielle chronique et une atrophie tubulaire [45]. Dans l'ensemble, ces résultats constituent des preuves solides que les IPP provoquent une néphrite interstitielle aiguë et certaines preuves qu'ils augmentent également le risque de maladie rénale chronique. Théoriquement, les IPP inhibent également d'autres pompes à protons présentes dans le tubule rénal, en plus de la pompe à protons gastrique. Cependant, il n'existe pas de preuves définitives de cette hypothèse dans un contexte clinique [46] [47].

PATHOLOGIES HÉPATIQUES

L'utilisation des IPP a été associée à un risque accru de complications liées à la cirrhose, telles que l'encéphalopathie hépatique, la péritonite bactérienne spontanée et le cancer du foie [48]. Ces effets semblent être liés à l'utilisation chronique des IPP, car les patients qui ont fait l'objet d'un suivi pendant plus d'un an après le début du traitement par les IPP présentaient un risque deux fois plus élevé que les autres patients [49]. Le mécanisme des lésions hépatiques associées à l'utilisation des IPP n'est pas complètement élucidé. L'inhibition de la H+/K+ ATPase entraîne une prolifération bactérienne intestinale et une modification du microbiote intestinal ce qui peut conduire à une augmentation des concentrations veineuses portales de plusieurs substances potentiellement nocives, y compris les acides biliaires secondaires [50] [51]. De plus, les IPP sont métabolisés dans le foie. Par conséquent, les patients souffrant d'une maladie hépatique peuvent être exposés à un risque accru d'hépatotoxicité, ce qui peut provoquer des effets cancérigènes induits par l'hypergastrinémie, en particulier sur les cellules hépatiques [52] [53]. Enfin, certains auteurs ont rapporté qu'après exposition aux IPP, des cellules hépatiques humaines en culture présentaient une expression génique similaire à celle de substances cancérigènes pour le foie [54].

DÉMENCE

Il existe des données cliniques sur l'association entre la prise d'IPP et la démence. Une revue systématique de 2017 a recensé quatre études non randomisées portant spécifiquement sur l'utilisation des IPP et la démence.
Trois de ces études ont fait état d'un risque accru de démence chez les patients consommateurs d'IPP, tandis qu'une étude cas-témoins a fait état d'un risque réduit [10]. Cependant, toutes les études ont soulevé d'importants problèmes méthodologiques, notamment en ce qui concerne les facteurs de confusion résiduels et les biais de détection. D'autre part, une étude observationnelle (n = 10 486) a révélé que l'utilisation continue et intermittente des IPP réduisait le risque de développer la maladie d'Alzeimer [55]. Toutefois, cette étude présentait un risque de biais de classification en raison de l'autodéclaration de la prise d'IPP et des données manquantes. Par contre, une étude de cohorte rétrospective portant sur 15 726 patients à Taïwan a montré que l'utilisation d'IPP augmentait la probabilité de développer la maladie d'Alzheimer [56]. Ces auteurs ont également signalé que le risque de développer une démence augmentait avec des doses plus élevées d'IPP. Concernant la pathogénie de cette association, la protéine bêta-amyloïde (Ab) semble s'accumuler dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Cette protéine est dégradée dans les lysosomes acides qui sont acidifiés par des pompes à protons. Ainsi, les lysosomes des patients sous IPP peuvent être moins acides et donc moins capables de dégrader la protéine Ab ce qui pourrait conduire à son accumulation [57].

CONCLUSION

En conclusion, sur la base des données de la littérature, le risque d'effets secondaires à long terme ne devrait pas être une raison pour ne pas administrer les IPP aux patients ayant une véritable

indication pour un traitement antiacide. Cependant, comme pour tout médicament, les IPP au long cours doivent être prescrits à la dose minimale efficace et leur indication doit être revue régulièrement.

CONFLITS D'INTERET: aucun

RÉFÉRENCES

[1] Cederberg C, Röhss K, Lundborg P, Olbe L. Effect of once daily intravenous and oral omeprazole on 24-hour intragastric acidity in healthy subjects. Scand J Gastroenterol. févr 1993;28(2):179‑184.

[2]Argumentaire_ipp_2009-04-27_14-15-18_458.pdf [Internet]. [cité 2 juill 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-04/argumentaire_ipp_2009-04-27_14-15-18_458.pdf

[3] Boudabous M, Gdoura H, Mnif L, Lassaad C, Grati A, Amouri A, et al. Prescription of Proton Pump Inhibitors in Elderly Subjects in Real Life: A Retrospective Study in a Gastroenterology Department. In 2017.

[4] Haastrup P, Paulsen MS, Zwisler JE, Begtrup LM, Hansen JM, Rasmussen S, et al. Rapidly increasing prescribing of proton pump inhibitors in primary care despite interventions: a nationwide observational study. Eur J Gen Pract. déc 2014;20(4):290‑293.

[5] PCT [Internet]. [cité 2 juill 2023]. Disponible sur: http://www.phct.com.tn/

[6] Thomson ABR, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. World J Gastroenterol. 21 mai 2010;16(19):2323‑2330.

[7] Benet LZ, Zech K. Pharmacokinetics--a relevant factor for the choice of a drug? Aliment Pharmacol Ther. 1994;8 Suppl 1:25‑32.

[8] Tucker GT. The interaction of proton pump inhibitors with cytochromes P450. Aliment Pharmacol Ther. 1994;8 Suppl 1:33‑38.

[9] Unge P, Andersson T. Drug interactions with proton pump inhibitors. Drug Saf. mars 1997;16(3):171‑179.

[10] Haastrup PF, Thompson W, Søndergaard J, Jarbøl DE. Side Effects of Long-Term Proton Pump Inhibitor Use: A Review. Basic Clin Pharmacol Toxicol. août 2018;123(2):114‑121.

[11] fiche_bum_-_bon_usage_des_inhibiteurs_de_la_pompe_a_protons_ipp.pdf [Internet]. [cité 9 sept 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-09/fiche_bum__bon_usage_des_inhibiteurs_de_la_pompe_a_protons_ipp.pdf

[12] Bavishi C, Dupont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. Aliment Pharmacol Ther. déc 2011;34(11‑12):1269‑1281.

[13] Kedika RR, Souza RF, Spechler SJ. Potential Anti-inflammatory Effects of Proton Pump Inhibitors: A Review and Discussion of the Clinical Implications. Dig Dis Sci. nov 2009;54(11):2312‑2317.

[14] Martins de Oliveira R, Antunes E, Pedrazzoli J, Gambero A. The inhibitory effects of H+ K+ ATPase inhibitors on human neutrophils in vitro: restoration by a K+ ionophore. Inflamm Res. mars 2007;56(3):105‑111.

[15] Schmutz C, Mäusezahl D, Jost M, Baumgartner A, Mäusezahl-Feuz M. Inverse trends of Campylobacter and Salmonella in Swiss surveillance data, 1988-2013. Euro Surveill. 2016;21(6).

[16] McDonald EG, Milligan J, Frenette C, Lee TC. Continuous Proton Pump Inhibitor Therapy and the Associated Risk of Recurrent Clostridium difficile Infection. JAMA Intern Med. mai 2015;175(5):784‑791.

[17] Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, Singh S, Cavallazzi R, Loke YK. Risk of Clostridium difficile infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. Am J Gastroenterol. juill 2012;107(7):1011‑1019.

[18] de la Coba Ortiz C, Argüelles Arias F, Martín de Argila de Prados C, Júdez Gutiérrez J, Linares Rodríguez A, Ortega Alonso A, et al. Proton-pump inhibitors adverse effects: a review of the evidence and position statement by the Sociedad Española de Patología Digestiva. Rev Esp Enferm Dig. avr 2016;108(4):207‑224.

[19] Research C for DE and. FDA Drug Safety Communication: Clostridium difficile associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs). FDA [Internet]. 26 juin 2019 [cité 12 juill 2023]; Disponible sur: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-clostridium-difficile-associated-diarrhea-can-be-associated-stomach

[20] Bignardi GE. Risk factors for Clostridium difficile infection. J Hosp Infect. sept 1998;40(1):1‑15.

[21] Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2015;10(6):e0128004.

[22] Buon M, Gaillard C, Martin J, Fedrizzi S, Mosquet B, Coquerel A, et al. Risk of proton pump inhibitor-induced mild hyponatremia in older adults. J Am Geriatr Soc. nov 2013;61(11):2052‑2054.

[23] Fenoglio I, Guy C, Beyens MN, Mounier G, Marsille F, Mismetti P. [Drug induced hyponatremia. About a series of 54 cases notified to the regional center of pharmacovigilance of Saint-Étienne]. Therapie. 2011;66(2):139‑148.

[24] Rozgony NR, Fang C, Kuczmarski MF, Bob H. Vitamin B (12) deficiency is linked with long-term use of proton pump inhibitors in institutionalized older adults: could a cyanocobalamin nasal spray be beneficial? J Nutr Elder. janv 2010;29(1):87‑99.

[25] Hess MW, Hoenderop JGJ, Bindels RJM, Drenth JPH. Systematic review: hypomagnesaemia induced by proton pump inhibition. Aliment Pharmacol Ther. sept 2012;36(5):405‑413.

[26] Peyro Saint Paul L, Martin J, Gaillard C, Mosquet B, Coquerel A, de la Gastine B. Moderate, potentially drug-induced hyponatremia in older adults: is there a benefit in drug reduction? J Am Geriatr Soc. oct 2012;60(10):1991‑1993.

[27] Paul LPS, Martin J, Buon M, Gaillard C, Fedrizzi S, Mosquet B, et al. Nouvel effet indésirable fréquent des inhibiteurs de la pompe à protons chez le sujet âgé : l'hyponatrémie modérée. Therapie. 1 mars 2014;69(2):157‑162.

[28] Goto M, Sakai M. [Proton-pump inhibitor use and hyponatremia]. Nihon Ronen Igakkai Zasshi. 2023;60(2):153‑157.
[29] Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med. 10 janv 2013;368(2):149‑160.
[30] Attwood SE, Ell C, Galmiche JP, Fiocca R, Hatlebakk JG, Hasselgren B, et al. Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: data from the SOPRAN and LOTUS studies. Aliment Pharmacol Ther. juin 2015;41(11):1162‑1174.
[31] Stewart CA, Termanini B, Sutliff VE, Serrano J, Yu F, Gibril F, et al. Iron absorption in patients with Zollinger-Ellison syndrome treated with long-term gastric acid antisecretory therapy. Aliment Pharmacol Ther. janv 1998;12(1):83‑98.
[32] Ahn JS, Eom CS, Jeon CY, Park SM. Acid suppressive drugs and gastric cancer: a meta-analysis of observational studies. World J Gastroenterol. 28 avr 2013;19(16):2560‑2568.
[33] Gao H, Li L, Geng K, Teng C, Chen Y, Chu F, et al. Use of proton pump inhibitors for the risk of gastric cancer. Medicine (Baltimore). 9 déc 2022;101(49):e32228.
[34] Laine L, Ahnen D, McClain C, Solcia E, Walsh JH. Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther. juin 2000;14(6):651‑668.
[35] Solomon TE. Trophic effects of pentagastrin on gastrointestinal tract in fed and fasted rats. Gastroenterology. 1 juill 1986;91(1):108‑116.
[36] Chinzon D, Domingues G, Tosetto N, Perrotti M. SAFETY OF LONG-TERM PROTON PUMP INHIBITORS: FACTS AND MYTHS. Arq Gastroenterol. 6 juill 2022;59:219‑225.
[37] Kaye JA, Jick H. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. Pharmacotherapy. août 2008;28(8):951‑959.
[38] Research C for DE and. FDA Drug Safety Communication: Possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors. FDA [Internet]. 28 juin 2019 [cité 16 juill 2023]; Disponible sur: https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/fda-drug-safety-communication-possible-increased-risk-fractures-hip-wrist-and-spine-use-proton-pump
[39] Thong BKS, Ima-Nirwana S, Chin KY. Proton Pump Inhibitors and Fracture Risk: A Review of Current Evidence and Mechanisms Involved. Int J Environ Res Public Health. 5 mai 2019;16(9):1571.
[40] Zhou B, Huang Y, Li H, Sun W, Liu J. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. Osteoporos Int. janv 2016;27(1):339‑347.
[41] Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. Gastroenterology. 1 mars 2017;152(4):706‑715.
[42] Fossmark R, Martinsen TC, Waldum HL. Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors—Evidence and Plausibility. International Journal of Molecular Sciences. janv 2019;20(20):5203.
[43] Yang Y, George KC, Shang WF, Zeng R, Ge SW, Xu G. Proton-pump inhibitors use, and risk of acute kidney injury: a meta-analysis of observational studies. DDDT. 24 avr 2017;11:1291‑1299.
[44] Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, Koyratkoson K, Chaisai C, Noppakun K, et al.
The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis. Nephrology Dialysis Transplantation. 1 févr 2018;33(2):331‑342.
[45] Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Chesdachai S, Panjawatanana P, Ungprasert P, Cheungpasitporn W. Associations of Proton-Pump Inhibitors and H2 Receptor Antagonists with Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. Dig Dis Sci. 1 oct 2017;62(10):2821‑2827.
[46] Froissart M, Borensztein P, Houillier P, Leviel F, Poggioli J, Marty E, et al. Plasma membrane Na(+)-H+ antiporter and H(+)-ATPase in the medullary thick ascending limb of rat kidney. American Journal of Physiology-Cell Physiology. avr 1992;262(4):C963‑970.
[47] Howden CW, Reid JL. Omeprazole, a gastric ‘proton pump inhibitor’: Lack of effect on renal handling of electrolytes and urinary acidification. Eur J Clin Pharmacol. 1 sept 1984;26(5):639‑640.
[48] Yibirin M, De Oliveira D, Valera R, Plitt AE, Lutgen S. Adverse Effects Associated with Proton Pump Inhibitor Use. Cureus. 18 janv 2021;13(1):e12759.
[49] Song HJ, Jiang X, Henry L, Nguyen MH, Park H. Proton pump inhibitors and risk of liver cancer and mortality in patients with chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol. 1 juin 2020;76(6):851‑866.
[50] Llorente C, Jepsen P, Inamine T, Wang L, Bluemel S, Wang HJ, et al. Gastric acid suppression promotes alcoholic liver disease by inducing overgrowth of intestinal Enterococcus. Nat Commun. 16 oct 2017;8(1):837.
[51] Llorente C, Schnabl B. The Gut Microbiota and Liver Disease. Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology. 1 mai 2015;1(3):275‑284.
[52] Caplin M, Khan K, Savage K, Rode J, Varro A, Michaeli D, et al. Expression and processing of gastrin in hepatocellular carcinoma, fibrolamellar carcinoma and cholangiocarcinoma. Journal of Hepatology. 1 mars 1999;30(3):519‑526.
[53] Fossmark R, Sagatun L, Nordrum IS, Sandvik AK, Waldum HL. Hypergastrinemia is associated with adenocarcinomas in the gastric corpus and shorter patient survival. APMIS. 2015;123(6):509‑514.
[54] Caiment F, Tsamou M, Jennen D, Kleinjans J. Assessing compound carcinogenicity in vitro using connectivity mapping. Carcinogenesis. 1 janv 2014;35(1):201‑207.
[55] Goldstein FC, Steenland K, Zhao L, Wharton W, Levey AI, Hajjar I. Proton Pump Inhibitors and Risk of Mild Cognitive Impairment and Dementia. J Am Geriatr Soc. sept 2017;65(9):1969‑1974.
[56] Tai SY, Chien CY, Wu DC, Lin KD, Ho BL, Chang YH, et al. Risk of dementia from proton pump inhibitor use in Asian population: A nationwide cohort study in Taiwan. PLoS One. 2017;12(2):e0171006.
[57] Fallahzadeh MK, Borhani Haghighi A, Namazi MR. Proton pump inhibitors: predisposers to Alzheimer disease? J Clin Pharm Ther. avr 2010;35(2):125‑126.

Article original

VACCINATION CONTRE LA COVID-19 : PERCEPTIONS DU PERSONNEL DE SANTE

VACCINATION AGAINST COVID-19 : PERCEPTIONS OF HEALTH PERSONNEL

F. MEDHIOUB KAANICHE [1,3]; F. ZOUARI [1,3]; A. SMAOUI[1,3]; A. BEN KHLIFA[1,3]; M. MALEK AYEDI[2,3] ET R. ALLALA[1,3]

1 : Service universitaire de réanimation, hôpital régional Mahres, Sfax - Tunisie.
2 : Service de gynécologie, hôpital régional Mahres, université de Sfax-Tunisie.
3 : Faculté de médecine, Université de Sfax-Tunisie

Résumé

Introduction : Le développement rapide des vaccins anti covid-19 a soulèvé des inquiétudes et une réticence à la vaccination chez les travailleurs de la santé. Les deux objectifs de notre étude étaient d'évaluer les connaissances et la perception du personnel concernant la vaccination contre la COVID-19 et d'établir une relation de causalité expliquant la réticence à la vaccination
Patients et méthodes : Une étude observationnelle prospective, descriptive et analytique auprès des travailleurs dans le circuit Covid de l'hôpital régional de Mahrès.
Résultats : Cent deux personnels ont participé à l'enquête. Le sexe masculin, l'âge de plus de 40 ans, l'appartenance au corps des médecins et la vaccination antigrippale antérieure étaient des facteurs prédictifs positifs de vaccination anti-covid-19.
Conclusion : La diffusion de données scientifiques concernant les vaccins auprès des travailleurs de la santé est cruciale pour une adhésion à la vaccination

Mots - Clés : Vaccination ; Covid-19 ; Personnels de santé ; Connaissances ; Perceptions.

Abstract

Introduction: The rapid development of covid-19 vaccines raises concerns about vaccine hesitancy among healthcare workers. The two objectives of our study were to assess the knowledge and perception of the staff regarding COVID-19 vaccination and to establish a causal relationship explaining vaccine hesitancy.
Patients and methods: A prospective, descriptive and analytical observational study conducted among healthcare personnel.
Results: One hundred and two staff participated to the survey. Male gender, older age, physicians, and previous influenza vaccination were positive predictors of covid-19 vaccination.
Conclusion: The diffusion of scientific data about vaccines from healthcare workers is crucial

Key - Words : Vaccination ; Covid-19 ; Health care personnel ;Knowledge; Perceptions.

ملخص

المقدمة : يثير التطور السريع للقاحات كوفيد مخاوف بشأن تردد اللقاحات بين العاملين في مجال الرعاية الصحية. كانا الهدفان من دراستنا تقييم معرفة وإدراك الموظفين بشأن التطعيم ضد فيروس كوفيد-19، وإقامة علاقة سببية تفسر التردد في أخذ اللقاح.
مرضى وطرق : دراسة رصدية مستقبلية وصفية وتحليلية مع العاملين في مجال الرعاية الصحية.
النتائج : كان جنس الذكور،وكبار السن، والأطباء، والتطعيم السابق ضد الانفلونزا من العوامل الايجابية للتطعيم ضد فيروس كورونا .
الخاتمة : نشر البيانات العلمية حول اللقاحات بين العاملين في مجال الصحة أمرٌ ضروري لضمان الالتزام بالتطعيم

الكلمات المفاتيح : التطعيم ; كوفيد - 19 ; العاملون الصحيون ; المعرفة ; التصورات.

Correspondance
Fatma Medhioub Kaaniche
Service universitaire de réanimation, hôpital régional Mahres, université de Sfax,Tunisie..
E-mail : fatma_kaaniche@yahoo.fr
Cet article est en libre accès distribué selon les termes et conditions de la licence Creative Commons Attribution (CC BY) (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

INTRODUCTION

Une infection respiratoire causée par un nouveau coronavirus a émergé de Chine en décembre 2019 et a causé une pandémie comme cela a été déclaré par l'organisation mondiale de la santé en mars 2020 [1]. Le développement rapide des vaccins anti-covid-19 a soulevé des inquiétudes et une réticence à la vaccination chez les travailleurs de la santé et la population générale. Les deux objectifs de notre étude étaient d'évaluer les connaissances et la perception du personnel concernant la vaccination contre la COVID-19 et rechercher les facteurs associés à une mauvaise adhésion à cette vaccination.

MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective, descriptive et analytique réalisée sous forme d'une enquête auprès du personnel de sante travaillant dans le service covid-19 à l'hôpital régional de Mahrès. Cette enquête menée sur une période de 3 mois a concerné les médecins spécialistes, généralistes et le personnel paramédical (technicien, infirmier et aide-soignant). Une étude observationnelle a été réalisée par des entretiens normalisés via un questionnaire préétabli qui comprenait trois rubriques : les données personnelles, les connaissances générales à propos du vaccin anti Covid19 et l'acceptation de la vaccination contre ce virus. Avant de commencer le questionnaire, nous avons expliqué les raisons et le but de l'étude. L'enquête s'est déroulée dans le cadre de la confidentialité et de l'anonymat.

Nous avons eu recours à une partie descriptive où nous avons exprimé les variables qualitatives en fréquences et les variables quantitatives en moyennes ± écart type (ET) après avoir vérifié la normalité de la distribution, ou en médiane et extrêmes si la normalité de la distribution n'était pas vérifiée.

A la partie analytique, pour les variables de type qualitatif, la comparaison des pourcentages était faite par le test de Chi-deux lorsque les conditions d'application étaient vérifiées, et par le test de Fisher dans le cas contraire.

Pour les facteurs de type quantitatif, la comparaison de moyennes sur séries non appariées était faite par le test de Student lorsque la normalité de la distribution était vérifiée, et par le test non paramétrique de Mann-Whitney-Wilcoxon pour séries non appariées lorsque celle-ci n'était pas vérifiée. Lorsque la variable de réponse était une variable qualitative ordinale à plus de 2 modalités, le test non paramétrique de Kruskal-Wallis était utilisé. Dans tous les tests statistiques, le seuil de signification était fixé à 0,05 ($p<0,05$).

RESULTATS

1.Etude descriptive

1.1.Caractéristiques générales des participants

Cent deux personnels exerçant dans le service Covid ont accepté de participer à notre enquête. La majorité des participants avaient plus que 40 ans (67,7%). Nous avons noté une prédominance féminine, un sex-ratio de 0,75. Les médecins représentaient 49% des participants : 31 spécialistes et 19 généralistes. Le personnel paramédical représentait 51% des cas.

1.2. Statut vaccinal des participants

Seize participants étaient vaccinés auparavant par un vaccin antigrippal (15,7%). Trois participants n'ont pas été vacciné contre la covid-19 (2,9%), 65 étaient correctement vaccinés (63,7%) et 34 autres étaient en attente de leur 3ème dose de vaccin (33,3%). La répartition des participants selon le fabriquant du vaccin reçu était comme suit (figure 1).

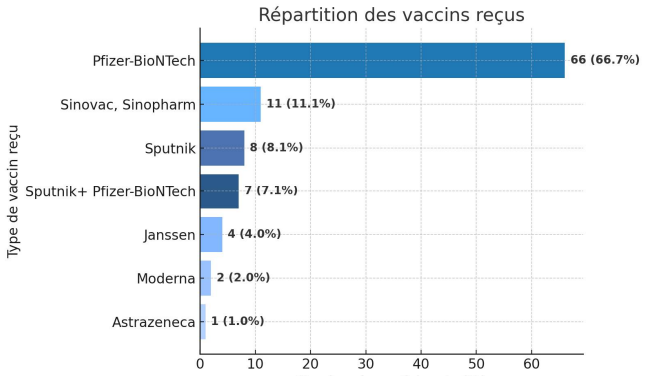


Figure 1 : Répartition participants selon le fabriquant du vaccin reçu

1.3. Evaluation de la connaissance des participants concernant la vaccination anti Covid

Les informations des participants sur la vaccination anti- Covid-19 provenaient essentiellement des médias (56,9%) et des recherches personnelles (48%).

Les participants qui mentionnaient que le vaccin Pfizer-BioNTech agit par le mécanisme d'action ARN messager représentaient 94,4% de ceux qui ont communiqué leurs avis concernant ce mécanisme d'action (figure2)

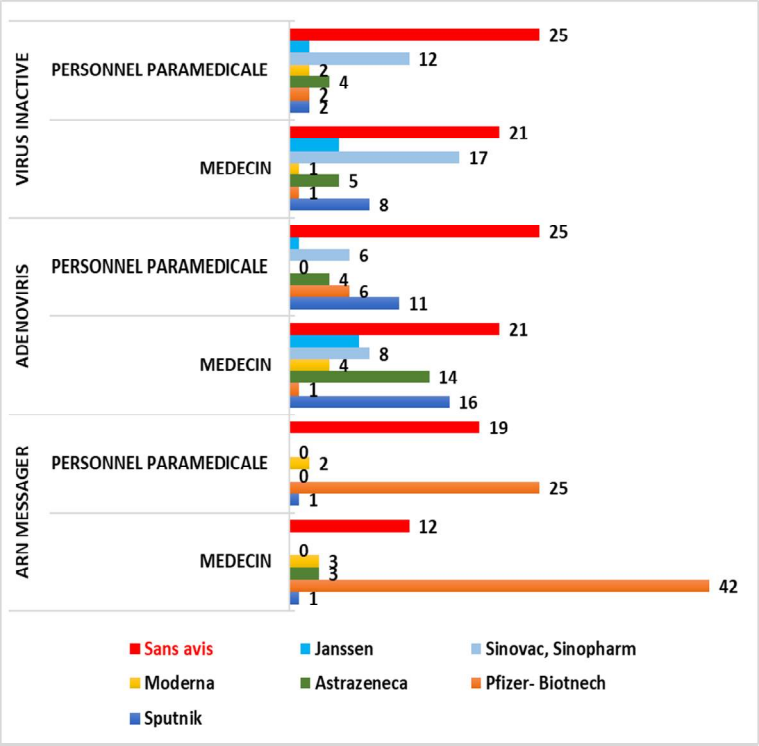


Figure 2 : Evaluation des connaissances générales des participants concernant le mécanisme d'action des vaccins anti-covid19 selon le statut professionnel.

Selon les participants, la vaccination anti Covid 19 concernait les femmes enceintes, les enfants âgés de moins de 12 ans et les adolescents âgés entre 12 et 18 ans dans respectivement 83,4% (41,2% médecins et 42,2% personnels paramédicaux), 4,9% et 93,1% des réponses.

Cinquante participants (49%) pensaient que les vaccins anti-Covid permettaient une prolongation de l'immunité entre quatre et huit mois (figure3).

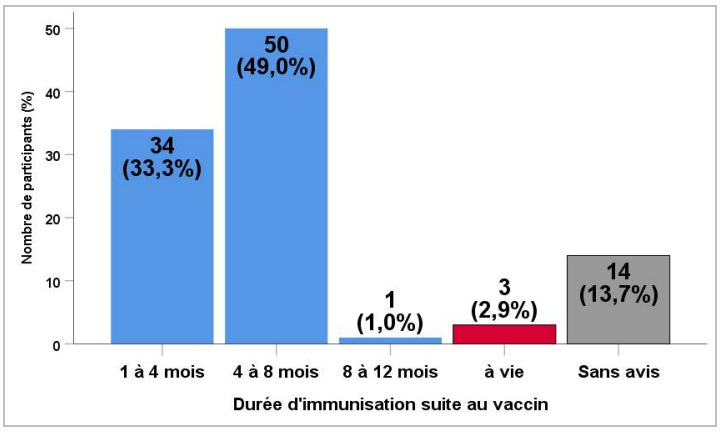


Figure 3 : Connaissances des participants concernant la durée de l'immunisation suite au vaccin

Le syndrome grippal était l'effet indésirable le plus fréquent selon les participants (93,2%) suivi par les accidents thromboemboliques (17,7%).

1.4. Perception et acceptance de la vaccination anti Covid-19

Vingt-six participants étaient parfaitement convaincus par le vaccin dont 17 étaient âgés de plus de 40 ans et 9 participants (8,8%) âgés moins de 40 ans (Figure 4).

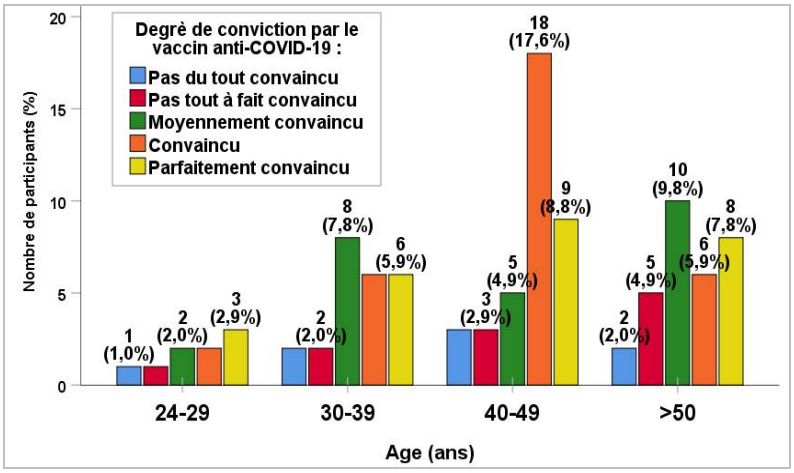


Figure 4 : Evaluation de la conviction par le vaccin selon les tranches d'âge

Huit participants dont 6 paramédicaux (7,9%) n'étaient pas du tout convaincus par le vaccin reçu (figure 5).

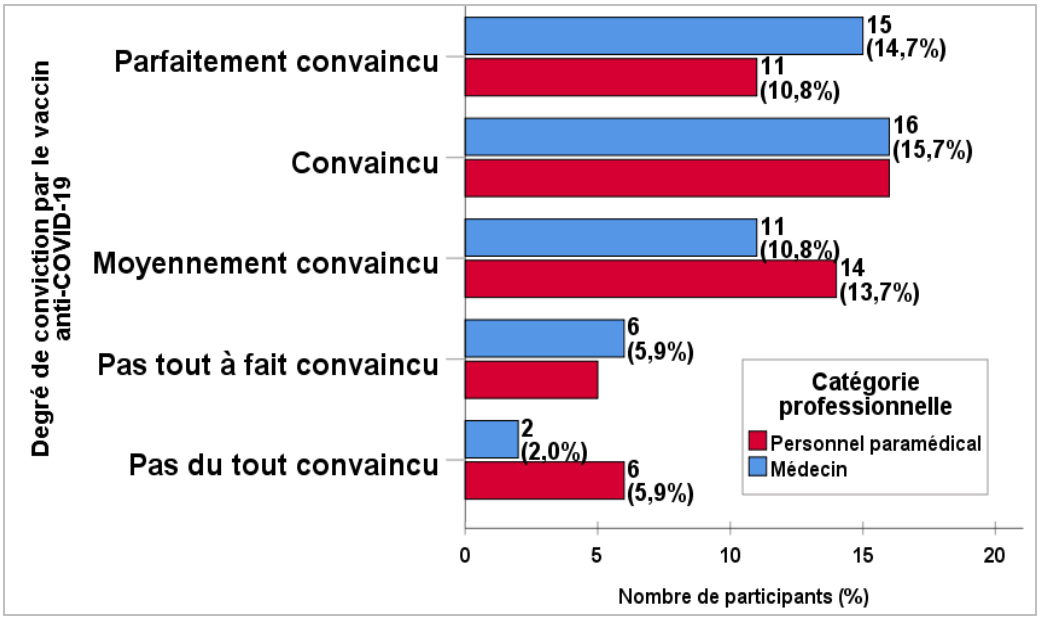


Figure 5 : Evaluation du degré de conviction par le vaccin selon les catégories professionnelles

L'intérêt collectif (réduire la propagation du virus) était le motif de vaccination le plus fréquemment exprimé par les participants (50%), suivi par la prévention des formes graves (32,4%), l'obtention du pass vaccinal (12,7%) et pour pouvoir voyager (4,9%).Plus que 80% des participants n'avaient aucune préférence pour un vaccin anti-covid19 particulier. Sept participants (6,9%) préféraient être vaccinés par le vaccin Pfizer. Les vaccins reçus par ces participants étaient Moderna chez 2 patients, Sinovac-Sinopharm chez 2 patients, Sputnik chez 2 autres et Janssen chez 1 patient. Ceux qui restaient sans avis avaient reçus Pfizer-BioNTech dans 3 cas, Janssen dans un cas et le dernier était non vacciné. Neuf participants (8,9%) ne recommandaient pas les vaccins auprès de leurs proches, 5 parmi eux avaient un âge supérieur à 40 ans. Trente médecins (29,4%) recommandaient vivement les vaccins auprès de leurs proches contre 21 paramédicaux (20,6%).

1.5. Raisons de la méfiance du vaccin

Parmi les participants, 8,8% trouvaient que l'acquisition de l'immunité contre la covid est certaine en ayant la maladie qu'en recevant la vaccination. Dix-sept participants (16,7%) étaient tout à fait en accord avec le fait que les vaccins développés en urgence sont à risque.

Trente-et-un participants (30,3%) étaient inquiets quant aux effets indésirables à long terme que pourraient engendrer le développement rapide des vaccins anti covid 19 telle que :

- les troubles de la crase sanguine évoqués par 17,6% des participants.
- les pathologies neurologiques évoquées par 8,8% des participants.
- la mort subite évoquée par 3,9% des participants.

Parmi les participants, 79,5% étaient pour le vaccin. Pour les 20,5% des participants qui s'estimaient « anti vaccins », les raisons les plus fréquentes étaient le manque d'information (42,9%), les effets indésirables majeurs (33,3%), l'absence de recul (14,3%), l'absence d'efficacité (14,3%) et la théorie du complot (9,5%).

2. Étude analytique

2.1. Déterminants de la vaccination contre la covid-19

Les participants qui étaient pour le vaccin anti covid-19 étaient ceux qui recommandaient le plus la vaccination à leurs proches (98,8% vs 71,4% ; p=0,0002). La fréquence de la vaccination complète anti covid-19 était significativement plus observée chez les participants qui étaient pour la vaccination (74,7% vs 30% ; p=0,0003) (Tableau I).

2.2. Facteurs associés à l'âge des participants

La fréquence de la vaccination anti covid-19 était significativement plus élevée chez les participants âgés de plus de 40 ans (90.9% vs 100% ; p=0,032) (Tableau II).

2.3. Facteurs associés au sexe des participants

La fréquence de la vaccination antigrippale était significativement plus observée chez les hommes (68,8% vs 31,3% ; p=0,024), de même pour la vaccination complète anti covid-19 (50,8% vs 49,2% ; p=0,010) (Tableau III).

2.4. Facteurs associés au statut professionnel des participants

La connaissance des mécanismes d'action des vaccins anti-covid était significativement plus observée chez les médecins (61,3% vs 38,7% ; p=0,042). La contamination par le covid-19 était significativement plus observée chez le personnel paramédical (51,4% vs 48,6% ; p=0,047). Les médecins étaient ceux qui recommandaient plus la vaccination anti covid-19 à leur proches (57,9% vs 42,1% ; p=0,044) (Tableau IV).

Tableau I : Facteurs associés au déterminant de la vaccination contre la COVID-19

Facteurs		Pour le vaccin (n=81)	Contre le vaccin (n=21)	p
Age	24-39	27 (33,3%)	6 (28,6%)	0,797
	>= 40 ans	54 (66,7%)	15 (71,4%)	
Sexe	Féminin	47 (58,0%)	11 (52,4%)	0,805
	Masculin	34 (42%)	10 (47,6%)	
Origine	Sfax	56 (69,1%)	10 (47,6%)	0,077
	Autres	25 (30,9%)	11 (52,4%)	
Profession	Médecin	45 (55,6%)	11 (52,4%)	0,810
	Personnel paramédical	36 (44,4%)	10 (47,6%)	
Vaccin Antigrippal	Non	67 (82,7%)	19 (90,5%)	0,514
	Oui	14 (17,3%)	2 (9,5%)	
Vaccin anti-COVID-19	Non vaccinés	2 (2,5%)	1 (4,8%)	0,503
	Vaccinés	79 (97,5%)	20 (95,2%)	
	Pleinement vaccinés	59 (74,7%)	6 (30%)	**0,0003**
	En attente de 3eme dose	20 (25,3%)	14 (70%)	
Connaissance du mécanisme d'action	Oui	61 (75,3%)	14 (66,7%)	0,419
	Non	20 (24,7%)	7 (33,3%)	
Connaissance de la durée d'immunisation	Oui	71 (87,7%)	17 (81%)	0.479
	Non	10 (12,3%)	4 (19,0%)	
Recommandation du vaccin aux proches	Non	1 (1,2%)	6 (28,6%)	**0,0002**
	Oui	80 (98,8%)	15 (71,4%)	

Tableau II : Facteurs associés à l'âge des participants.

Facteurs		Âge		p
		24-39 ans (n=33)	**≥ 40 ans (n=69)**	
Vaccin antigrippale	Non	28 (84,8%)	58 (84,1%)	1,000
	Oui	5 (15,2%)	11 (15,9%)	
Vaccin anti SARS-Cov2	Non	3 (9,1%)	0 (0%)	**0,032**
	Oui	30 (90,9%)	69 (100%)	
Connaissance du mécanisme d'action	Oui	24 (72,7%)	51 (73,9%)	1,0
	Non	9 (27,3%)	18 (26,1%)	
Motif vaccin	Intérêt individuel	9 (27,3%)	28 (40,6%)	0,271
	Intérêt collectif	24 (72,7%)	41 (59,4%)	
Connaissance de la durée d'immunisation	Oui	27 (81,8%)	61 (88,4%)	0,372
	Non	6 (18,2%)	8 (11,6%)	
Contamination COVID-19	Non	8 (24,2%)	20 (29,0%)	0,813
	Oui	25 (75,8%)	49 (71,0%)	
Recommandation du vaccin aux proches	Non	4 (12,1%)	3 (4,3%)	0,209
	Oui	29 (87,9%)	66 (95,7%)	
Vaccination femme enceinte	Oui	24 (85,7%)	61 (95,3%)	0,194
	Non	4 (14,3%)	3 (4,7%)	
Vaccins enfant moins 12 ans	Oui	0 (0%)	5 (8,2%)	0,315
	Non	25 (100%)	56 (91,8%)	
Vaccination enfant entre 12 et 18 ans	Oui	31 (96,9%)	64 (100%)	0,333
	Non	1 (3,1%)	0 (0%)	
	Non confiant	11 (33,3%)	21 (30,4%)	
Antivaccins	Non	27 (81,8%)	54 (78,3%)	0,797
	Oui	6 (18,2%)	15 (21,7%)	

Tableau II : Facteurs associés au sexe des participants.

		Sexe		p
		Féminin (n=58)	**Masculin (n=44)**	
Vaccin Antigrippal	Non	53(61,6%)	33(38,4%)	**0,024**
	Oui	5(31,3%)	11(68,8%)	
Vaccin anti SARS-Cov2	Non	0(0,0%)	3(100,0%)	0,077
	Oui	58(58,6%)	41(41,4%)	
	Pleinement vaccinés	32(49,2%)	33(50,8%)	**0,010**
	En attente de 3ème dose	26(76,5%)	8(23,5%)	
Connaissance du mécanisme d'action	Oui	43(57,3%)	32(42,7%)	0,525
	Non	15(55,6%)	12(44,4%)	
Motif vaccin	Intérêt individuel	23(62,2%)	14(37,8%)	0,273
	Intérêt collectif	35(53,8%)	30(46,2%)	
Connaissance de la durée d'immunisation	Oui	49(55,7%)	39(44,3%)	0,381
	Non	9(64,3%)	5(35,7%)	
	Non confiant	16(50,0%)	16(50,0%)	
Antivaccins	Non	47(58,0%)	34(42,0%)	0,411
	Oui	11(52,4%)	10(47,6%)	
Contamination COVID-19	Non	16(57,1%)	12(42,9%)	0,577
	Oui	42(56,8%)	32(43,2%)	
Recommandation aux proches	Non	4(57,1%)	3(42,9%)	0,652
	Oui	54(56,8%)	41(43,2%)	
Vaccination femme enceinte	Oui	49(57,6%)	36(42,4%)	0,138
	Non	2(28,6%)	5(71,4%)	
Vaccination enfant moins 12 ans	Oui	2(40,0%)	3(60,0%)	0,411
	Non	45(55,6%)	36(44,4%)	
Vaccination enfant entre 12 et 18 ans	Oui	55(57,9%)	40(42,1%)	0,427
	Non	0(0,0%)	1(100,0%)	

Tableau IV : Facteurs associés au statut professionnel des participants.

		Catégorie professionnelle		p
		Médecin (n=46)	**Paramédical (n=46)**	
Vaccin Antigrippal	Non	48 (55,8%)	38 (44,2%)	0,786
	Oui	8 (50%)	8 (50%)	
Vaccin anti SARS-Cov2	Non	0 (0%)	3 (100%)	0,088
	Oui	56 (56,6%)	43 (43,4%)	
	Pleinement vacciné	36 (55,4%)	29 (44,6%)	0,832
	En attente de la 3ème dose	20 (58,8%)	14 (41,2%)	
Connaissance du mécanisme d'action	Oui	46 (61,3%)	29 (38,7%)	**0,042**
	Non	10 (37%)	17 (63%)	
Motif vaccin	Intérêt individuel	19 (51,4%)	18 (48,6%)	0,680
	Intérêt collectif	37 (56,9%)	28 (43,1%)	
Connaissance de la durée d'immunisation	Oui	48 (54,5%)	40 (45,5%)	1,0
	Non	8 (57,1%)	6 (42,9%)	
Contamination COVID-19	Non	20 (71,4%)	8 (28,6%)	**0,047**
	Oui	36 (48,6%)	38 (51,4%)	
Recommandation aux proches	Non	1 (14,3%)	6 (85,7%)	**0,044**
	Oui	55 (57,9%)	40 (42,1%)	
Vaccination femme enceinte	Oui	48 (56,5%)	37 (43,5%)	0,696
	Non	3 (42,9%)	4 (57,1%)	
Vaccins enfant moins 12 ans	Oui	4 (80%)	1 (20%)	0,371
	Non	43 (53,1%)	38 (46,9%)	
Vaccination enfant entre 12 et 18 ans	Oui	52 (54,7%)	43 (45,3%)	1,0
	Non	1 (100%)	0 (0%)	
	Non confiant	17 (53,1%)	15 (46,9%)	
Antivaccins	Non	45 (55,6%)	36 (44,4%)	0,810
	Oui	11 (52,4%)	10 (47,6%)	

DISCUSSION

1. Intérêt et choix de l'étude

Le taux d'infection elevé du covid-19 dans le monde a precipité le développement de plusieurs vaccins dans un délai court et au 31 janvier 2021, 63 et 174 vaccins candidats étaient respectivement en évaluation clinique et préclinique (2). Au 31 janvier 2022, 10 milliards de doses de vaccin anti-Covid 19 étaient administrées dans le monde (2).
Bien que la vaccination ait réussi à réduire le fardeau des maladies et les taux de mortalité dans le monde, l'acceptation des vaccins par le public reste compromise. Ceci est attribué à la réticence à la vaccination, entraînant des retards et des refus de vaccination et des épidémies (2). Les patients font confiance et comptent sur les travailleurs de la santé pour obtenir des informations sur les vaccins et les maladies évitables par la vaccination, en particulier dans les pays arabes. Par conséquent, les attitudes des travailleurs de la santé envers les vaccins sont de la plus haute importance, et ceux qui ont des attitudes négatives ont tendance à recommander les vaccins moins régulièrement et vice versa (3).
À notre connaissance, il s'agit de l'une des premières études explorant l'acceptance par les travailleurs de la santé des vaccinations contre le covid-19 en Tunisie. Notre étude tente de combler ce manque de connaissances en explorant les facteurs influençant l'acceptation du vaccin parmi les travailleurs de la santé dans le service covid à l'hôpital régional de Mahrès.

2. Caractéristiques démographiques

Plusieurs caractéristiques démographiques se sont avérées associées à l'acceptance de la vaccination covid-19, telles que le sexe, l'âge, les niveaux d'éducation et de revenu, ainsi que la catégorie professionnelle.

2.1 Sexe

Des études concernant le personnel de santé (4-10) ont indiqué que le sexe masculin était un prédicteur positif de l'acceptation de la vaccination contre la covid-19 par rapport au sexe féminin. Dans notre étude, la fréquence de la vaccination complète anti covid19 était significativement plus observée chez les hommes (p=0,024) de même que la fréquence de la vaccination antigrippale (p=0,010). Seules deux autres études (8,11) ont conclu à une prédominance féminine vue que les participants étaient majoritairement des femmes (89,7% et 72,5%).
Chez les travailleurs de santé, comparativement aux femmes, les hommes étaient plus susceptibles d'être vaccinés, comme le montre également les données dans la population générale (12, 13). Une perception accrue du risque et une tendance à pratiquer des mesures pharmacologiques sont d'une plus grande acceptance chez les hommes (14, 15). À l'inverse, les femmes ont tendance à adopter des comportements non pharmacologiques (par exemple, le port du masque, la désinfection et le lavage des mains) (33,35) et à rechercher davantage d'informations liées à la santé afin de prendre des décisions plus judicieuses pour les membres de leur famille (5).

2.2. Age

La plupart des études (5–7,10,16) ont révélé que les travailleurs de la santé plus âgés étaient plus enclins à prendre le vaccin covid-19, alors que d'autres études (8, 11) ont retrouvé des résultats contraires.
Dans notre enquête, la fréquence de la vaccination anti-covid-19 était significativement plus observée chez les participants âgés de plus de 40 ans (p=0,032). De même, l'étude de Saddik et al (17) a noté une association significative entre la volonté de prendre le vaccin covid-19 et l'âge ($p < 0,01$).
Il n'est pas surprenant que les personnes âgées aient une acceptation plus élevée du vaccin, du fait que l'âge a été identifié comme un facteur de risque d'infection par la covid-19. De même que les comorbidités fréquentes chez les personnes âgées, exposent à un risque accru d'infection grave par la covid-19 (18). En effet, selon quelques études, les travailleurs de la santé souffrant de maladies chroniques recevaient plus le vaccin contre la covid-19 (6, 19), du fait que la comorbidité est associée à la gravité et à un mauvais pronostic de la maladie à covid-19 (6, 19–21).
L'étude de Kumari et al (22) a révélé que les jeunes adultes manquaient d'informations complètes, car la plupart dépendaient des informations diffusées sur leur téléphone et leurs principales préoccupations concernaient les effets secondaires à long terme du vaccin. Une autre raison plausible de l'hésitation associée au jeune âge pourrait être due à leur sentiment de bien-être relativement plus prononcé avec l'absence ou la rareté des comorbidités (23).

2.3. Catégorie professionnelle

Selon plusieurs études, les médecins étaient plus réceptifs du vaccin contre la covid-19 que les autres personnels de la santé (5, 10). L'étude de Shekhar et al (6) a montré qu'une plus grande acceptation des vaccins était associée à des niveaux plus élevés d'éducation et de revenu des travailleurs de la santé. De même, d'autres études ont noté que la confiance des travailleurs de la santé à l'innocuité et aux avantages des vaccins évoluait dans le même sens que leur niveau d'instruction (24, 25).

Dans notre étude, les médecins étaient ceux qui demandaient plus la vaccination anti covid 19 à eux-mêmes et à leur proches (p=0,044). Ceci peut être expliqué par le fait que la connaissance des mécanismes d'action des vaccins anti covid-19 étaient significativement plus observée chez les médecins (p=0,042) et que la contamination par le covid-19 était significativement plus observée chez le personnel paramédical (p=0,047).

Plusieurs études qui se sont intéressées aux vaccins antigrippaux chez les travailleurs de la santé ont également abouti aux mêmes conclusions. Les médecins avaient la couverture vaccinale la plus élevée (26–28). En outre, les médecins avaient plus confiance aux vaccins que les infirmiers, et ils avaient généralement un niveau de formation médicale plus élevé, ce qui a contribué à accroître l'utilisation des vaccins (24, 29).

3. Degré de conviction par la vaccination anti-covid-19

Plusieurs études ont mentionné que la préoccupation la plus courante concernant la vaccination chez les travailleurs de la santé était la sécurité des vaccins, qui était le facteur le plus important de la réticence à la vaccination. Les préoccupations concernant la sécurité touchaient principalement les effets secondaires potentiels, en particulier les effets secondaires à long terme. Le développement rapide et l'autorisation d'utilisation en urgence des vaccins covid-19 avaient suscité des inquiétudes et de la méfiance (5–7,9 ,10 ,16). En effet, dans l'étude de Verger (25), 40,8% des participants pensaient que la sécurité des vaccins développés en situation d'urgence ne pouvait être garantie. Il y avait également des inquiétudes quant à l'efficacité et à l'innocuité du vaccin covid-19 (5, 6, 16, 19). Dans notre étude, 7,9% des participants n'étaient pas du tout convaincus par le vaccin anti-covid-19 reçu.

Les travailleurs de la santé qui hésitaient à se faire vacciner faisaient confiance à leur propre système immunitaire et croyaient qu'il pourrait les protéger de la maladie (6, 8).

CONCLUSION

Le sexe masculin, l'âge avancé, les médecins et la vaccination antigrippale antérieure étaient des facteurs prédictifs positifs de vaccination anti-covid-19.

Compte tenu du rôle essentiel des travailleurs de la santé dans la vaccination, il convient d'envisager la surveillance de la réponse des agents de santé pendant la vaccination et d'ajuster en continu les interventions de vaccination en fonction de cette réponse. La diffusion des données scientifiques concernant l'innocuité et l'efficacité des vaccins auprès des travailleurs de la santé sera cruciale afin d'accroître leur confiance au vaccin anti-covid-19, ce qui contribuera à améliorer l'adoption du vaccin parmi eux et parmi la population générale.

CONFLITS D'INTERET: aucun

RÉFÉRENCES

[1] World Health Organisation. Listings of WHO's response to COVID-19. 2020. Disponible sur: https://www.who.int/news/item/29-06-2020-covidtimeline.

[2] World Health Organization. COVID-19 vaccine tracker and landscape. 2022. Disponible sur: https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines

[3] Dubé E, Laberge C, Guay M, Bramadat P, Roy R, Bettinger JA. Vaccine hesitancy. Hum Vaccines Immunother. 2013;9(8):1763‑1773

[4] Gagneux-Brunon A, Detoc M, Bruel S, Tardy B, Rozaire O, Frappe P, et al. Intention to get vaccinations against COVID-19 in French healthcare workers during the first pandemic wave: a cross-sectional survey. J Hosp Infect. 2021;108:168‑173.

[5] Shaw J, Stewart T, Anderson KB, Hanley S, Thomas SJ, Salmon DA, et al. Assessment of US Healthcare Personnel Attitudes Towards Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination in a Large University Healthcare System. Clin Infect Dis. 2021;73(10):1776‑1783.

[6] Shekhar R, Sheikh AB, Upadhyay S, Singh M, Kottewar S, Mir H, et al. COVID-19 Vaccine Acceptance among Health Care Workers in the United States. Vaccines. 2021;9(2):119-127.

[7] Manning ML, Gerolamo AM, Marino MA, Hanson-Zalot ME, Pogorzelska-Maziarz M. COVID-19 vaccination readiness among nurse faculty and student nurses. Nurs Outlook. 2021;69(4):565‑573.

[8] Kose S, Mandiracioglu A, Sahin S, Kaynar T, Karbus O, Ozbel Y. Vaccine hesitancy of the COVID-19 by health care personnel. Int J Clin Pract. 2021;75(5):139-147.

[9] Kociolek LK, Elhadary J, Jhaveri R, Patel AB, Stahulak B, Cartland J. Coronavirus disease 2019 vaccine hesitancy among

children's hospital staff: A single-center survey. Infect Control Hosp Epidemiol. 2021;42(6):775‑777.
[10] Gadoth A, Halbrook M, Martin-Blais R, Gray A, Tobin NH, Ferbas KG, et al. Cross-sectional Assessment of COVID-19 Vaccine Acceptance Among Health Care Workers in Los Angeles. Ann Intern Med. 2021;174(6):882‑885.
[11] Kwok KO, Li KK, Wei WI, Tang A, Wong SYS, Lee SS. Influenza vaccine uptake, COVID-19 vaccination intention and vaccine hesitancy among nurses: A survey. Int J Nurs Stud. 2021;114:103-114
[12] Baumgaertner B, Ridenhour BJ, Justwan F, Carlisle JE, Miller CR. Risk of disease and willingness to vaccinate in the United States: A population-based survey. PLoS Med. 2020;17(10):e1003354.
[13] Neumann-Böhme S, Varghese NE, Sabat I, Barros PP, Brouwer W, van Exel J, et al. Once we have it, will we use it? A European survey on willingness to be vaccinated against COVID-19. Eur J Health Econ. 2020;21(7):977‑982.
[14] Moran KR, Del Valle SY. A meta-analysis of the association between gender and protective behaviors in response to respiratory epidemics and pandemics. PloS One. 2016;11(10):e0164541.
[15] Gerussi V, Peghin M, Palese A, Bressan V, Visintini E, Bontempo G, et al. Vaccine hesitancy among Italian patients recovered from COVID-19 infection towards influenza and Sars-Cov-2 vaccination. Vaccines. 2021;9(2):172-178.
[16] Lucia VC, Kelekar A, Afonso NM. COVID-19 vaccine hesitancy among medical students. J Public Health. 2021;43(3):445‑449.
[17] Saddik B, Al-Bluwi N, Shukla A, Barqawi H, Alsayed HAH, Sharif-Askari NS, et al. Determinants of healthcare workers perceptions, acceptance and choice of COVID-19 vaccines: a cross-sectional study from the United Arab Emirates. Hum Vaccines Immunother. 2022;18(1):1‑9.
[18] Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. J Allergy Clin Immunol. 2020;146(1):110‑118
[19]. Wang K, Wong ELY, Ho KF, Cheung AWL, Chan EYY, Yeoh EK, et al. Intention of nurses to accept coronavirus disease 2019 vaccination and change of intention to accept seasonal influenza vaccination during the coronavirus disease 2019 pandemic: A cross-sectional survey. Vaccine. 2020;38(45):7049-7056.
[20]. Yu JN, Wu BB, Yang J, Lei XL, Shen WQ. Cardio-cerebrovascular disease is associated with severity and mortality of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Biol Res Nurs. 2021;23(2):258-269.
[21] Fang X, Li S, Yu H, Wang P, Zhang Y, Chen Z, et al. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Aging. 2020;12(13):124-129.
[22] Kumari A, Ranjan P, Chopra S, Kaur D, Kaur T, Kalanidhi KB, et al. What Indians Think of the COVID-19 vaccine: A qualitative study comprising focus group discussions and thematic analysis. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev. 2021;15(3):679‑682.
[23] Truong J, Bakshi S, Wasim A, Ahmad M, Majid U. What factors promote vaccine hesitancy or acceptance during pandemics? A systematic review and thematic analysis. Health Promot Int. 2022;37(1):105‑118.
[24] Karlsson LC, Lewandowsky S, Antfolk J, Salo P, Lindfelt M, Oksanen T, et al. The association between vaccination confidence, vaccination behavior, and willingness to recommend vaccines among Finnish healthcare workers. PloS One. 2019;14(10):e0224330
[25] Verger P, Dubé E. Restoring confidence in vaccines in the COVID-19 era. Expert Rev Vaccines. 2020;19(11):991‑993.
[26] Lu P jun, O'Halloran AC, Ding H, Williams WW, Black CL. Influenza vaccination of healthcare personnel by work setting and occupation—US, 2014. Am J Prev Med. 2016;51(6):1015‑1026.
[27] Alenazi BR, Hammad SM, Mohamed AE. Prevalence of seasonal influenza vaccination among primary healthcare workers in Arar city, Saudi Arabia. Electron Physician. 2018;10(8):72-77.
[28] Çiftci F, Şen E, Demir N, Çiftci O, Erol S, Kayacan O. Beliefs, attitudes, and activities of healthcare personnel about influenza and pneumococcal vaccines. Hum Vaccines Immunother. 2018;14(1):111‑117
[29] Picchio CA, Carrasco MG, Sagué-Vilavella M, Rius C. Knowledge, attitudes and beliefs about vaccination in primary healthcare workers involved in the administration of systematic childhood vaccines, Barcelona, 2016/17. Eurosurveillance. 2019;24(6):18-27

DERMOHYPODERMITE BACTÉRIENNE NON NÉCROSANTE : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DE 115 CAS

NON-NECROTIZING BACTERIAL DERMOHYPODERMATITIS : RETROSPECTIVE STUDY OF 115 CASES

N. BARKIA[1,2]; A. CHAKROUN[1,2]; F. HAMMAMI[1,2]; F. SMAOUI[1,2];C. MARRAKCHI[1,2]; M. KOUBAA[1,2]; K. REKIK[1,2] ET M. BEN JEMAA[1,2]

1 : Service des maladies infectieuses, CHU Hedi Chaker, Sfax-Tunisie.
2 : Faculté de médecine de Sfax, Université de Sfax-Tunisie.

Résumé

Objectifs : Etudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques de la DHBNN et détailler la prise en charge thérapeutique.
Méthodes : Etude rétrospective des adultes hospitalisés pour DHBNN au service de maladies infectieuses du CHU Hedi Chaker Sfax (janvier 2015 et juin 2024).
Résultats : Nous avons colligé 115 patients. L'âge moyen était de 59 ans ± 16. Le facteur de risque dominant était la présence d'une porte d'entrée cutanée (47%). Parmi les 44 prélèvements locaux effectués, le streptocoque β-hémolytique du groupe A était le germe le plus isolé (33,3%). Le traitement empirique était l'association amoxicilline-acide clavulanique et clindamycine dans 34,8%. Un traitement chirurgical était indiqué dans 5 cas. La durée totale de l'antibiothérapie était de 22 ± 17,7 jours. L'évolution sous traitement était favorable dans 82,6% des cas.
Conclusion : La DHBNN requiert une prise en charge personnalisée permettant de réduire les complications et d'éviter les récidives.

Mots-clés : Dermohypodermite ; Streptocoque B; Antibiothérapie; Récidive

Abstract

Objectives: Study the epidemiological, clinical and paraclinical characteristics of DHBNN and to detail the therapeutic management.
Methods: Retrospective study of adults hospitalized for DHBNN at the infectious diseases department of CHU Hedi Chaker Sfax (January 2015 and June 2024).
Results: We collected 115 patients. The mean age was 59 ± 16 years. The dominant risk factor was the presence of a cutaneous portal of entry in 54 cases (47%). Of the 44 local samples taken, group A β-hemolytic streptococcus was the most frequently germ (33.3%). Empirical treatment was mainly the combination of amoxicillin-clavulanic acid and clindamycin in 34.8% of cases. Surgical treatment was indicated in 5 cases. Total duration of antibiotic averaged 22 ± 17.7 days. Progression under treatment was favorable in 82.6% of cases.
Conclusion: DHBNN presents clinical and therapeutic particularities that justify a personalized approach. Appropriate management can reduce complications and prevent recurrence.

Key - words: Dermohypodermatitis; Streptococcus B; Antibiotic therapy; Recurrence

ملخص

الأهداف: دراسة الخصائص الوبائية، السريرية، و التكميلي لالتهاب الجلد والنسيج تحت الجلد غير النخري مع تفصيل التدبير العلاجي.
الطرق: دراسة استرجاعية شملت البالغين الذين تم ايواؤهم بقسم المعدة بمستشفى الهادي شاكر بصفاقس بسبب التهاب الجلد بالفترة الممتدة من جانفي 2015 الى جوان 2024.
النتائج : سجلنا 115 مريضًا. كان متوسط العمر 59 ± 16 عامًا، مع نسبة مرتفعة من النساء (52.2%). كان عامل الخطر السائد هو وجود مدخل جلدي للدخول في 54 حالة . من بين 44 عينة موضعية مأخوذة، كانت المكورات العقدية الحالة للجلد من الفئة ب هي الجرثومة الأكثر شيوعًا المعزولة (33.3%). كان العلاج التجريبي بشكل رئيسي هو مزيج من حمض الأموكسيسيلين-كلافولانيك وحمض الكليندامايسين في 34.8%. تمت الإشارة إلى العلاج الجراحي في 5 حالات. كان متوسط مدة العلاج بالمضادات الحيوية 22 ± 17.7 يومًا. كان القدم تحت العلاج مواتياً في 82.6% من الحالات.
الخلاصة: يتميز مرض التهاب الجلد، الذي يتطلب إدارة في المستشفى، بسمات سريرية وعلاجية محددة تبرر اتباع نهج شخصي. يمكن للإدارة المناسبة أن تقلل من المضاعفات وتمنع تكرار الإصابة.

الكلمات المفاتيح: التهاب الجلدي ;العلاج بالمضادات الحيوية ;لمكورات العقدية ب ; التكرار.

Correspondance
Amal CHAKROUN
Service des maladies infectieuses, CHU Hedi Chaker, Sfax-Tunisie.
E-mail : amal.chakroun@medecinesfax.org
Cet article est en libre accès distribué selon les termes et conditions de la licence Creative Commons Attribution (CC BY) (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

INTRODUCTION

La dermohypodermite bactérienne non nécrosante (DHBNN) est une infection aiguë non nécrosante d'origine bactérienne, limitée au derme et à l'hypoderme. Elle est principalement due au streptocoque β-hémolytique du groupe A (SGA, Streptococcus pyogenes) dans 58 à 73 % des cas, du groupe G dans 14 à 25 % des cas, et accessoirement à d'autres groupes (C, B) dans moins de 10 % des cas [1]. Cette infection représente un motif fréquent de recours aux structures de santé et de prescription d'antibiotiques aussi bien en ambulatoire par les médecins de première ligne, qu'en intra hospitalier pour ceux qui nécessite une hospitalisation [1]. Elle touche principalement les adultes et les personnes âgées et elle est associée à certaines comorbidités, dont le diabète [2,3]. Le diagnostic est généralement établi sur la base des caractéristiques cliniques, notamment l'érythème localisé avec une marge bien délimitée, associé à une douleur et à un œdème, ainsi qu'à des signes généraux [4,5]. L'évolution sous traitement approprié est généralement favorable, bien que des complications graves comme la fasciite nécrosante ou la dermohypodermite nécrosante puissent survenir, notamment chez les patients à risque. Les récidives demeurent une possibilité, particulièrement chez ceux présentant des facteurs favorisants [6].

L'objectif de ce travail est d'étudier les caractéristiques épidémiologiques cliniques, paracliniques et thérapeutiques de la DHBNN et déterminer les facteurs prédictifs de mauvaise évolution.

MATERIEL ET METHODES

Nous avons mené une étude rétrospective ayant inclus tous les patients hospitalisés pour DHBNN au service des Maladies Infectieuses, du Centre Hospitalo-Universitaire Hedi Chaker, durant la période de janvier 2015 jusqu'à juin 2024. Nous avons inclus tous les cas de DHBNN ayant nécessité l'hospitalisation dans notre service durant la période d'étude.

RÉSULTATS

Durant la période d'étude, nous avons collecté 115 patients ayant une DHBNN nécessitant l'hospitalisation. La prévalence de la DHDNN durant la période d'étude était de 0,01 % parmi un total de 11 369 hospitalisations durant la même période avec une moyenne annuelle de 12,7cas/an. Elles survenaient tout au long de l'année avec un maximum d'hospitalisation durant les mois de septembre (15,7%), octobre (pic à 18,3%) et novembre (17,4%) de chaque année, c'est-à-dire, durant la saison automnale.

L'âge moyen de nos patients était de 59 ± 16 ans. Le sex-ratio (H/F) était de 0,92. Parmi les antécédents médicaux de nos patients, le diabète était prédominant, noté chez 50 patients (43,5%). Le facteur de risque dominant était l'effraction de la barrière cutanée constituant une porte d'entrée chez 54 patients (47%) (Tableau I).

Tableau I : Facteurs de risque de DHBNN

Facteurs de risque	Nombre	Pourcentage (%)
Effraction de la barrière cutanée	54	47
Antécédents personnels de DHBNN	30	26
Obésité	14	12,2
Lymphœdème chronique	23	20
Cancer du sein opéré	4	3,5

Dans notre étude, le délai entre le début des symptômes et l'hospitalisation était de 5,6 jours ± 4,6 jours. En effet, les indications d'hospitalisation dans le service de Maladies Infectieuses étaient principalement l'absence d'amélioration sous traitement pris en ambulatoire chez 63 patients (54,8%) et la présence de signes de gravité locaux ou généraux chez 30 patients (26,1%). Sur le plan clinique, parmi les signes fonctionnels la fièvre était prédominante et observée chez 85 patients (73,9%) (Tableau II).

Tableau II : Signes fonctionnels des patients hospitalisés pour dermohypodermite bactérienne non nécrosante

Signe fonctionnel	Nombre	Pourcentage (%)
Fièvre	85	73,9
Frisson	22	19,1
Asthénie	18	15,6
Anorexie	12	10,4
Rougeur locale	75	65,2
Œdème local	57	49,5%

L'examen clinique avait objectivé une température supérieure ou égale à 38,5°C chez 47 patients (40,9%) (Tableau III). Les signes inflammatoires locaux étaient associés à des adénopathies satellites dans 31 cas (27%) et à une trainée de lymphangite dans 14 cas (12,2%) (figure1).

Tableau III : Données de l'examen clinique

Données de l'examen clinique	Nombre	Pourcentage (%)
Température supérieure ou égale à 38,5°C	47	40,9
Altération de l'état neurologique	8	7
Hypotension artérielle à l'admission	1	0,9
Chaleur locale	107	93
Rougeur locale	105	91,3
L'œdème	86	74,8
Adénopathies satellites	31	27
Trainée de lymphangite	14	12,2

Figure1 : Dermohypodermite bactérienne non nécrosante de la jambe avec trainée lymphangitique

Les membres inférieurs étaient le siège le plus fréquemment atteint, avec 102 cas, suivis par les membres supérieurs, atteints dans 9 cas (figure 2), et par la cellulite de la face, observée chez 2 patients. Le sein et l'abdomen étaient atteints chez un patient chacun (figure 3).

La DHBNN était unilatérale dans 102 cas (88,7%). Une atteinte bilatérale était constatée dans 12 cas (10,4%). La présence d'une porte d'entrée évidente, incriminée dans l'épisode de DHBNN était trouvée dans 54 cas (47%) (Tableau IV).

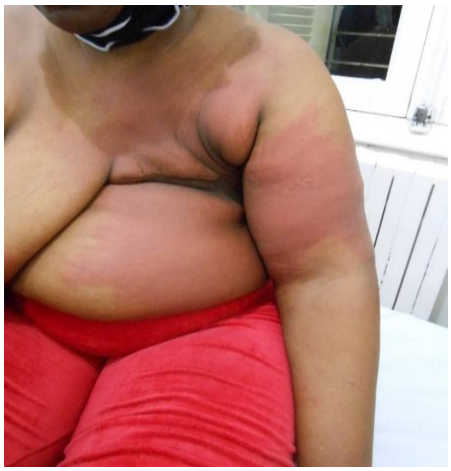


Figure 2 : Dermohypodermite bactérienne non nécrosante du membre supérieur

Figure 3: Dermohypodermite du sein

Tableau IV : Porte d'entrée de la dermohypodermite bactérienne non nécrosante

Porte d'entrée	Nombre	Pourcentage (%)
Intertrigo inter-orteil	27	50
Ulcères des membres inférieurs	16	29,6
Piqûres d'insectes	7	13
Plaie cutanée	4	7,4
Total	54	100

Les signes de gravité à l'admission étaient soit des signes de sepsis ou des signes de gravité locaux. Sur le plan neurologique, 8 patients (7%) avaient un score de Glasgow inférieur ou égal à 14. Sur le plan respiratoire, 9 patients (7,8%) avaient une fréquence respiratoire supérieure ou égale à 22 cycles par minute.

Les signes de gravité locaux étaient une nécrose locale chez 9 patients (7,8%), une hypoesthésie chez 32 patients (27,8%) et une anesthésie locale chez 10 patients (8,7%). Sur le plan biologique, l'anomalie la plus fréquente était l'hyperleucocytose à prédominance polynucléaires neutrophiles constatée dans 71 cas (61,7%) (Tableau V).

Tableau V : Anomalies biologiques des patients hospitalisés pour dermohypodermite non nécrosante

Anomalie biologique	Nombre	Pourcentage (%)
Hyperleucocytose à prédominance polynucléaires neutrophiles	71	61,7
Anémie	63	54,8
Lymphopénie	53	46,1
Thrombopénie	22	19,1
Thrombocytose	6	5,2
CRP élevée	110	95,7
Insuffisance rénale	44	38,3
Cytolyse hépatique	8	7

Un prélèvement local était réalisé chez 44 patients (40%) et il s'est révélé positif dans 18 cas (40,9%). Les 4 germes les plus fréquemment retrouvés étaient le Streptocoque β-hémolytique du groupe A dans 6 cas (33,3%), le *Staphylococcus aureus* dans 5 cas (27,8%), *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli* dans 3 cas chacun (16,7%). Un complément d'imagerie était réalisé chez 31 patients. Il s'agit d'une échographie des parties molles dans 25 cas permettant de révéler une infiltration œdémateuse des tissus cellulaires dans 17 cas (68%) et une collection sous cutanée dans 2 cas (8%). Par ailleurs, 3 échographies doppler avaient permis de diagnostiquer une thrombose veineuse sous-jacente. Une imagerie par résonnance magnétique (IRM) étaient effectuée dans 2 cas, en raison de l'absence d'amélioration de l'état local, avec apparition de signes de nécrose.

Sur le plan thérapeutique, une antibiothérapie en ambulatoire avant l'hospitalisation était prescrite pour 63 patients (54,8%). Il s'agit d'une monothérapie dans 48 cas à base d'amoxicilline-acide clavulanique (AAC) dans 22 cas (34,9%) suivi par la pristinamycine dans 18 cas (25,4%) et l'acide fusidique dans 8 cas (12,7%). La durée moyenne du traitement administré avant l'hospitalisation était de 5,9 ± 8,7 jours. Au cours de l'hospitalisation, une bithérapie était prescrite dès l'admission chez 90 patients (78,3%) à base de l'association AAC + clindamycine dans 40 cas (34,8%), suivie par l'AAC seul dans 14 cas (12,2%) et par l'association céphalosporine de 1ère génération + clindamycine dans 12 cas (10,4%). Le traitement initial était modifié après documentation microbiologique dans 8 cas (33,3%). L'antibiothérapie de 2ème intention la plus prescrite était la teicoplanine chez 7 patients (29,2%) suivie par la tigécycline chez 5 patients.

Le deuxième volet thérapeutique était chirurgical et 5 patients (4,3%) avaient nécessité une intervention chirurgicale. Il s'agissait d'une excision de tissus nécrotiques dans 2 cas (40%) et d'une mise à plat d'une collection dans 3 cas (60%). Le délai entre la date d'hospitalisation et de l'intervention était entre 4 et 11 jours, avec une moyenne de 7 jours.

La vaccination antitétanique était prescrite chez 60 patients (52,2%).

La durée totale de l'antibiothérapie était en moyenne de 22 jours ± 17,7 jours avec des extrêmes de 4 à 43 jours. La durée d'hospitalisation varie de 1 à 30 jours avec une moyenne de 7,8 jours.

L'évolution sous traitement était favorable chez 95 patients (82,6%). Des complications générales étaient notées chez 12 patients (10,4%) à type de décompensation de tares dans 5 cas (41,7%), insuffisance rénale aigue dans 5 cas (41,7%) et de bactériémie à Streptocoque β-hémolytique

du groupe A dans 2 cas (16,6%) ayant déjà un prélèvement local positif au même germe. La survenue de complications loco-régionales était observée chez 7 patients. La complication la plus fréquente était la formation d'une collection sous cutanée chez 3 patients (42,8%), suivie par la nécrose cutanée, survenue chez 2 patients (28,6%). L'évolution était fatale dans un cas secondaire à un état de choc septique. Une récidive de la DHBNN était observée chez 7 patients (9,9%) n'ayant pas nécessité l'hospitalisation.

Concernant le traitement prophylactique, huit patients avaient reçu la benzathine benzylpénicilline en préventif (11,2%) à la dose de 2,4 MUI en intramusculaire. La durée moyenne était de 8 mois avec des extrêmes allant de 3 mois à 38 mois.

DISCUSSION

Les dermohypodermites bactériennes représentent un problème majeur de santé. La fréquence est en augmentation progressive, malgré l'amélioration de la qualité de vie et des conditions d'hygiène, avec des variations dans la prévalence selon les facteurs de risque locaux et les conditions socio-économiques [7]. En effet, en Europe, la DHBNN est relativement courante en milieu hospitalier et ambulatoire. Les données suggèrent que les maladies chroniques comme le diabète ainsi que les traumatismes cutanés sont des contributeurs majeurs à l'incidence de ces infections dans cette région. L'incidence estimée en France est de 10 à 100 cas pour 100 000 habitants [1].

Dans la littérature, la répartition de la dermohypodermite chez les 2 sexes varient d'une étude à une autre, selon les facteurs sociodémographiques et économiques de chaque région. En effet, aux Etats unis, l'étude de Ellis Simonsen et al, avait montré une prédominance masculine [8], alors que l'étude de Gomes Siqueira et al réalisée en Amérique du sud avait montré que la majorité des patients étaient des femmes [9]. Par ailleurs, en Tunisie, une prédominance masculine était notée dans les différentes séries [10,11]. Les DHBNN affectent souvent les adultes et les personnes âgées, surtout dans les régions où les conditions socio-économiques peuvent entraîner des infections cutanées plus fréquentes. En effet, les infections cutanées sont courantes chez les personnes âgées, souvent exacerbées par les antécédents médicaux et des facteurs de risque comme les ulcères de pression [12]. Dans la série tunisienne de Ben Fredj et al, la moyenne d'âge rapportée est de 54 ans [10].

Les facteurs de risques de DHBNN sont multiples notamment les traumatismes cutanées (les coupures, éraflures, écorchures, les piqures d'insectes) créent des points d'entrée pour les agents pathogènes. Les blessures mineures chez les enfants et les adultes jeunes sont des facteurs de risque bien documentés [6,13]. La présence d'un lymphœdème était aussi rapportée dans plusieurs séries européennes comme étant un terrain favorisant à l'apparition de la DHBNN [1,6].

Les patients prenant des médicaments immunosuppresseurs, notamment ceux sous chimiothérapie ou corticothérapie au long cours, sont plus susceptibles de développer des infections cutanées en raison de leur effet sur le système immunitaire [14] . Il est à noter que les patients ayant des antécédents d'infections cutanées bactériennes sont plus susceptibles de développer de nouveaux épisodes de dermohypodermite en raison de la persistance de certains agents pathogènes ou de la sensibilisation du site infecté [15]. L'obésité était aussi significativement associée à la survenue de dermohypodermite selon Dupuy et al. [16]. D'autres facteurs favorisants étaient rapportés dans la littérature y compris les conditions de vie précaire et l'hygiène inadéquate. En effet, la limitation d'accès aux soins et aux mesures préventives dans certaines zones à faibles ressources peut jouer un rôle dans l'apparition de dermohypodermite bactérienne surtout dans sa forme compliquée [17].

Sur le plan clinique, les symptômes les plus dominants restent l'inflammation locale avec la rougeur, l'œdème et la douleur. Une asthénie et un malaise général sont également rapportés [1,18]. Le diagnostic de DHBNN est essentiellement clinique. Son tableau est caractérisé par l'installation brutale d'un placard inflammatoire localisé aves des signes généraux marqués [17,19]. La fièvre est fréquemment observée mais elle reste généralement modérée. La DHBNN se caractérise par une zone de peau rouge (érythème), enflée (œdème), chaude et douloureuse. La peau peut paraître tendue et brillante. Les bords de la rougeur sont souvent bien délimités, quoique si l'atteinte affecte des couches plus profondes, ces limites sont moins nettes [16,18]. En effet, le placard inflammatoire a généralement des limites bien définis surélevés réalisant typiquement un bourrelet périphérique. Cet érythème s'accompagne d'un œdème, d'une chaleur et d'une douleur et s'étend progressivement

en quelques jours [1]. Des bulles peuvent apparaître dans environ 15% des cas de dermohypodermite en raison d'un œdème important de la peau, mais elles ne sont pas considérées comme un signe de gravité [1,10]. La DHBNN touche généralement un seul membre dont les membres inférieurs, qui sont le site le plus fréquent représentant 70 à 80% des cas [17]. Par contre, l'atteinte du membre supérieur se distingue par des facteurs de risques particuliers. Elle est plus fréquente chez les femmes suivies pour une néoplasie du sein, ayant subi une chirurgie ou une radiothérapie notamment après un curage ganglionnaire axillaire [1]. L'atteinte de la face est moins fréquente, avec une prévalence d'environ 5% des cas [1]. Les infections faciales peuvent être secondaires à des infections dentaires ou à des blessures [20]. Les autres localisations notamment le tronc, l'abdomen et la région fessière sont très rarement décrites. Elles apparaissent fréquemment suite à des interventions chirurgicales. La dermohypodermite de la région fessière survient souvent dans une forme nécrosante [1].

Dans la littérature, la présence d'une porte d'entrée est considérée comme un élément crucial dans le développement de la dermohypodermite. Selon la HAS, une porte d'entrée cutanée est retrouvée dans 75 % des cas. Elle doit être systématiquement recherchée. Son absence ne doit pas faire écarter le diagnostic. L'IIO est la porte d'entrée la plus décrite dans la littérature, également prédominante dans notre série (50%), suivie par les lésions cutanées à type coupures, éraflures, écorchures ou brulures cutanées [1].

Un examen clinique minutieux, ainsi qu'une surveillance attentive de l'état local, en particulier chez les patients à risque, sont essentiels pour détecter précocement les signes de gravité qui sont ; le purpura dans 5 à 20% des cas, la nécrose cutanée, la douleur majeure ou plutôt une hypoesthésie ou anesthésie locale, le sepsis et la défaillance d'organe [1,11]. La dermohypodermite dans sa forme non nécrosante est de diagnostic purement clinique. Aucun examen complémentaire n'est nécessaire pour poser le diagnostic positif. Selon la HAS, il est recommandé de réaliser des hémocultures en cas de signes systémiques sévères (sepsis). Dans la majorité des séries d'études, les hémocultures présentent un taux de positivité inférieur à 15 % [1,17]. La Société Américaine de Maladies Infectieuses recommande la réalisation des hémocultures pour les patients ayant des signes cliniques de gravité, un terrain particulier (néoplasie, neutropénie, immunodépression) ou après traumatisme contendant ou morsures [21]. En outre, le prélèvement local est indiqué dans des situations particulières dans le but d'améliorer la prise en charge de la DHBNN. Dans la littérature, il est réalisé dans 20 à 40% des cas avec un taux de positivité généralement faible qui varie entre 10 et 30% selon l'étude [1,11,14,17,22]. L'agent pathogène principalement isolé était streptocoque β-hémolytique du groupe A (SGA, *Streptococcus pyogenes*) dans 58 à 73 % des cas, du groupe G dans 14 à 25 % des cas, et accessoirement à d'autres groupes (C, B) dans moins de 10 % (1). Dans la littérature, *Staphylococcus aureus* est moins fréquemment incriminé. D'autres germes peuvent être incriminées dans la DHBNN, tel que *Haemophilus influenzae* (en particulier chez l'enfant), les autres bacilles à Gram négatif tel que *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, et les entérocoques. Elles sont principalement isolées chez certains terrains particuliers, notamment les diabétiques, les immunodéprimés et dans le contexte nosocomial [23]. Un complément radiologique s'avère nécessaire dans quelques situations permettant ainsi d'évaluer l'étendue de l'infection et de rechercher une atteinte des tissus sous-jacents (les muscles ou les fascias). En effet, l'échographie est l'examen radiologique le plus réalisé en cas de DHBNN. Toutefois, l'IRM reste le meilleur examen radiologique particulièrement en cas de doute sur des formes nécrosantes ou une myosite associée [1].

Sur le plan thérapeutique, et selon les recommandations des différentes sociétés savantes, le traitement antibiotique curatif recommandé en première intention chez l'adulte, en l'absence de signes de gravité et en ambulatoire, est l'amoxicilline par voie orale à la posologie de 50 mg/kg/jour en trois prises, avec un maximum de 6 g/jour. Il est recommandé de prescrire ce traitement pour une durée de 7 jours [1,17]. L'amoxicilline, outre son spectre actif sur les germes les plus fréquents, est facile d'utilisation et diffuse bien dans les tissus, De plus, aucune résistance des streptocoques β-hémolytiques de groupe A ou G n'a été rapportée vis-à-vis des β-lactamines. L'oxacilline par voie orale ne doit plus être prescrite, en raison d'une très faible biodisponibilité cutanée. En cas d'allergie à la pénicilline, la pristinamycine (1 g x 3/jour) est recommandée, du fait d'une non-infériorité à la pénicilline G [24].

Par ailleurs, environ 20 à 30% des patients atteints de DHBNN nécessitent une hospitalisation, de ce

fait la prise en charge en intrahospitalier comprend deux volets, le traitement médical et le traitement chirurgical.

Le traitement médical comprend l'antibiothérapie qui doit être adaptée aux profils épidémiologiques et microbiologique locaux [18]. Certaines études recommandent d'administrer l'AAC en première ligne chez les patients hospitalisés pour DHBNN, pour couvrir aussi bien les streptocoques et les staphylocoques [18]. En cas d'allergie à la pénicilline, la pristinamycine ou la clindamycine à la dose de 600 mg x 3/jour (600 mg x 4/jour si poids > 100 kg) seront l'alternative de choix [1]. Selon les recommandations de l'IDSA, chez les patients hospitalisés présentant des formes modérées de DHBNN, il est indiqué d'élargir le spectre et de prescrire la cefazoline ou la clindamycine en plus de la pénicilline G [21]. Ces recommandations précisent également que la vancomycine peut être indiquée, notamment en cas de suspicion d'infection à SARM.

Pour le traitement à la sortie, la pristinamycine peut être utilisé, comme traitement de relai, en cas d'allergie ou en cas de suspicion de d'infection à staphylocoques selon la Société Française de Dermatologie [25]. Selon les recommandations de l'IDSA, d'autres molécules de relais, telles que la doxycycline, le cotrimoxazole et la clindamycine par voie orale, sont préconisées [21]. La durée totale de l'antibiothérapie diffère d'une société savante à une autre. La HAS et la Société de Pathologie Infectieuse de la Langue Française (SPILF) recommandent une durée de 7 jours en cas de DHBNN simple. En effet, l'HAS recommande de ne pas prolonger l'antibiothérapie vu que la régression complète des signes cutanés est souvent retardée par rapport aux signes généraux (2 voire 3 semaines) [1].

Quant au traitement chirurgical, la dermohypodermite simple dans sans forme non nécrosante ne nécessite pas un traitement chirurgical. Toutefois, ces infections peuvent évoluer vers des formes sévères avec nécrose, nécessitant une prise en charge chirurgicale urgente. Selon la HAS, 1 à 8 % des cas de DHBNN se compliquent par un abcès nécessitant un geste chirurgical de mise à plat. La consommation d'alcool et le retard d'initiation du traitement antibiotique seraient des facteurs associés à la formation d'abcès sous cutanée [1]. Il est essentiel de souligner l'importance d'une surveillance clinique rigoureuse des patients présentant des signes d'aggravation ou de gravité, afin de pouvoir intervenir rapidement.

Tout retard dans de traitement chirurgical peut compromettre non seulement le pronostic fonctionnel, mais également engager le pronostic vital [1].

Pour les autres moyens thérapeutiques et selon la HAS, en complément de l'antibiothérapie, il est recommandé d'assurer le repos avec surélévation du membre atteint jusqu'à amélioration des signes locaux. Une anticoagulation prophylactique n'est pas systématique. Elle peut être envisagée en fonction des facteurs de risque thrombo-emboliques du patient. La HAS préconise également le port d'une contention veineuse efficace dès que la douleur le permet, à maintenir pendant au moins 3 semaines [1]. Il est recommandé de ne pas introduire les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans le traitement de la DHBNN. Il est aussi nécessaire d'identifier et le traiter les portes d'entrée, notamment de l'IIO, les ulcères cutanés et les plaies même minimes, constituant ainsi des mesures complémentaires indispensables dans la prise en charge des dermohypodermites pour minimiser le risque de complications et éviter les récidives [16,26]. Il est indispensable de veiller à la mise à jour de la vaccination antitétanique, particulièrement dans le cadre de traumatismes cutanés à risque [1].

Une évolution favorable des DHBNN était rapportée dans la majorité des études dans 70 à 96% des cas qu'elles soient traitées en ambulatoire ou en intra hospitalier [1,14].

Par ailleurs, la récidive à distance (ou la survenue d'un nouvel épisode) est la complication la plus fréquente en cas de la DHBNN, survenant dans environ la moitié des cas [1,27]. En effet, la prévention des récidives est un aspect primordial de la prise en charge de la DHBNN. Elle repose en premier lieu sur la gestion adéquate des facteurs de risque. L'identification et le traitement précoce d'une porte d'entrée est la mesure la plus importante. Il est également essentiel d'orienter les patients présentant une obésité vers une consultation spécialisée [1,27]. La prévention repose aussi sur traitement de l'œdème de stase (syndrome post-thrombotique, lymphœdème) faisant appel à différentes techniques de drainages lymphatiques et surtout à une mobilisation par kinésithérapie et à une contention compression par bandages peu ou non élastiques [27-29].

Le traitement prophylactique repose sur la benzathine pénicilline, la molécule de choix, administrée à la dose de 2,4 MUI toutes les 2 à 4 semaines par voie intramusculaire [29].

La pénicilline V (phénoxyméthyl-pénicilline), à la dose de 1 à 2 millions UI/jour en 2 prises, peut être une alternative. L'azithromycine à la dose 250 mg/jour est envisagé en cas d'allergie à la pénicilline. Aucun de ces antibiotiques n'a fait la preuve de sa supériorité [30]. La durée optimale n'est pas déterminée et sera à réévaluer en fonction de l'évolution des facteurs de risque de récidive [1].

CONCLUSION

La DHBNN représente une pathologie fréquente, dont l'évolution peut devenir sérieuse en l'absence d'un traitement précoce et approprié. La prévention des récidives repose sur le traitement des facteurs favorisants et l'antibioprophylaxie.

Conflits d'intérêt : aucun

REFERENCES

[1] Christine RD. Prise en charge des infections cutanées bactériennes courantes. Haute Autorité de Santé ; 2019.
[2] Bläckberg A, Trell K, Rasmussen M. Erysipelas, a large retrospective study of aetiology and clinical presentation. BMC Infect Dis. déc 2015;15(1):402.
[3] Sočan K, Sočan M. Trends in the epidemiology of erysipelas in Slovenia. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. mars 2018;27(1):1-4.
[4] Brishkoska-Boshkovski V, Dimitrovska I, Kondova-Topuzovska I. Clinical Presentation and Laboratory Characteristics in Acute and Recurrent Erysipelas. Open Access Maced J Med Sci. 15 mars 2019;7(5):771-774.
[5] Inghammar M, Rasmussen M, Linder A. Recurrent erysipelas - risk factors and clinical presentation. BMC Infect Dis. déc 2014;14(1):270.
[6] Pitché P, Diatta B, Faye O, Diané BF, Sangaré A, Niamba P, et al. Facteurs de risque associés à l'érysipèle de jambe en Afrique subsaharienne : étude multicentrique cas-témoins. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. nov 2015;142(11):633-638.
[7] Finch R. SKIN AND SOFT-TISSUE INFECTIONS. The Lancet. janv 1988;331(8578):164-168.
[8] Ellis Simonsen SM, Van Orman ER, Hatch BE, Jones SS, Gren LH, Hegmann KT, et al. Cellulitis incidence in a defined population. Epidemiol Infect. avr 2006;134(2):293-299.
[9] Gomes Siqueira GL, Alves De Olinda R, Barbosa De Siqueira CM, Barros De Vasconcelos Sá Torres A, De Carvalho Viana Corrêa L, De Assis Silva Lacerda F, et al. Non-necrotizing and necrotizing soft tissue infections in South America: A retrospective cohort study. Annals of Medicine and Surgery. nov 2020;59:24- 30.
[10] Ben Fredj Ismail F, Sehli J, Essid A, Hadj Khelifa S, Mrad B, Toumi S, et al. Dermohypodermites aiguës infectieuses non nécrosantes des membres : à propos de 196 cas. La Revue de Médecine Interne. juin 2008;29:S94.
[11] Ines K. Erysipelas in Tunisian Patients: Epidemiological, Clinical Features and Risk Factors in Internal Medicine. BJSTR [Internet]. 11 juin 2018 [cité 7 janv 2025];5(3) Disponible sur: https://biomedres.us/fulltexts/BJSTR.MS.ID.001196.php
[12] Henry F, Salomon-Neira MD, Letot B, Piérard-Franchimont C, Piérard GE. [How I prevent erysipelas and its consequences and recurrences]. Rev Med Liege. 2004;59(7-8):423-425.
[13] Cisse M, Keïta M, Toure A, Camara A, Machet L, Lorette G. [Bacterial dermohypodermitis: a retrospective single-center study of 244 cases in Guinea]. Ann Dermatol Venereol. oct 2007;134(10 Pt 1):748-751.
[14] Zürcher S, Trellu LT. [Recurrent erysipelas and cellulitis: management]. Rev Med Suisse. 1 avr 2015;11(468):759-762.
[15] Mokni M, Dupuy A, Denguezli M, Dhaoui R, Bouassida S, Amri M, et al. Risk Factors for Erysipelas of the Leg in Tunisia: A Multicenter Case-Control Study. Dermatology. 2006;212(2):108-112.
[16] Dupuy A, Benchikhi H, Roujeau JC, Bernard P, Vaillant L, Chosidow O, et al. Risk factors for erysipelas of the leg (cellulitis): case-control study. BMJ. 12 juin 1999;318(7198):1591-1594.
[17] Amal S, Houass S, Laissaoui K, Moufid K, Trabelsi M. [Epidemiology, clinical features, and evolution of Erysipelas in the Marrakech region (100 cases)]. Med Mal Infect. avr 2004;34(4):171-176.
[18] Phoenix G, Das S, Joshi M. Diagnosis and management of cellulitis. BMJ. 7 août 2012;345:e4955.
[19] Gottlieb M, DeMott JM, Hallock M, Peksa GD. Systemic Antibiotics for the Treatment of Skin and Soft Tissue Abscesses: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Emerg Med. janv 2019;73(1):8-16.
[20] Larivière D, Blavot-Delépine A, Fantin B, Lefort A. Prise en charge de l'érysipèle en médecine générale : enquête de pratique. La Revue de Médecine Interne. déc 2011;32(12):730-735.
[21] Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJC, Gorbach SL, et al. Executive Summary: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases. 15 juill 2014;59(2):147-159.
[22] Gabillot-Carré M, Roujeau JC. Acute bacterial skin infections and cellulitis. Curr Opin Infect Dis. avr 2007;20(2):118-123.
[23] Eriksson B, Jorup-Rönström C, Karkkonen K, Sjöblom AC, Holm SE. Erysipelas: clinical and bacteriologic spectrum and serological aspects. Clin Infect Dis. nov 1996;23(5):1091-1098.
[24] Hali F, Belanouane S, Zarouali Ouariti K, Sodqi M, Chiheb S. Erysipelas of the leg: A cross-sectional study of risk factors for recurrence. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. juin 2022;149(2):119-122.
[25]Hansmann Y. De quelles données a-t-on besoin aujourd'hui pour prendre en charge un érysipèle? Médecine et Maladies Infectieuses. nov 2000;30:280s-90s.
[26] Musette P, Benichou J, Noblesse I, Hellot MF, Carvalho P, Young P, et al. Determinants of severity for superficial cellutitis (erysipelas) of the leg: a retrospective study. Eur J Intern Med. nov 2004;15(7):446-450.
[27] Figtree M, Konecny P, Jennings Z, Goh C, Krilis SA, Miyakis S. Risk stratification and outcome of cellulitis admitted to hospital. J Infect. juin 2010;60(6):431-439.
[28] Tay EY, Fook-Chong S, Oh CC, Thirumoorthy T, Pang SM, Lee HY. Cellulitis Recurrence Score: a tool for predicting recurrence of lower limb cellulitis. J Am Acad Dermatol. janv 2015;72(1):140-145.

[29] Karppelin M, Siljander T, Aittoniemi J, Hurme M, Huttunen R, Huhtala H, et al. Predictors of recurrent cellulitis in five years. Clinical risk factors and the role of PTX3 and CRP. J Infect. mai 2015;70(5):467-473.
[28] Bonnetblanc JM, Bédane C. Erysipelas: recognition and management. Am J Clin Dermatol. 2003;4(3):157-163.

LES PROLACTINOMES : ETUDE DESCRIPTIVE DE 77 CAS

PROLACTINOMA : DESCRIPTIVE STUDYOF 77 CASES

M. ELLEUCH[1,2]; DH. BEN SALAH[1,2] ; Z. FOURATI[1,2] ; I. KETATA[1,2] ; N. CHARFI[1,2] ; F. HADJKACEM[1,2] ; F. MNIF[1,2] ; M. MNIF[1,2] ; M. ABID[1,2] ; KH. BOUJELBEN[1,2] ET N. REKIK[1,2]

1 : Service Endocrinologie-Diabétologie, Hôpital Hedi Chaker de Sfax , Tunisie
2 : Faculté de médecine, Université de Sfax-Tunisie

Résumé

Le prolactinome est le plus fréquent des adénomes hypophysaires sécrétants. La meilleure connaissance de son profil clinique et paraclinique est un garant d'une prise en charge meilleure. On a étudié les particularités cliniques et biologiques des patients qui sont suivis pour prolactinome et leur profil évolutif. Il s'agissait d'une étude rétrospective, descriptive et analytique de 77 cas de prolactinomes suivis au service d'endocrinologie diabétologie du CHU Hedi Chaker de Sfax. L'âge moyen des patients était de 38,3±14,2 ans. Ils étaient répartis en 51 femmes (66.2%) et 26 hommes (33.7%). La latence diagnostique moyenne était de 47.37 mois. Le syndrome tumoral hypophysaire était observé dans 62.3% des cas. Le syndrome endocrinien d'hyperprolactinémie se manifestait chez la femme par les troubles du cycle menstruel (78.4%) et la galactorrhée (70.5%). Chez l'homme, le tableau clinique était dominé par la dysfonction érectile (42.3%) et/ou la baisse de la libido (34.6%). Le traitement médical était indiqué chez 68 patients (88.3%) dont 47 femmes (69.1%) et 25 microprolactinomes (36.7%). La rémission était observée chez 10 patients (13%). Elle était plus fréquente chez les patients traités par la cabergoline (50%), de sexe féminin (80%) et les microprolactinomes (40%).

Mots - Clés : Prolactinome ; Syndrome tumoral hypophysaire ; Insuffisance antéhypophysaire.

Abstract

Prolactinoma is the most common type of secretory pituitary adenoma. The best knowledge of its clinical and paraclinical profile is a guarantee of better care . Clinical and biological characteristics of patients who are followed for prolactinoma and their evolutionary profile. It was a retrospective, descriptive and analytical study of 77 cases of prolactinoma monitored in the endocrinology department of diabetology at Hedi Chaker University Hospital in Sfax. The average age of patients was 38.3 ± 14.2 years. They were divided into 51 women (66.2%) and 26 men (33.7%). The diagnostic latency was 47.37 months on average. The pituitary tumoral syndrome was observed in 62.3% of cases. The endocrine syndrome of hyperprolactinemia was manifested in women by disorders of the menstrual cycle (78.4%) and galactorrhea (70.5%). In men, the clinical picture was dominated by erectile dysfunction (42.3%) and / or decreased libido (34.6%). Medical treatment was indicated in 68 patients (88.3%) including 47 women (69.1%) and 25 microprolactinomas (36.7%). Remission was observed in 10 patients (13%). It was more common in patients treated with CB (50%), female (80%) and microprolactinoma (40%).

Key - Words : Prolactinoma ; Pituitary tumoral syndrome ; Pituitary insufficiency.

ملخص

الورم البرولاكتيني هوالنوع الاكثر تواجدا من أنواع أورام الغدة النخامية الإفرازية. إن معرفة خصائصه السريرية وشبه السريرية هي ضمان لرعاية أفضل. قمنا بهذا العمل من أجل دراسة الخصائص السريرية والبيولوجية للمرضى الذين تم تشخيصهم بالورم البرولاكتيني وتتبع تطور حالتهم. كانت هذه دراسة وصفية وتحليلية تتضمن 77 حالة من الورم البرولاكتيني التي تم متابعتها في قسم الغدد والسكري بمستشفى الهادي شاكر بصفاقس. في هذه الدراسة كان متوسط عمر مرضانا 38.3 ± 14.2 سنة. وتم تقسيمهم إلى 51 امرأة (66.2 %) و 26 رجلاً (33.7 %). كان متوسط زمن التشخيص47.37 شهرًا. إن متلازمة ورم الغدة النخامية مثلت من أعراض إكتشاف المرض لدى 62.3 % من الحالات. بالاضافة إلى ذلك، فإن متلازمة الغدد الصماء لفرط برولاكتين الدم ظهرت لدى النساء في شكل اضطرابات في الدورة الشهرية (78.4 %) وثر اللبن (70.5%). أما لدى الرجال، فالاعراض تمثلت في ضعف الانتصاب (42.3 %) و/أو انخفاض الرغبة الجنسية. تمت الإشارة إلى العلاج الطبي لدى 68 مريضة (88.3 %) من بينهن 47 امرأة (69.1 %) و 25 من الأورام الميكروية (36.7 %). تم التعافي لدى 10 من المرضى (13 %). إن هذا التعافي كان أكثر لدى المرضى الذين عولجوا بالكابيرجولين (50 %)، من الإناث (80%) والذين تم تشخيصهم بالأورام الميكروية (40%).

الكلمات المفاتيح : ورم البرولاكتين ; متلازمة ورم الغدة النخامية ; قصور الغدة النخامية.

Correspondance

Mouna ELLEUCH
Service Endocrinologie-Diabétologie, Hôpital Hedi Chaker de Sfax , Tunisie
E-mail : elleuch_mouna@yahoo.fr

Cet article est en libre accès distribué selon les termes et conditions de la licence Creative Commons Attribution (CC BY) (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

INTRODUCTION

Le prolactinome constitue d'une part l'adénome hypophysaire sécrétant le plus fréquent (40%), et d'autre part la principale étiologie de l'hyperprolactinémie pathologique [1]. Sa prévalence est estimée à 500 cas par million d'habitants. Son incidence atteint 27 cas par million d'habitants et par an. En plus de la présence d'une hyperprolactinémie, le diagnostic du prolactinome est basé sur la mise en évidence d'un adénome hypophysaire à l'imagerie. L'IRM (Imagerie par résonnance magnétique) confirme le diagnostic [2]. Quant aux macroprolactinomes, l'imagerie permet également de préciser les rapports anatomiques de la tumeur [2]. Le traitement médical à base d'agonistes dopaminergiques a un rôle crucial dans la prise en charge des prolactinomes. Il possède à la fois un effet anti sécrétoire et anti tumoral. L'objectif de l'étude était de faire le point sur le profil clinique, paraclinique et la prise en charge des patients qui présentent un prolactinome.

MATERIEL ET METHODE

Patients : Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et analytique, qui a porté sur 77 cas de prolactinomes colligés et suivis au service d'Endocrinologie et de Diabétologie du CHU Hedi Chaker de Sfax entre le 1er janvier 2000 et le 31 décembre 2017.

Critères d'inclusion : Nous avons inclus les patients admis au service et/ou suivis à la consultation externe pour un adénome hypophysaire à prolactine.

Critères d'exclusion : Nous avons exclus les patients ayant un adénome hypophysaire à sécrétion mixte, confirmé par les dosages hormonaux hypophysaires recommandés pour évaluer la fonction hypophysaire.

Données hormonales : Le dosage de la prolactine était pratiqué le matin à jeun et analysé au service de Biochimie du CHU Habib Bourguiba de Sfax. Les autres dosages hormonaux étaient réalisés à la recherche d'une insuffisance antéhypophysaire : l'oetradiolémie (E2) , la Follicle Stimulating Homone (FSH) , la Luteinizing Hormone (LH) , la testostéronémie , la cortisolémie de base, le test au synacthène 1ug, la thyroxine 4 libre (FT4) et la thyréostimuline (TSH) .

Données radiologiques : L'exploration radiologique état basée sur l'IRM hypothalamo-hypophysaire. Nous avons précisé pour chaque patient : la taille du prolactinome , le signal selon les différentes séquences (T1 et T2) et sur différentes coupes (sagittales, coronales et axiales), avant et après injection de Gadolinium.

Evolution : La rémission était définie par la disparition du prolactinome à l'IRM et la persistance d'une valeur normale de prolactinémie pendant au moins 24 mois [1] . La normalisation du taux de prolactine et la diminution de la taille tumorale >50% à l'IRM de contrôle étaient considérées comme des facteurs en faveur d'une évolution favorable. La rechute précoce est définie par la ré- augmentation du taux de prolactine (>30ng/ml) après une durée inférieure à un an de sa normalisation [3]. La rechute tardive est définie par la ré-augmentation du taux de prolactine (>30ng/ml) après une durée supérieure à un an de sa normalisation [3]. La résistance aux anti dopaminergiques (AD) est définie par l'absence de normalisation de l'hyperprolactinémie initiale et /ou d'uneréduction d'au moins de 50% du volume tumoral après trois mois de traitement à la dose maximale tolérée d'agoniste dopaminergique (soit 15 mg/j de bromocriptine; 4mg/semaine de cabergoline ou 300 mg/j de quinagolide) [4].

Analyse statistique : La saisie des données était effectuée sur une fiche informatisée par le logiciel SPSS (version 20). Nous avons procédé à une étude descriptive basée sur le calcul des fréquences pour les variables qualitatives. Pour les variables quantitatives nous avons déterminé les moyennes et l'étendue. La différence entre les résultats était considérée comme significative lorsque la valeur de p était < 0,05. La liaison entre deux variables continues était testée par la corrélation de Pearson en cas de distribution Gaussienne et par la corrélation de Spearman chaque fois que la normalité des distributions n'était pas respectée.

RESULTATS

1. Données épidémiologiques

Les prolactinomes de notre série représentaient 30.47% de l'ensemble des adénomes sécrétants et 18.5% de tous les adénomes hypophysaires diagnostiqués dans la même période. Notre étude a porté sur 77 cas dont 26 hommes (33.7%) et 51 femmes (66,2%) avec un sexe ratio (F/H) à 1.96. L'âge moyen de nos patients était de 38,3±14,2 ans avec des extrêmes allant de 14 à 75 ans.

L'âge moyen des femmes, était de 35,2 ans avec des extrêmes allant de 14 ans à 68 ans et un pic d'incidence entre 20 et 39 ans. L'âge moyen chez les hommes était de 44,3 ans avec des extrêmes allant de 19 à 75 ans (p=0,05).

2. Données cliniques

2.1. Circonstances de découverte : le syndrome tumoral hypophysaire était le motif de consultation le plus fréquent dans notre population (62.3%). Chez la femme en âge de procréer les circonstances de découverte étaient dominées par la galactorrhée (68,6%) suivi par l'aménorrhée dans 47% des cas .Chez les hommes la baisse de la libido et la dysfonction érectile existaient avant l'apparition du syndrome tumoral hypophysaire dans 80.7% des cas. La découverte du prolactinome au cours d'un bilan étiologique d'une stérilité du couple était notée chez 11 patients (10 femmes et un homme). Chez les 8 femmes ménopausées (15.6%), le syndrome tumoral hypophysaire était le motif le plus fréquemment rencontré avec une fréquence de 50%.

2.2. Données anthropométriques : Un surpoids ou une obésité était noté dans 56 cas (72.7%). Le tour de taille moyen était de 95.71 cm. Une corrélation positive statistiquement significative était objectivée entre le tour de taille et la taille de la tumeur (r=0.29 et p=0.019), mais pas avec le taux de prolactine (figure 1).

2.3.Syndrome endocrinien d'hyperprolactinémie

Chez la femme en période d'activité génitale les signes étaient résumés dans la (figure 2).
Chez l'homme les signes d'hyperprolactinémie étaient dominés par les troubles sexuels (figure 3).

2.4. Syndrome tumoral hypophysaire

Les céphalées étaient objectivées chez 58 patients (75.3%). Leurs localisations étaient bitemporales et frontales chez 27,5% et 25,5% des patients respectivement. Les troubles visuels étaient notés chez 38.9% des patients. Il s'agissait d'un flou visuel chez 93.3% des patients et d'une baisse de l'acuité visuelle chez 86.6% des patients. Le champ visuel au Goldman était perturbé chez 56 patients (73,3%). Il montrait une hémianopsie droite (23,3%), gauche (13,3%) ou bitemporale (23,3%). Une atteinte des nerfs oculomoteurs était objectivée par l'examen de Lancaster chez 9 patients (11,7 %). L'association des céphalées à une baisse de l'acuité visuelle était rapportée chez 25 patients (32.4%). Elle était plus fréquente chez les hommes (75%) avec une différence statistiquement significative par rapport aux femmes (25%), (p<0,001). Un tableau d'hypertension intracrânienne était observé dans 7 cas (9.1%), dont 4 hommes (5,2%) et 3 femmes (3,9%).

2.5. Déficits antéhypophysaires

L'examen endocrinien avait montré des signes cliniques d'hypogonadisme chez 51 patients (66.2%) dont 37 femmes (48%) et 14 hommes (18.1%). La majorité des patients étaient en euthyroïdie clinique (76,6%). Quelques signes d'hypothyroïdie à type de constipation, d'asthénie et d'infiltration cutanéomuqueuse, étaient présents chez 17 patients (22,1%). Les signes d'insuffisance corticotrope étaient rapportés chez 4 patients (5.2%).

3. Données biologiques

Le dosage de la prolactine était réalisé pour tous nos patients. La valeur moyenne était de 2745,9 ng/ml avec des extrêmes entre 26 et 81940 ng/ml. L'insuffisance gonadotrope était confirmée chez 48 patients (63,6%). Le bilan hormonal initial avait confirmé une insuffisance thyréotrope chez 18 patients (25,3%). La cortisolémie de base était réalisée chez tous nos patients. La valeur initiale moyenne de la cortisolémie était de 162,1ng/ml. L'insuffisance corticotrope était notée chez 4 patients (4.2%). Ainsi , 75.3% des patients avaient une insuffisance antéhypophysaire dissociée dont 51.7% avaient un seul déficit antéhypophysaire , et 48.2% avaient 2 ou 3 déficits antéhypophysaires.

4. Données radiologiques

Tous nos patients avaient bénéficié d'au moins une IRM hypophysaire. La moyenne du grand axe et du petit axe tumoral était de 22.7 mm et de 16.6 mm respectivement, avec des extrêmes entre 2 et 70 mm. On notait 27 cas (35%) de microprolactinomes, 32 cas (41,6%) de macroprolactinomes et 18 cas (23,4%) de prolactinomes géants. L'apoplexie pituitaire était objectivée dans 18 cas (23,3%).

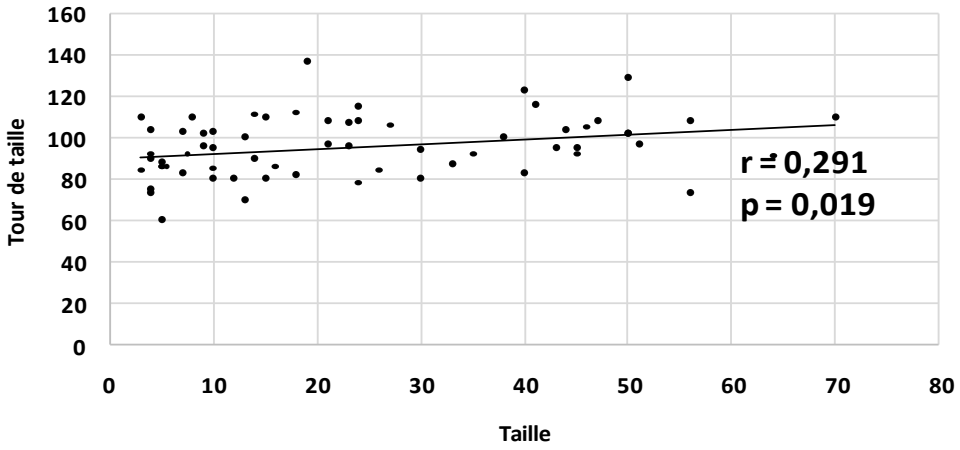
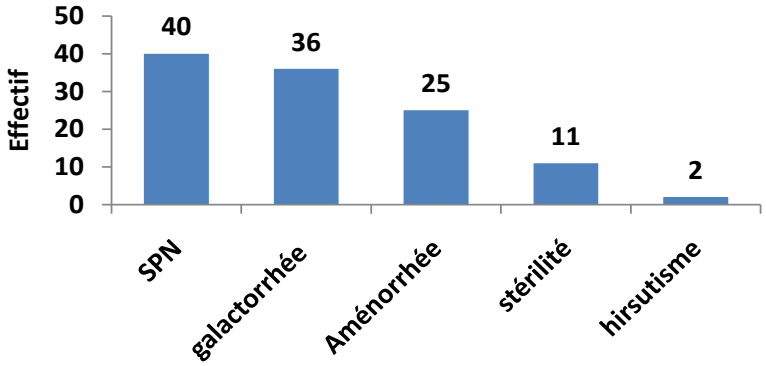


Figure 1: Corrélation entre le tour de taille et la taille du prolactinome



SPN : spanioménorrhée

Figure 2: Signes cliniques de l'hyperprolactinémie chez les femmes

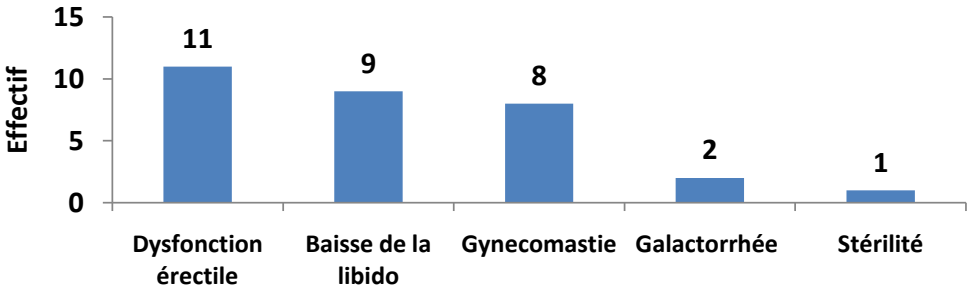


Figure 3: Signes cliniques de l'hyperprolactinémie chez les hommes

5. Traitement

5.1 Traitement médical

Il était à base d'agonistes dopaminergiques.

Les deux molécules utilisées étaient la cabergoline et la bromocriptine . Plus que la moitié de notre population soit 45 malades (58%) étaient sous bromocriptine seule. Le traitement médical était indiqué chez 68 patients (88.3%) dont 47 femmes (69.1%) et 25 microprolactinomes (36.7%). Pour la bromocriptine, les doses minimales et maximales moyennes, étaient de 2.5 mg/j et 6.3 mg/j respectivement. La durée du traitement était en moyenne de 51.6 mois allant de 1 mois à 216 mois. Pour la cabergoline , les doses minimales et maximales moyennes, étaient de 0,75 mg/semaine et 2,25 mg/semaine respectivement. La durée totale du traitement était en moyenne de 4.6 ans allant de 1 mois à 216 mois.

5.2 Traitement chirurgical

Il était envisagé pour 21 patients (27,2%), devant un retentissement visuel sévère, dont 11 femmes (52,4%) et 7 prolactinomes géants (33,3%).
La chirurgie était indiquée d'emblée pour 9 patients devant une compression du chiasma optique et une altération du champ visuel (4 cas), une hydrocéphalie (2 cas), et pour les 3 patients restants, l'indication chirurgicale n'était pas précisée .La voie d'abord était transphénoidale pour 20 patients (95,2%) et Trans frontale pour un prolactinome géant avec une hydrocéphalie.
Le recours à la chirurgie après le traitement médical était indiqué chez 12 patients devant : une résistance au traitement médical (3 cas), une apoplexie pituitaire (3 cas) et une atteinte du chiasma optique (6 cas).

6. Evolution

Le suivi était régulier chez 43 patients (55.8%) et irrégulier chez 3 patients (3.9%). Le suivi régulier concernait le plus souvent les microprolactinomes (48.8%) (P=0,05). Plus que le un tiers des patients (40.3%) étaient perdus de vue au bout de 26.1 mois de traitement en moyenne (1- 144 mois). Cet arrêt de suivi concernait 15.5% des macroprolactinomes et 16.8% des prolactinomes géants. L'amélioration des signes cliniques était observée chez 57 patients (74%) dans un délai moyen de 12.1 mois (1-108 mois). La diminution de plus de 50% de la taille tumorale à l'IRM était objectivée chez 35 patients (46.7%) après un recul moyen de 26.8 mois (3 – 108 mois). La disparition des microprolactinomes à l'IRM concernait 30.4% des cas dans notre série. Les récidives précoce et tardive étaient observées chez 9 (11.4%) et 15 patients (19.4%) respectivement. La rémission était observée chez 10 patients (13%). Elle était plus fréquente chez les patients traités par la cabergoline (50%), de sexe féminin (80%) et les microprolactinomes (40%) (P=0,05). La résistance était objectivée chez 10 patients (13%). Elle était plus fréquente chez les patients traités par la Bromocriptine (100%), de sexe féminin (60%), les macroprolactinomes (70%) et les prolactinomes géants (30%) (P=0,05).

DISCUSSION

Les prolactinomes constituent les adénomes hypophysaires sécrétants les plus fréquents (35%) [5]. Dans notre série les prolactinomes représentaient 30.47% de l'ensemble des adénomes sécrétants diagnostiqués durant la même période. L'âge moyen des patients dans notre étude était de 38.3 +/- 14.2 ans avec une nette prédominance féminine (sexe ratio=1.96). Dans deux études incluant 177 et 188 prolactinomes, l'âge moyen est entre 34 et 35 ans avec un sexe ratio de 2.95 et 3 respectivement [6,7] . Chez la femme, l'âge moyen du diagnostic est le plus souvent entre la 3ème et la 6ème décennie, avec un pic d'incidence entre 25 et 35 ans selon les séries [8,9] . Ces résultats sont concordants avec les nôtres. Le sexe ratio est en faveur du sexe féminin jusqu'à l'âge de 60 ans. Au-delà de cet âge les prolactinomes deviennent plus fréquents chez l'homme. Ces données sont également confirmées dans notre série . La présentation clinique la plus commune dans notre série était le syndrome tumoral hypophysaire (62.3%). Ces résultats se rapprochent de l'étude de Melmed et al [10] qui montrent que 57.4% des patients se présentent dans un tableau de céphalées chroniques associées ou pas à des troubles visuels. Elle est moins révélatrice du prolactinome chez la femme que chez l'homme selon Nishioka et al [11] , 52.9% chez les femmes versus 80.7% . L'infertilité était la circonstance de découverte chez 14.2% des patients dans notre série. Elle était 5 fois plus fréquente chez les femmes (19.6%) par rapport aux hommes (3.8%). Ces résultats sont concordants avec les données d'une étude menée au sein du service d'Endocrinologie et de Diabétologie de Sousse . Chez la femme en période d'activité génitale , la galactorrhée était le motif le plus fréquent dans

notre série (68.6%), suivie de l'aménorrhée (47%). Ces troubles gonadiques sont expliqués, selon Sonigo et al [12], par l' effet central de l'hyperprolactinémie et par l'inhibition directe au niveau périphérique de la sécrétion ovarienne de progestérone et d'œstradiol entrainant une insuffisance lutéale avec des cycles anovulatoires. Cependant , selon Frederick Yoo et al [13] les troubles du cycle menstruel sont les motifs les plus fréquemment rencontrés suivis par la galactorrhée avec une fréquence de 77% et 35% respectivement. Cette différence de résultats, pourrait être expliquée par le fait que les troubles du cycle menstruel n'amènent pas nos patientes à consulter. En effet, 78.4% de nos patientes présentaient une spanioménorrhée à l'interrogatoire au moment du diagnostic. Les auteurs rapportent que le Syndrome d'aménorrhée galactorrhée peut être sous-estimé par l'absence d'une galactorrhée spontanée et la présence des troubles minimes du cycle menstruel [14] .

Plusieurs études [15,16] soulèvent l'existence d'une relation entre l'obésité et l'activité des cellules tumorales à prolactine. Ce lien est expliqué par la réduction de la disponibilité des récepteurs dopaminergiques D 2 (RD2) au niveau du cerveau et donc la baisse du tonus dopaminergique. En effet via les RD2, la dopamine régule la consommation alimentaire et augmente les dépenses énergétiques. La déficience en RD2 entraine alors une prise de poids. D'autres mécanismes sont aussi proposés. Il s'agit de la résistance à la leptine, la diminution du niveau de l'adiponectine et l'hypogonadisme. Nos résultats ont objectivé des prévalences élevées de surpoids et d'obésité

Pour les signes cliniques d'hyperprolactinémie : la spanioménorrhée était la plus fréquente , suivie par la galactorrhée et l'aménorrhée. Ces résultats sont concordants avec ceux de la littérature. En effet les troubles du cycle menstruel à type d'aménorrhée et de spanioménorrhée sont les plus fréquents, allant de 53% à 77% selon les séries de Yoo, Colao et Hang [13,17,18] . L'hirsutisme était objectivé chez 2 patientes dans notre série (3.9%). Il est secondaire à un prolactinome dans moins de 2% des cas selon plusieurs études [19–21] . En effet l'hyperprolactinémie entraine une diminution de la concentration plasmatique de la « sexe hormone bending globulin » (SHBG) et par conséquent une augmentation de la testostérone libre plasmatique responsable de l'hirsutisme [19] . Chez l'homme et selon l'étude rétrospective de 44 hommes ayant des prolactinomes réalisée par Anderggen et al [22] , la baisse de la libido est objectivée chez 73% des cas. La dysfonction érectile est moins fréquente avec une prévalence de 56% des cas. Ces anomalies sexuelles étaient moins fréquentes dans notre série. Ceci pourrait être expliqué par le fait que les plaintes fonctionnelles d'ordre sexuel restent un sujet tabou dans notre société et peuvent ainsi être sous estimées. Concernant le syndrome tumoral hypophysaire: les céphalées étaient un symptôme fréquent et peu spécifique, qui peut apparaitre sous un mode chronique ou aigu à l'occasion d'une apoplexie ou d'une hypertension intracrânienne . Dans notre série la fréquence des céphalées était de 75.3%. Elles revêtaient de nombreuses formes topographiques mais elles étaient surtout frontales (27.7%). Sur le plan ophtalmologique, les données de José Luis Cuevas [23] ont montré que,l'examen du champ visuel décelait une hémianopsie bitemporale chez 23% des cas (23.3% dans notre série) et une quadri anopsie chez 11% des cas (13.3% dans notre étude). L'examen du fond d'œil révèle une pâleur papillaire, uni ou bilatérale, plus ou moins sévère selon la durée de la compression du nerf optique [24]. L'insuffisance antéhypophysaire au cours des prolactinomes est décrite dans plusieurs études [22,25,26]. L'hypogonadisme hypo gonadotrope est l'atteinte la plus fréquemment rapportée suivie, par ordre décroissant, par l'atteinte de l'axe somatotrope puis thyréotrope puis corticotrope [27] . Ces résultats sont concordants à ceux trouvés dans notre étude. En effet l'insuffisance gonadotrope était 3 fois plus fréquente que l'insuffisance thyréotrope et 15 fois plus fréquente que l'insuffisance corticotrope. Ce dernier est le plus résistant aux agressions locales et ceci grâce à la position postérieure des cellules corticotropes qui sont ainsi les moins vulnérables [27] . Une insuffisance corticotrope était objectivée chez 4,2% des patients versus 20% en moyenne selon la littérature [26] .

Le traitement des adénomes à prolactine n'est pas systématique [4,28]. En effet, le risque de croissance des microprolactinomes étant faible (de l'ordre de 5%). Ainsi ,une surveillance hormonale et radiologique peut être suffisante, notamment en cas de microprolactinome asymptomatique ou chez une femme non désireuse de grossesse.

Les agonistes dopaminergiques (cabergoline, bromocriptine) sont les traitements recommandés [4,28]. Ils sont indiqués pour leur effet anti sécrétoire et anti tumoral mais aussi pour la normalisation de la fonction gonadotrope. La cabergoline est la molécule de première intention recommandée par l'Endocrine Society 2011 [4] .

Dans une méta-analyse [29] , les doses minimales et maximales moyennes de la cabergoline sont de 0.5 et de 3 mg/semaine respectivement (versus 0.75 et 2.25 mg/semaine dans notre série). Pour la bromocriptine, ces mêmes doses sont fixées à 2.5 et 20 mg/j (versus 2.5 et 6.3 mg/j dans notre série). La durée moyenne de traitement est de 29.8 mois (3-63 mois) (versus 55 mois allant de 1 à 216 mois dans notre série). Nous avons remarqué que nos doses moyennes maximales étaient moins importantes par rapport à celles de la littérature ce qui pourrait expliquer la durée de traitement plus longue dans notre série. Il est recommandé [4,30] de traiter chirurgicalement par adénectomie transphénoidale, les patients symptomatiques (prolactinomes avec effet de masse ou avec apoplexie), ceux qui ne tolèrent pas les agonistes dopaminergiques ou qui résistent à ces molécules. Ces indications étaient présentes chez nos patients opérés. Sur le plan évolutif , la fréquence de normalisation du taux de prolactine et de diminution de plus de 50% de la taille de l' adénome étaient proches des données de l'étude de Melmed et al [10] incluant 68 prolactinomes qui montre que, la prolactinémie est normale lors des visites de suivi à 9 mois et à 12 mois chez 65.7% des patients et que la taille de la tumeur diminue de plus de 50% chez 48,5% des patients. La récidive précoce est rapportée chez 45.9% des patients dans la série de Sala E et al [31] (versus 14.9% dans notre série). Dans une large méta analyse incluant 19 études [29] , une normoprolactinémie stable est objectivée chez 21% des microprolactinomes et 16% des macroprolactinomes après l'arrêt des agonistes dopaminergiques . Ceci suppose que la majorité des patients souffrent d'un effet rebond de l'hyperprolactinémie à l'arrêt de traitement médical.

Pour la résistance au traitement , les données de la littérature, suggèrent que ce phénomène est plutôt observé chez les hommes, les macroprolactinomes et les patients traités par la bromocriptine (25% versus 10% pour la cabergoline) , [32,33]. Le mécanisme de cette résistance est expliqué par la diminution du nombre des RD2 au niveau des prolactinomes résistants [12,34]. Grace aux dosages immunohistochimiques récents, Hu et al [35] ont montré que le TGFB1, le facteur de fibrose tissulaire, est incriminé dans l'absence de réponse thérapeutique. En effet sa concentration au niveau des prolactinomes résistants est plus élevée par rapport à celle des prolactinomes répondeurs au traitement. Selon différentes études [36–38], la rémission est significativement plus fréquente en cas de microprolactinomes (entre 65% et 78%) par rapport aux macroprolactinomes (entre 57% et 36 %). Selon Teixeira et al [37] , la rémission est influencée seulement par la taille tumorale initiale .

D'autres études confirment que le sexe féminin et l'utilisation de la cabergoline sont considérés comme des facteurs favorisants la rémission ce qui est concordant avec nos résultats.

CONCLUSION

Les résultats de cette étude ont montré que les adénomes à prolactine sont jusque-là l'apanage des sujets jeunes et de sexe féminin. On a révélé également le retard de diagnostic de cette pathologie dans la population étudiée ainsi que le nombre considérable des patients perdus de vue. De plus la sévérité plus prononcée des prolactinomes chez les patients de sexe masculin a été aussi vérifiée dans cette étude avec un retentissement visuel plus grave. Sur le plan évolutif, nos résultats ont souligné le rôle de la cabergoline et de la petite taille initiale du prolactinome dans l'augmentation des chances de rémissions des prolactinomes. Toutefois, des études ultérieures de type pronostic sont nécessaires pour établir des corrélations entre les paramètres cliniques et biologiques chez ces patients. Ceci permettra de dégager les facteurs de bon pronostic des prolactinomes.

CONFLITS D'INTÉRÊT : aucun

REFERENCES

[1] Glezer A, Bronstein MD. Prolactinoma. Arq Bras Endocrinol Metab. mars 2014;58(2):118‑123.

[2] Bonneville JF. Magnetic Resonance Imaging of Pituitary Tumors. In: Buchfelder M, Guaraldi F, éditeurs. Frontiers of Hormone Research [Internet]. S. Karger AG; 2016 [cité 31 mars 2025]. p. 97‑120. Disponible sur: https://karger.com/books/book/265/chapter/5184291

[3] Godinjak Z, Idrizbegovic E, Rama A. Correlation between hyperprolactinemia, MRI of hypophysis and clinical presentation in infertile patients. Med Arch. 2013;67(1):22‑24.

[4] Malik S, Hussain SZ, Basit R, Idress N, Habib A, Zamant M, et al. Demographic characteristics, presentations and treatment outcome of patients with prolactinoma. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2014;26(3):269‑274.

[5] Knosp E, Steiner E, Kitz K, Matula C. Pituitary Adenomas with Invasion of the Cavernous Sinus Space: A Magnetic Resonance Imaging Classification Compared with Surgical Findings. Neurosurgery. oct 1993;33(4):610‑618.

[6] Hwang J, Seol HJ, Nam DH, Lee JI, Lee MH, Kong DS. Therapeutic Strategy for Cavernous Sinus-Invading Non-Functioning Pituitary Adenomas Based on the Modified Knosp Grading System. Brain Tumor Res Treat. 2016;4(2):63.

[7] Lang M, Silva D, Dai L, Kshettry VR, Woodard TD, Sindwani R, et al. Superiority of constructive interference in steady-state MRI sequencing over T1-weighted MRI sequencing for evaluating cavernous sinus invasion by

pituitary macroadenomas. J Neurosurg. 1 févr 2019;130(2):352‑359.

[8] Wilson CB. A decade of pituitary microsurgery: The Herbert Olivecrona Lecture. Journal of Neurosurgery. nov 1984;61(5):814‑833.

[9] Mooney M, Hardesty D, Sheehy J, Bird C, Chapple K, White W, et al. Rater Reliability of the Hardy Classification for Pituitary Adenomas in the Magnetic Resonance Imaging Era. J Neurol Surg B. oct 2017;78(05):413‑418.

[10] Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. févr 2011;96(2):273‑288.

[11] Nishioka H, Haraoka J, Akada K, Azuma S. Gender-related differences in prolactin secretion in pituitary prolactinomas. Neuroradiology. mai 2002;44(5):407‑410.

[12] Sonigo C, Bouilly J, Carré N, Tolle V, Caraty A, Tello J, et al. Hyperprolactinemia-induced ovarian acyclicity is reversed by kisspeptin administration. J Clin Invest. oct 2012;122(10):3791‑3795.

[13] Yoo F, Chan C, Kuan EC, Bergsneider M, Wang MB. Comparison of Male and Female Prolactinoma Patients Requiring Surgical Intervention. J Neurol Surg B Skull Base. août 2018;79(4):394‑400.

[14] Delemer B. Adénomes à prolactine : diagnostic et prise en charge. La Presse Médicale. 1 janv 2009;38(1):117‑124.

[15] Ariza M, Garolera M, Jurado MA, Garcia-Garcia I, Hernan I, Sánchez-Garre C, et al. Dopamine Genes (DRD2/ANKK1-TaqA1 and DRD4-7R) and Executive Function: Their Interaction with Obesity. PLOS ONE. 25 juill 2012;7(7):e41482.

[16] Athanasoulia AP, Sievers C, Uhr M, Ising M, Stalla GK, Schneider HJ. The effect of the ANKK1/DRD2 Taq1A polymorphism on weight changes of dopaminergic treatment in prolactinomas. Pituitary. juin 2014;17(3):240‑245.

[17] Colao A, Sarno A, Cappabianca P, Briganti F, Pivonello R, Somma C, et al. Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. European Journal of Endocrinology. 1 mars 2003;325‑331.

[18] Hong JW, Lee MK, Kim SH, Lee EJ. Discrimination of prolactinoma from hyperprolactinemic non-functioning adenoma. Endocrine. févr 2010;37(1):140‑147.

[19] Ansarin H, Aziz-Jalali MH, Rasi A, Soltani-Arabshahi R. Clinical presentation and etiologic factors of hirsutism in premenopausal Iranian women. Arch Iran Med. janv 2007;10(1):7‑13.

[20] Al-Ruhaily AD, Malabu UH, Sulimani RA. Hirsutism in Saudi females of reproductive age: a hospital-based study. Ann Saudi Med. 2008;28(1):28‑32.

[21] Glintborg D, Henriksen JE, Andersen M, Hagen C, Hangaard J, Rasmussen PE, et al. Prevalence of endocrine diseases and abnormal glucose tolerance tests in 340 Caucasian premenopausal women with hirsutism as the referral diagnosis. Fertil Steril. déc 2004;82(6):1570‑1579.

[22] Andereggen L, Frey J, Andres RH, El-Koussy M, Beck J, Seiler RW, et al. Long-Term Follow-Up of Primary Medical Versus Surgical Treatment of Prolactinomas in Men: Effects on Hyperprolactinemia, Hypogonadism, and Bone Health. World Neurosurgery. janv 2017;97:595‑602.

[23] Simon S, Torpy D, Brophy B, Blumbergs P, Selva D, Crompton JL. Neuro-ophthalmic manifestations and outcomes of pituitary apoplexy--a life and sight-threatening emergency. N Z Med J. 27 mai 2011;124(1335):52‑59.

[24] Cuevas JL, Fernández V, Rojas D, Wohllk N, González O, Torche E. [Visual outcome in patients with macroprolactinoma treated with dopamine agonists]. Rev Med Chil. juin 2013;141(6):687‑694.

[25] Tirosh A, Benbassat C, Lifshitz A, Shimon I. Hypopituitarism patterns and prevalence among men with macroprolactinomas. Pituitary. févr 2015;18(1):108‑115.

[26] Sibal L, Ugwu P, Kendall-Taylor P, Ball SG, James RA, Pearce SHS, et al. Medical therapy of macroprolactinomas in males: I. Prevalence of hypopituitarism at diagnosis. II. Proportion of cases exhibiting recovery of pituitary function. Pituitary. 2002;5(4):243‑246.

[27]Kuhn JM, Lefebvre H, Folope V. Insuffisance antéhypophysaire. EMC - Endocrinologie - Nutrition. janv 2005;2(3):1‑17.

[28] Sedda A, Meyer P. [Management of prolactinomas: what's new in 2010?]. Rev Med Suisse. 12 janv 2011;7(277):20‑24.

[29] Dekkers OM, Lagro J, Burman P, Jørgensen JO, Romijn JA, Pereira AM. Recurrence of hyperprolactinemia after withdrawal of dopamine agonists: systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. janv 2010;95(1):43‑51.

[30] Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. Clin Endocrinol (Oxf). août 2006;65(2):265‑273.

[31] Sala E, Bellaviti Buttoni P, Malchiodi E, Verrua E, Carosi G, Profka E, et al. Recurrence of hyperprolactinemia following dopamine agonist withdrawal and possible predictive factors of recurrence in prolactinomas. J Endocrinol Invest. déc 2016;39(12):1377‑1382.

[32] Vroonen L, Jaffrain-Rea ML, Petrossians P, Tamagno G, Chanson P, Vilar L, et al. Prolactinomas resistant to standard doses of cabergoline: a multicenter study of 92 patients. European Journal of Endocrinology. nov 2012;167(5):651‑662.

[33] Different expression of the two dopaminergic D2 receptors, D2 415 and D2 444 , in two types of lactotroph each characterised by their response to dopamine, and modification of expression by sex steroids. [Internet]. Portal de Periódicos da CAPES. [cité 31 mars 2025]. Disponible sur: https://www.periodicos.capes.gov.br/index.php/acervo/buscador.html?task=detalhes&id=W2147419112

[34] Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly PA. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. Endocr Rev. juin 1998;19(3):225‑268.

[35] Hu B, Mao Z, Jiang X, He D, Wang Z, Wang X, et al. Role of TGF-β1/Smad3-mediated fibrosis in drug resistance mechanism of prolactinoma. Brain Res. 1 nov 2018;1698:204‑212.

[36] Dogansen SC, Selcukbiricik OS, Tanrikulu S, Yarman S. Withdrawal of dopamine agonist therapy in prolactinomas: In which patients and when? Pituitary. juin 2016;19(3):303‑310.

[37.] Teixeira M, Souteiro P, Carvalho D. Prolactinoma management: predictors of remission and recurrence after dopamine agonists withdrawal. Pituitary. août 2017;20(4):464‑470.

[38] Colao A, Di Sarno A, Guerra E, Pivonello R, Cappabianca P, Caranci F, et al. Predictors of remission of hyperprolactinaemia after long-term withdrawal of cabergoline therapy. Clin Endocrinol (Oxf). sept 2007;67(3):426‑433.

PURPURA RHUMATOÏDE DE L'ENFANT : EXPERIENCE DE 20 ANS DU SERVICE DE PEDIATRIE B

HENOCH-SCHÖNLEIN PURPURA IN CHILDREN: 20 YEARS OF EXPERIENCE IN PEDIATRIC DEPARTMENT B

B. MAALEJ[1,4]; I. MOALLA[1,4]; Y. MEJDOUB[2,4]; M.LAADHAR[3,4]; S. YAICHE[2,4]; F. SAFI[3,4]; M.WELI[1,4] ET L. GARGOURI[1,4]

1 : service de Pédiatrie B, CHU Hédi Chaker, Sfax-Tunisie.
2 : Service de Médecine Préventive, CHU Hédi Chaker, Sfax-Tunisie.
3 : Service de Réanimation Pédiatrique, CHU Hédi Chaker, Sfax- Tunisie.
4 : Faculté de médecine de Sfax, Université de Sfax-Tunisie.

Résumé

Introduction : Le purpura rhumatoïde (PR) ou syndrome de Henoch-Schönlein est la vascularite infantile la plus fréquente.
Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective transversale colligeant les patients atteints de PR hospitalisés dans le service de pédiatrie B sur une période de 20 ans.
Le but de notre étude était de déterminer les particularités épidémiologiques du PR dans notre centre et de rechercher les facteurs prédictifs de l'atteinte rénale.
Résultats : Nous avons colligé 97 cas. La médiane d'âge était égale à 6 ans. Le sex-ratio était 1.2. En plus du purpura, l'atteinte articulaire était observée chez 65 patients (67%), l'atteinte digestive dans 57 cas (58.7%), alors que l'atteinte rénale était observée chez 42 patients (43.3%). L'hématurie et la protéinurie recherchées par la bandelette urinaire chez tous nos malades, étaient notées respectivement dans 26 cas (26.8%) et 14 cas (14.5%). Huit patients présentaient des rechutes de types rénales. Une association significative était observée entre l'atteinte rénale et articulaire (p=0.02).
Conclusion : Une étude multicentrique est nécessaire pour identifier les facteurs prédictifs d'atteinte rénale.

Mots - Clés : Purpura rhumatoïde ; Enfant ; Néphropathie à IgA ; Vascularite à IgA.

Abstract

Introduction : Rheumatoid purpura (RP) or Henoch-Schönlein syndrome is the most common childhood vasculitis.
Methods : This was a retrospective transversal study of patients with RP hospitalized in the pediatric department B over a period of 20 years.
Results : We collected 79 cases. The median age was 6 years. The sex ratio was 1.2. In addition to purpura, articular involvement was observed on 65 patients (67%), gastrointestinal manifestations in 56 cases (57.7%), and renal involvement in 42 patients (43.3%). Hematuria and proteinuria, detected by dipstick in all our patients, were noted in 26 (26.8%) and 14 (14.5%) cases respectively. Eight patients experienced renal relapses. Only one patient progressed to chronic end-stage renal failure. A statistically significant association was found between renal and articular involvement (p = 0.02).
Conclusion : A multicenter study is needed to identify predictive factors of renal involvement.

Key - Words : Rheumatoid purpura; Children; IgA nephropathy; IgA vasculitis.

ملخص

المقدمة: يعد الفرفرية الروماتودية او متلازمة هينوك-شونلاين أكثر أنواع الالتهاب الوعائي شيوعا لدى الأطفال.
الطرق: هي دراسة استعدادية مستعرضة شملت المرضى المصابين بالفرفرية الروماتودية الذين تم ادخالهم الى قسم الأطفال "ب" خلال فترة امتدت على مدى 20 سنة.
النتائج: قمنا بجمع 97 حالة، كان متوسط الاعمار6 سنوات، و نسبة الذكور الى الإناث 1.2، بالإضافة الى مرض الفرفورية تمت ملاحظة إصابة المفاصل لدى (67٪) و إصابة الجهاز الهضمي لدى 57 حالة (58.7٪) في حين لوحظت إصابة الكلى لدى 42 مريضا (43.3٪). تم البحث عن الدم والبروتين في البول باستخدام شرائط فحص البول لدى جميع المرضى وظهر في 26 حالة (26.8٪) و14 حالة (14.5٪) على التوالي. ثمانية مرضى أصيبوا بانتكاسات كلوية وقد تم تسجيل ارتباط معنوي بين إصابة الكلى والمفاصل
الاستنتاج: يعتمد الإنذار البعيد المدى على اصابة الكلى.

الكلمات المفاتيح : الفرفرية الروماتودية، الأطفال، اعتلال الكلى ب IgA ، التهاب الاوعية بIgA.

Correspondance
Bayene MAALEJ
service de Pédiatrie B, CHU Hédi Chaker, Sfax,Tunisie.

E-mail : mm_bayen@yahoo.fr
Cet article est en libre accès distribué selon les termes et conditions de la licence Creative Commons Attribution (CC BY) (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

INTRODUCTION

Le purpura rhumatoïde (PR) ou syndrome de Henoch-Schönlein, est une vascularite systémique caractérisée par le dépôt de complexes immuns à immunoglobuline A (IgA) dans les parois des petits vaisseaux [1]. C'est la vascularite infantile la plus fréquente, avec une incidence annuelle qui varie de 10 à 20 cas pour 100 000 enfants dans le monde [2,3].

La pathogénie de la maladie est encore incertaine. Il est admis que les infections des voies respiratoires supérieures, en particulier par le streptocoque β-hémolytique du groupe A, sont associées au déclenchement de la maladie. Les IgA jouent un rôle important dans la pathogenèse, en particulier la sous-classe IgA1. En fait, la glycosylation anormale de la région charnière de l'IgA1 la rend plus facilement reconnaissable par les auto-anticorps et favorise l'agrégation en complexes immuns [4].

Le diagnostic de PR est établi par l'association d'un purpura cutané non thrombopénique avec au moins un des quatre critères suivants : une douleur abdominale diffuse d'apparition aiguë ; une vascularite leucocytoclasique à la biopsie tissulaire ; une arthrite ou arthralgie d'apparition aiguë ; une glomérulonéphrite proliférative avec des dépôts d'IgA ou une atteinte rénale sous forme de protéinurie ou d'hématurie [5,6].

Les objectifs de ce travail étaient de décrire les particularités cliniques, paracliniques et évolutives du PR de l'enfant dans notre service, et de chercher les facteurs associés à l'atteinte rénale.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, transversale, descriptive et analytique, menée au service de pédiatrie B du centre hospitalo-universitaire Hédi Chaker de Sfax sur une période de 20 ans allant du 1er Janvier 2005 au 31 Décembre 2024. Tous les malades âgés entre 2 et 14 ans hospitalisés ou suivis pour prise en charge d'un PR ont été inclus dans cette étude.

Le diagnostic du PR était basé sur des critères cliniques élaborés et révisés par la ligue européenne contre le rhumatisme, l'organisation internationale d'essais en rhumatologie pédiatrique et la société européenne de rhumatologie pédiatrique (EULAR) et publiés en 2010 [5,6].

L'atteinte rénale était retenue devant la présence d'au moins une des anomalies suivantes : Une hypertension artérielle, une hématurie et/ou une protéinurie, ou une altération de la fonction rénale [7]. L'hypertension artérielle (HTA) est définie par une pression artérielle supérieure ou égale au 95ème percentile selon les courbes de références en fonction du sexe et de la taille [8].

Une hématurie pathologique est définie par un taux de globules rouges dépassant 5000 hématies / minute à l'hématies-leucocyte-minute (HLM) [9].

Une protéinurie est définie par un taux de protéines dans les urines de 24h supérieur à 0.3g/24h. Une protéinurie sévère est définie par un taux de protéines dans les urines de 24h supérieur à 1g/24h [6,10].

Un syndrome néphrotique est défini par une hypoprotidémie inférieure à 60 g/l, une albuminémie inférieure à 30 g/l associées à une protéinurie supérieure à 50mg/kg/jour [11].

L'insuffisance rénale aiguë est définie par un chiffre de créatininémie > 70 µmol/l qui représente le double de la créatinémie normale chez l'enfant qui est de l'ordre de 45µmol/l [12].

Concernant l'hémogramme, l'hyperleucocytose est définie par un taux de globules blancs supérieur à 10000/mm³ [13], l'anémie par un taux d'hémoglobine inférieur à 11 g/dl [14] et la thrombocytose par un taux de plaquettes supérieur ou égal à 500000/mm³ [15].

Les indications de la ponction biopsie rénale étaient la présence d'un syndrome néphrotique, d'une protéinurie sévère, d'une protéinurie élevée pendant plus que 3 mois ou d'une insuffisance rénale [16].

Enfin, la rechute a été définie par la réapparition des signes clinico-biologiques après au moins 3 mois d'une rémission complète [17].

L'analyse statistique des données a été effectuée avec le logiciel statistique Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows version 20.

Concernant, l'étude descriptive, les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et pourcentage. Pour les variables quantitatives, nous avons vérifiés la normalité de la distribution par le test de Kolmogorov-Smirnov et le test de Shapiro-Wilk. Une estimation des moyennes avec leur écart-type et de la médiane avec intervalle interquartile (IQR)

Pour l'étude analytique, nous avions mené une étude comparative afin de rechercher des facteurs associés à l'atteinte rénale. Les variables étudiées incluaient des données démographiques (sexe et âge), cliniques (atteintes cutanée, articulaire, digestive et scrotale), ainsi que biologiques (vitesse de sédimentation, anémie et hyperleucocytose).

Pour les variables qualitatives, la comparaison des pourcentages a été faite par le test de Chi deux lorsque les conditions d'application étaient vérifiées, et par le test de Fisher dans le cas contraire.

RESULTATS

Pendant la période d'étude, nous avions colligé 97 cas de PR, soit une incidence annuelle de 4.85 cas/an. La médiane d'âge des malades était égale à 6 ans. Dans notre série 52 enfants (53.6%) étaient âgés de moins de 6 ans, alors que 34 (35.1%) étaient âgés entre 6 et 10 ans et 11 malades (11.3%) avaient plus que 10 ans. Une légère prédominance masculine était notée avec un sex-ratio à 1.2. L'origine des patients était urbaine dans 54 cas (55.7%). Nous avons noté une recrudescence du PR en automne avec 50 cas (51.5%). L'incidence la plus basse était notée en printemps avec 12 cas (12.4%). Les antécédents de néphropathie familiale et d'insuffisance rénale étaient trouvés chez un seul patient dont le père avait une insuffisance rénale chronique d'étiologie indéterminée.

La notion d'un épisode infectieux dans les semaines précédant le PR était observée chez 33 malades (34%). Il s'agissait d'une infection de voies aériennes supérieures à type de rhinopharyngite ou d'angine, dans tous les cas. Nous avions noté la notion de prise médicamenteuse dans les jours précédents dans 3 cas (3,1%). Le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens étaient les seuls médicaments prescrits, indiqués pour une infection des voies aérienne supérieures.

Le mode de début était variable. En effet, les signes cutanés étaient présents dès le début des symptômes chez 73 malades (75.3%) et apparaissaient 4 à 7 jours après le début de la maladie pour les autres cas. Les signes articulaires inauguraient le tableau clinique dans 11 cas (11.3%), les signes digestifs dans 8 cas (8.2%) et les signes rénaux dans 3 cas (3.1%). Deux patients avaient présenté une orchite au début la maladie (2.1%).

Le purpura était localisé de façon isolée au niveau des membres inférieurs chez 57 malades (58.8%).

Il était étendu touchant les membres inférieurs et supérieurs chez 34 malades (35.1%). Une localisation atypique au niveau du tronc était présente chez 6 patients (6.2%). Il était pétéchial dans 30 cas (30.9%), maculopapuleux et pétéchial dans 37 cas (38.1%), infiltré dans 20 (20.6%) et atypique dans 10 cas (10.3%).

Le syndrome articulaire était présent chez 65 patients (67%). Il s'agissait d'arthralgies dans 41 cas (42.3%) et d'arthrites dans 24 cas (24.7%). La durée moyenne des symptômes articulaires était de 4 jours (extrêmes de 2 à 6 jours).

Plus que la moitié de nos patients (57 cas, 58.8%) avait présenté des manifestations digestives. La symptomatologie était variable. L'atteinte digestive a comporté des douleurs abdominales dans 34 cas (35.1%), des vomissements dans 11 cas (11.3%), une hémorragie digestive dans 11 cas (11.3%) et un syndrome occlusif dans 1 cas. Quatre patients ont présenté une invagination intestinale aigüe.

L'atteinte rénale était observée chez 42 patients (43.3%). L'hypertension artérielle était notée chez 3 patients (3.1%). L'hématurie et la protéinurie recherchées par la bandelette urinaire chez tous nos malades, étaient notées respectivement dans 26 cas (26.8%) et 14 cas (14.5%).

La protéinurie des 24 heures était pratiquée pour 65 patients (67%). Elle était entre 0.3g/24h et1g/24h chez 4 malades (4.1%). Six malades (6.1%) avaient une protéinurie supérieure à 1g/24h dont 3 malades avaient un syndrome néphrotique. L'hématies-leucocytes-minute a été pratiqué chez 48 malades (49.5%). Il était pathologique chez 7 malades avec valeur moyenne de 500000 H/min. Six patients de notre série ont présenté une indication à la PBR. Elle n'était faite que chez 5 patients. Les indications et les résultats sont résumés dans le **(Tableau I).** L'atteinte scrotale était observée chez 9 patients (9.3%). Elle était à type d'orchite aigue dans 4 cas et d'œdème scrotal rapidement résolutif dans 5 cas.

Un seul patient a présenté une atteinte neurologique à type de convulsion suite à une hypertension artérielle. Un seul patient dans notre série a présenté une atteinte pulmonaire à type d'hémorragie alvéolaire.

Un hémogramme était pratiqué chez tous nos patients. L'analyse de cet examen a montré une anémie modérée d'allure inflammatoire dans 18 cas (18.5%), une hyperleucocytose dans 20 cas (20.6%), et une thrombocytose dans 4 cas (4.1%). Un syndrome inflammatoire a été observé chez 40 patients (41.2%) avec une vitesse de sédimentation élevée (> 30 mm à la 1ère heure). Trois patients ont présenté une hypo protidémie avec une hypo albuminémie. L'urée sanguine était dosée chez 81 enfants (83.5%). Une hyperazotémie supérieure à 6 mmol/l était notée dans 9 cas (9.2%). La créatininémie était dosée chez 87 enfants (89.7%). Elle était normale dans 68 cas (70.1%).

Tableau I : Indications et résultats de la PBR chez nos patients

Patient	Signes cliniques	Indication de la PBR	Résultat anatomopathologiques	Dépôt de fibrinogène	IFD
1	Protéinurie+ hématurie + HTA + œdème de type rénal	Insuffisance rénale rapidement progressive	Glomérulonéphrite proliférative endo et extra capillaire	Non	Dépôt d'Ig A
2	Protéinurie+ hématurie + HTA + œdème de type rénal	Syndrome néphrotique	Glomérulonéphrite proliférative endo et extra capillaire	Non	Dépôt d'Ig A
3	Protéinurie + hématurie	Syndrome néphrotique	PBR non faite	-	-
4	Protéinurie + hématurie	Protéinurie de 24h >1g	Glomérulonéphrite proliférative endo capillaire	Non	Dépôt d'Ig A
5	Protéinurie + hématurie	Protéinurie de 24h >1g	Glomérulonéphrite segmentaire et focale	Oui	Dépôt d'Ig A
6	Protéinurie isolée	Protéinurie de 24h >1g	Glomérulonéphrite proliférative endo et extra capillaire	Oui	Dépôt d'Ig A et de complément

Une insuffisance rénale aigue avec une créatininémie supérieure à 100µmol/l, était notée chez 3 patients parmi eux une malade a aggravé ces chiffres de créatininémie et a évolué vers une insuffisance rénale chronique et terminale.

Sur le plan thérapeutique, le traitement antihypertenseur était prescrit chez 3 patients. La nicardépine (Loxen®) était la molécule la plus prescrite à raison de 0.5-3 µg/kg/min par voie intra veineuse puis un relais par voie orale. Une normalisation des chiffres tensionnels au bout de 2 à 3 jours était notée chez les 3 malades.

La corticothérapie **orale** de courte durée a été utilisée chez 30 patients de notre série (31%). Les indications étaient : Des douleurs abdominales violentes et prolongées à la phase aigüe chez 20 patients, une hémorragie digestive chez 5 patients, une orchite bilatérale chez 2 patients et une arthrite chez 3 patients. Cette corticothérapie était administrée per os. Les molécules utilisées étaient la prednisone (Cortancyl®) ou la prednisolone (Solupred®) à la dose de 1mg/kg/j pendant 7 jours, avec un arrêt progressif sur les 7 jours suivants.

Concernant le traitement de la néphropathie, les IEC ont été prescrits chez 11 patients de notre série, répartis comme suit : 8 patients avaient une protéinurie supérieure à 0.3 g/24h et 3 patients avaient une HTA. La posologie était de 1 à 3 mg/kg/j.

La corticothérapie par voie intraveineuse était prescrite chez 6 patients de la série qui ont présenté une atteinte rénale sévère à type de : Une protéinurie importante chez 3 patients. Un syndrome néphrotique chez 2 patients et une insuffisance rénale rapidement progressive chez un patient. Elle était initiée dans tous les cas, par 3 boli de méthyl prednisolone à la dose de 1g/1.73m^2/j.

La durée totale de la corticothérapie était de 3 à 4 mois et demi avec dégression progressive. On a eu recours aux immunosuppresseurs pour 4 malades devant la persistance de la protéinurie et l'aggravation clinique malgré la prescription de la corticothérapie.

Les molécules utilisées étaient : le cyclophosphamide (Endoxan®) qui a été utilisé chez 2 patients, à la dose de 2mg/kg/j pendant 12 semaines, la ciclosporine qui a été utilisée chez un patient, à la dose de 2.5mg/kg/j pendant 2 mois et le mycophénolate mofétil (MMF) qui a été utilisé chez un patient, à la dose de 1.2g/m²/j pendant 10 mois. On avait eu recours à la dialyse péritonéale puis à la transplantation rénale chez une

seule patiente qui a présenté une insuffisance rénale terminale et chronique.

Tous nos malades étaient hospitalisés. La durée moyenne du séjour à l'hôpital était de 5.57 jours avec des extrêmes allant de 1 à 48 jours. Dans notre série, nous avons pu suivre 65 malades (67%) à la consultation externe. La durée moyenne du suivi était de 6 mois avec des extrêmes allant de 1 mois à 6 ans.

Parmi les patients suivis, 50 n'ont pas présenté de rechutes durant un suivi moyen de 2 ans, alors que 15 patients ont présenté une rechute. Le type de rechute était cutané chez 7 patients, sous forme de protéinurie chez 6 patients et sous forme d'hypertension artérielle chez 2 patients. Nous avons perdu un seul patient dans notre étude suite à une hémorragie alvéolaire grave, la recherche des ANCA était négative chez ce patient éliminant ainsi le diagnostic de vascularite à ANCA.

Concernant les facteurs associés à l'atteinte rénale, une association significative a été observée entre l'atteinte rénale et articulaire (p=0.02).**(Tableau II)**

Tableau II : Etude des facteurs associés à l'atteinte rénale

	Avec atteinte rénale	Sans atteinte rénale	P
Sexe			
Garçons	23 (42,6%)	31(57,4%)	0.8
Filles	19 (44,2%)	24 (55,8%)	
Age			
≤ 6 ans	20 (38,5%)	32 (61,5%)	0.3
> 6 ans	22 (48,9%	23 (51,1%)	
Purpura étendu			
Oui	16(47,1%)	18 (52,9%)	0.5
Non	26(41,3%)	37(58,7%)	
Atteinte digestive			
Oui	23(40,4%)	34(59,6%)	0.4
Non	19(47,5%)	21(52,5%)	
Douleur abdominale			
Oui	17(50%)	17(50,0%)	0.3
Non	25(39,7%)	38(60,3%)	
Hémorragie digestive			
Oui	4(36,4%)	7 (63,6%)	0.6
Non	38(44,2%)	48(55,8%)	
Atteinte articulaire			
Oui	23 (35,4%)	42 (64,6%)	**0.02**
Non	19 (59,4%)	13(40,6%)	
Atteinte scrotale			
Oui	4(44,4%)	5(55,6%)	0.9
Non	38(43,2%)	50(56,8%)	
Hyperleucocytose			
Oui	11(55,0%)	9(45,0%)	0.2
Non	31(40,3%)	46(59,7%)	
Anémie			
Oui	9(50%)	9(50%)	0.5
Non	33(41,8%)	46(58,2%)	
Syndrome			
inflammatoire	20 (50,0%)	20 (50,0%)	0.2
Oui	22(40%)	33(60%)	
Non			

DISCUSSION

L'incidence de cette vascularité reste difficile à estimer dans les pays en voie de développement comme la Tunisie en l'absence de registre national. L'âge de survenue du PR est variable [18]. Cependant, il est plus fréquent pendant la deuxième enfance [19], c'est ce qui a été confirmé par notre étude puisque la médiane d'âge des malades était de 6 ans. La plupart des études ont rapporté une prévalence du PR plus élevée chez les garçons que chez les filles [20]. Dans notre étude, le sex-ratio était de 1.2. La recrudescence de la maladie en automne et en hiver ainsi que la présence d'un facteur déclenchant à type d'infection des voies aériennes supérieures sont souvent rapportées dans la littérature [21] et ont été retrouvées dans notre étude. En effet, le début de la maladie, peut être précédé d'une infection de la sphère ORL ou respiratoire (streptocoque, adénovirus, parvovirus, Mycoplasma pneumoniae…). Le parvovirus B19, le virus d'Epstein-Barr, le cytomégalovirus et le virus de l'immunodéficience humain sont les plus incriminés. Par ailleurs, plusieurs études ont montré une relation entre le PR et la vaccination, essentiellement le vaccin contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et le vaccin contre la grippe [20]. Dans notre série, la présence d'un épisode infectieux récent était notée dans 34% des cas et la prise médicamenteuse dans 3.1% des cas.

L'atteinte cutanée, critère majeur pour le diagnostic, est souvent inaugurale [22]. L'atteinte cutanée prédomine aux zones de pression, et déclives en particulier autour des chevilles et au niveau des fesses mais peut s'étendre à l'ensemble des téguments. La raison de ce phénomène n'est pas claire, mais certains chercheurs ont suggéré que la pesanteur provoque le dépôt de complexes immuns ce qui favorise l'inflammation dans ces zones [23]. Cependant, les localisations atypiques existent. En fait, Einhorn Einhorn et Levis [24], ont noté qu'un tiers des patients ont présenté une atteinte du tronc et des membres supérieurs. Dans notre série, le purpura était présent dans tous les cas apparaissant dès le début de la maladie dans 73 cas (75.3%) et de façon retardée de 4 à 7 jours après le début de la maladie dans les autres cas faisant ainsi retarder le diagnostic. Il était étendu dans 34 cas.

L'atteinte articulaire, à type d'arthralgie et d'arthrite, constitue la deuxième manifestation par ordre de fréquence [6]. Les articulations du genou et de la cheville sont les plus susceptibles d'être atteintes, puisqu' elles sont les plus mobiles. D'autre part, l'arthrite est non déformante et guérit sans séquelle en quelques semaines [25].

L'atteinte digestive est fréquente et souvent bénigne (50 - 80% des patients) [26]. Elle est retrouvée chez plus que la moitié de nos patients (56 cas). La douleur abdominale est le symptôme le plus fréquent des manifestations digestives (32% des cas) et peut s'accompagner de vomissements, de sang dans les selles, et de diarrhée [2]. La principale explication de ces symptômes est le dépôt de complexes immuns dans les parois des vaisseaux intestinaux [23]. L'hémorragie digestive conditionne le pronostic du PR à court terme.

Elle doit faire rechercher une complication comme la perforation digestive ou l'invagination intestinale aiguë.

L'atteinte rénale est rapportée chez 20 à 55% des enfants atteints du PR. Elle en représente la principale cause de morbidité [27]. L'atteinte rénale peut apparaître 1 à 3 mois après l'atteinte cutanée, ou plus tardivement au cours d'une autre poussée de la maladie ce qui implique un diagnostic précoce et une surveillance prolongée [26]. Cette atteinte peut varier d'une perturbation modérée du bilan urinaire, sous forme d'une hématurie et/ou une protéinurie modérée et transitoire jusqu'à une glomérulonéphrite rapidement progressive augmentant ainsi le risque de maladie rénale chronique [23,25]. En effet, plus de 50% des patients ayant un syndrome néphrotique, développent une insuffisance rénale [28]. L'hypertension artérielle peut se développer au début ou pendant le rétablissement [25]. Elle survient dans 10 à 15% des cas et elle est le plus souvent associée à une atteinte rénale sévère mais peut être isolée ou associée à des anomalies minimes du sédiment urinaire [29].

Dans notre série, l'atteinte rénale était objectivée chez 42 patients (43.3%). Elle était présente dans tous les cas dès la première poussée. Huit patients présentaient des rechutes de types rénales. Ces rechutes étaient sous forme de protéinurie chez 6 malades et sous forme d'HTA chez 2 malades. En plus, une seule patiente a développé une insuffisance rénale chronique et terminale nécessitant le recours à la dialyse péritonéale puis à la transplantation rénale.

Etant donné que les lésions histologiques sont corrélées à la gravité de la présentation clinique et le pronostic à long terme, la ponction biopsie rénale n'est indiquée que chez les patients dont le diagnostic est incertain et chez ceux qui présentent une atteinte rénale grave pouvant justifier un traitement immunosuppresseur [25].

L'atteinte anatomopathologique caractéristique est le dépôt d'IgA dans le mésangium, en sous-épithélial ou en sous-endothélial, ce qui déclenche l'installation des lésions glomérulaires pouvant aller d'une légère prolifération mésangiale à une grave glomérulonéphrite extra capillaire. Un dépôt de C3 et d'autres facteurs du complément peuvent observés. Ces lésions histologiques sont classées selon plusieurs classifications, la plus utilisée est celle de l'International Study of kidney Disease in Childhood [10].

Plusieurs études se sont intéressées à la recherche de facteurs prédictifs de l'atteinte rénale.

St. Johnles et al [30] ont suggéré que les patients présentant un purpura extensif aux membres supérieurs et inférieurs présentaient un risque accru d'atteinte rénale à long terme. Carucci et al [31] ont trouvé que la médiane d'âge de 5,5 ans au moment du diagnostic et les douleurs abdominales étaient des facteurs de risque indépendants d'atteinte rénale. D'autres études ont étudié les paramètres biologiques [32]. Dans notre étude, seulement l'atteinte articulaire était un facteur prédictif de l'atteinte rénale. L'absence d'unanimité dans les résultats peut être expliquée par le type d'étude (rétrospective ou prospective) et par une incidence variable d'une étude à l'autre de cette atteinte qui dépend certainement de l'ethnie et de l'origine géographique [31] mais également de la durée de suivi.

Le traitement symptomatique consiste à maintenir une bonne hydratation et à soulager les douleurs. Si une hydratation adéquate ne peut être maintenue par voie orale, l'administration de liquides par voie intraveineuse doit être envisagée. La nutrition parentérale est généralement non nécessaire, sauf en cas d'atteinte abdominale grave et prolongée empêchant l'alimentation entérale [25].

La corticothérapie de courte durée est indiquée pour l'atteinte digestive sévère, après avoir éliminé une complication, pour l'atteinte articulaire à type d'arthrite et arthralgies et l'orchite. La prednisolone peut être prescrite par voie orale à la dose de 1mg/kg/j pendant 1 à 2 semaines suivi d'une dégression progressive sur 1 à 2 semaines [7].

Concernant l'atteinte rénale, l'utilisation des IEC ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est devenue un traitement essentiel de l'atteinte rénale de PR avec protéinurie persistante. Ils ont des effets bénéfiques non seulement sur la réduction de la protéinurie mais aussi sur l'inhibition de la fibrose rénale [7].

Dans cette situation, la prednisolone orale Ou intraveineuse doit être utilisée comme un traitement de première intention. En cas de protéinurie persistante, la prescription d'immunosuppresseur peut être envisagée comme traitement de deuxième intention. La molécule la plus utilisée actuellement grâce à sa tolérance et son efficacité est le MMF [7].

CONCLUSION

A la lumière de cette étude, il est important de souligner la nécessité d'un diagnostic précoce qui est avant tout clinique. Les complications aigues en particulier digestives et rénales doivent être détectées précocement. La surveillance de l'apparition des manifestations rénales par la prise de la TA et la pratique des BU est cruciale. Une éducation sanitaire est nécessaire pour informer les patients sur les modalités évolutives et la possibilité de rechute.

CONFLITS D'INTÉRÊT : aucun

REFERENCES

[1] Ozen S, Ruperto N, Dillon M, Bagga A, Barron K, Davin JC, et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. Ann Rheum Dis. 2006 jul;65(7):936-941.

[2] Chen P, Zhu X, Ren P, Wang Y, Sun R, Wei D. Henoch Schonlein Purpura in children: clinical analysis of 120 cases. Afr Health Sci. 2013 mar;13(1):94-99.

[3] He X, Yu C, Zhao P, Ding Y, Liang X, Zhao Y, et al. The genetics of Henoch–Schönlein purpura: a systematic review and meta-analysis. Rheumatol Int. 2013 jun;33(6):1387-1395.

[4] Du L, Wang P, Liu C, Li S, Yue S, Yang Y. Multisystemic manifestations of IgA vasculitis. Clin Rheumatol. 2021 jan;40(1):43-52.

[5] Chen JY, Mao JH. Henoch-Schönlein purpura nephritis in children: incidence, pathogenesis and management. World J Pediatr. 2015 feb;11(1):29-34.

[6] Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. Ann Rheum Dis. 2010 may 1;69(5):798-806.

[7] Ozen S, Marks SD, Brogan P, Groot N, de Graeff N, Avcin T, et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis-the SHARE initiative. Rheumatology. 2019 sep 1;58(9):1607-1616.

[8] Bouhanick B, Sosner P, Brochard K, Mounier-Véhier C, Plu-Bureau G, Hascoet S, et al. Hypertension in children and adolescents: a position statement from a panel of multidisciplinary experts coordinated by the french society of hypertension. Front Pediatr. 2021 jul 7;9:676.

[9] Bonacorsi S. Examen cytobactériologique des urines (ECBU). In: Denis F, Poly MC, Martin C, Cattoir V. Bactériologie Médicale Techniques usuelles. Paris: Elsevier Masson; 2016. p. 163-170.

[10] Koskela M, Ylinen E, Ukonmaanaho E-M, Autio-Harmainen H, Heikkilä P, Lohi J, et al. The ISKDC classification and a new semiquantitative classification for predicting outcomes of Henoch–Schönlein purpura nephritis. Pediatr Nephrol. 2017 jul;32(7):1201-1209.
[11] Bérard É, Broyer M, Dehennault M, Dumas R, Eckart P, Fischbach M, et al. Syndrome néphrotique pur (ou néphrose) corticosensible de l'enfant. Néphrologie Thérapeutique. juil 2005;1(3):150-156.
[12] Schlebusch H, Liappis N, Kalina E, Klein C. High sensitive crp and creatinine: reference intervals from infancy to childhood. J Lab Med. 2002;26:341-346.
[13] Ruggiero A, Rizzo D, Amato M, Riccardi R. Management of Hyperleukocytosis. Curr Treat Options Oncol. 2016 feb;17(2):7.
[14] Diagne I, Fall AL, Diagne-Guèye NR, Déme-Ly I, Lopez-Sall P, Faye CE, et al. Anémies hypochromes microcytaires en pédiatrie : fréquence et réponse au traitement martial. Étude chez les enfants suivis en ambulatoire au centre hospitalier national d'enfants Albert Royer de Dakar au Sénégal. J Pédiatr Puéric. juin 2010;23(3):119-124.
[15] Sutor AH. Thrombocytosis in childhood. Semin Thromb Hemost. 1995;21(3):330-339.
[16] Çakıcı EK, Gür G, Yazılıtaş F, Eroğlu FK, Güngör T, Arda N, et al. A retrospective analysis of children with Henoch–Schonlein purpura and re-evaluation of renal pathologies using Oxford classification. Clin Exp Nephrol. 2019 jul;23(7):939-947.
[17] Lei WT, Tsai PL, Chu SH, Kao YH, Lin CY, Fang LC, et al. Incidence and risk factors for recurrent Henoch-Schönlein purpura in children from a 16-year nationwide database. Pediatr Rheumatol Online J. 2018 apr 16;16(1)25.
[18]Tizard EJ, Hamilton-Ayres MJJ. Henoch Schonlein purpura. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2008 feb 1;93(1):1-8.
[19] Hwang HH, Lim IS, Choi BS, Yi DY. Analysis of seasonal tendencies in pediatric Henoch–Schönlein purpura and comparison with outbreak of infectious diseases. Medicine (Baltimore). 2018 sep;97(36):e12217.
[20] Xu Y, Wang JJ, Liu FF, Wu Y, Wu YF, Samadli S, et al. Predisposing factors of childhood Henoch-Schönlein purpura in Anhui province, China. J Investig Med. 2019 apr;67(4):771-778.
[21] Hwang HH, Lim IS, Choi BS, Yi DY. Analysis of seasonal tendencies in pediatric Henoch–Schönlein purpura and comparison with outbreak of infectious diseases. Medicine (Baltimore). 2018 sep;97(36):e12217.
[22] Gómez S, Pérez M, Pellegrini M, Isern E, Quintana C, Artacho P, et al. Henoch-Schönlein purpura in pediatrics: Ten years of experience at a moderate risk office of a general hospital. Arch Argent Pediatr. 2020 feb;118(1):31-37.
[23]Kamath N, Rao S. Henoch–Schonlein purpura: An update. Indian J Rheumatol. 2012 may;7(1):92-98.
[24] Einhorn J, Levis JT. Dermatologic Diagnosis: Leukocytoclastic Vasculitis. Perm J. 2015;19(3):77-78.
[25] Trnka P. Henoch-Schönlein purpura in children. J Paediatr Child Health. 2013 dec;49(12):995-1003.
[26] Chen SY, Kong MS. Gastrointestinal Manifestations and Complications of Henoch-Schönlein Purpura. Chang Gung Med J. 2004 mar;27(3):175-181.
[27] Narchi H. Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schonlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review. Arch Dis Child. 2005 sep;90(9):916□20.
[28] Pillebout É, Nochy D, Thervet É. Purpura rhumatoïde. Nephrol Ther. déc 2009;5(7):663-675.
[29] Darteyre S, Ludwig C, Lalande M, Rodière M, Guillaumont S, Morin D. Hypertension artérielle sans atteinte rénale au cours d'un purpura rhumatoïde de l'enfant. Arch Pediatr. juil 2008;15(7):1193-1196.
[30]St. John J, Vedak P, Garza-Mayers AC, Hoang MP, Nigwekar SU, Kroshinsky D. Location of skin lesions in Henoch-Schönlein purpura and its association with significant renal involvement. Journal of the American Academy of Dermatology. janv 2018;78(1):115-120.
[31]Carucci N, La Barbera G, Peruzzi L, La Mazza A, Silipigni L, Alibrandi A, et al. Time of Onset and Risk Factors of Renal Involvement in Children with Henoch-Schönlein Purpura: Retrospective Study. Children. 15 sept 2022;9(9):1394.
[32]Ekinci, R.M.K.; Balci, S.; Gokay, S.S.; Yilmaz, H.L.; Dogruel, D.; Altintas, D.U.; Yilmaz, M. Do practical laboratory indices predict the outcomes of children with Henoch-Schoenlein purpura? Postgrad. Med. 2019, 131, 295–298

CHARACTERISTICS OF PNEUMOTHORAX ON PATHOLOGICAL LUNG

CARACTERISTIQUES DU PNEUMOTHORAX SUR UN POUMON PATHOLOGIQUE

R. GARGOURI[1,3]; N. GARGOURI[2,3]; Z. CHAARI[2,3]; S. EL FIDHA[1,3] ; N. MOUSSA[1,3] ; H. AYEDI[1,3]; S. MSAAD[1,3]; I. FRIKHA[2,3] ET S. KAMMOUN[1,3]

1: University of Sfax-Hedi Chaker Teaching Hospital, Department of Pneumology and allergology
2: University of Sfax-Habib Bourguiba Teaching Hospital, Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Sfax-Tunisia
3: Faculté de médecine, Université de Sfax-Tunisie

Abstract

Introduction : Secondary spontaneous pneumothorax (SSP) occurs in patients with underlying lung disease and presents a therapeutic challenge.
Materials and methods : This was a retrospective, descriptive and analytical cohort study, including patients diagnosed with SSP admitted to the Pulmonology and Thoracic Surgery departments in Sfax, between January 2016 and January 2023.
Results : A total of 94 patients were included, with a mean age 56 +/- 14.23 years. The SSP was right sided in 64.9% of cases. The most common presenting symptoms were dyspnea (91%) and chest pain (82%). Bullous emphysema was the predominant underlying pathology (79.1%).
Persistent pneumothorax was the main indication for surgery (47.3%) and the most frequently performed procedure was resection of bullous complexes (87.3%). Surgery was complicated in 32.2%, but was curative in 98.2%. Factors significantly associated with mortality included lung cancer (p<0.001), cavitary lesions and emphysema (P=0.001; 0.004), absence of surgery and prolonged air leak (p=0.02; p=0.046).
Conclusion : Chest CT is essential for guiding the management of SSP. Despite a considerable mortality rate, surgery remains the most effective treatment.

Key – Words : Pneumothorax; Secondary spontaneous pneumothorax; Chest tube; Mortality; Surgery.

Résumé

Introduction : Le pneumothorax spontané secondaire (PSS) survient sur un poumon pathologique, posant un problème thérapeutique.
Matériel et méthodes : Étude de cohorte rétrospective, descriptive et analytique, incluant des patients présentant un PSS dans les services de pneumologie et de chirurgie thoracique de Sfax, entre janvier 2016 et janvier 2023.
Résultats : Nous avons inclus 94 patients d'un 'âge moyen de 56 ± 14,23 ans. Le PSS était droit dans 64,9 % des cas. Les patients avaient une dyspnée (91 %) et des douleurs thoraciques (82 %). L'emphysème bulleux était le plus rapporté (79,1 %). L'indication chirurgicale était essentiellement le PSS persistant (47,3 %). La chirurgie la plus fréquente était la résection des complexes bulleux (87,3 %). La chirurgie s'est compliqué dans 32,2 %, mais était curative dans 98,2 % des cas. Les facteurs associés à la mortalité étaient respectivement : le cancer du poumon (p < 0,001), les excavations et l'emphysème (p = 0,001 ; 0,004), l'absence de chirurgie et le bullage prolongé (p = 0,02 ; p = 0,046).Conclusion : La TDM thoracique joue un rôle dans la décision thérapeutique en cas de PSS. La mortalité est importante. La chirurgie reste la meilleure alternative.

Mots-clés : Pneumothorax, pneumothorax spontané secondaire, drain thoracique, mortalité, chirurgie

ملخص

المقدمة: يحدث استرواح الصدر التلقائي الثانوي في حالة وجود مرض رئوي كامن، مما يشكل مشكلة في التعامل معه.
المواد والأساليب : دراسة جماعية وصفية وتحليلية بأثر رجعي على المرضى الذين لديهم استرواح الصدر على الرئة المرضية في قسم أمراض الرئة وفي قسم جراحة الصدر في صفاقس، خلال الفترة من جانفي 2016 إلى جانفي 2023.
النتائج ضمنا 94 مريضًا. كان متوسط العمر 56 +/- 14.23 سنة.
الرئة في 47,3%استرواح الصدر على الجانب الأيمن في 64.9٪ من الحالات. يعاني المرضى من عسر التنفس (91٪) وآلام في الصدر (82٪). تم الإبلاغ عن انتفاخ 79.1٪ من الحالات. كان المؤشر الجراحي الأكثر شيوعًا هو استرواح الصدر المستمر
كانت الجراحة الأكثر شيوعًا هي استئصال المجمعات الفقاعية (87.3٪). بالنسبة لأولئك الذين خضعوا لعملية جراحية، حدثت مضاعفات بنسبة 32.2٪، لكنها أدت إلى علاج بنسبة 98.2٪.
كانت العوامل المرتبطة بالوفيات على التوالي سرطان الرئة(p <0.001) الحفريات وانتفاخ الرئة,(p=0.004؛ p = 0.001)
وغياب الجراحة والفقاعات المطولة (p = 0.046؛ p = 0.02)
الاستنتاج:يلعب التصوير المقطعي المحوسب للصدر دوراً في القرار العلاجي في حالات استرواح الصدر التلقائي الثانوي. معدل الوفيات تظل الجراحة هي البديل الأفضل.

الكلمات المفاتيح : استرواح الصدر ; استرواح الصدر التلقائي الثانوي ; أنبوب الصدر ; الوفيات ; الجراحة.

Correspondance

Rahma GARGOURI
University of Sfax-Hedi Chaker Teaching Hospital, Department of Pneumology and allergology
E-mail : gargouri.bouhamed.rahma@gmail.com
Cet article est en libre accès distribué selon les termes et conditions de la licence Creative Commons Attribution (CC BY) (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

INTRODUCTION

Pneumothorax is a common condition and represents a potentially life-threatening diagnostic and therapeutic emergency. Secondary spontaneous pneumothorax (SSP) which occurs in patients with underlying lung disease, presents a particular clinical challenge. Indeed, the clinician must navigate the dual responsibility of treating the pneumothorax itself while also managing the underlying pulmonary pathology [1].

AIM

This work aimed to study clinical, radiological, and evolutionary characteristics of secondary spontaneous pneumothorax and to assess mortality related factors.

MATERIALS AND METHODS

This is a retrospective, descriptive and analytical cohort study, including patients diagnosed with SSP who were admitted to the Pulmonology and Thoracic Surgery department of Sfax, between January 2016 and January 2023.
For each patient, we collected clinical and paraclinical data, as well as data related to therapeutic sequelae and follow-up. We included all patients who were managed in thoracic surgery and/or pulmonology departments for SSP confirmed on imaging data, and/or anatomopathology after surgery. Patients with incomplete records were excluded.

STATISTICAL ANALYSIS

Data were analyzed using SPSS software V25.0. The descriptive study was based on the calculation of simple and relative frequencies (percentages) for qualitative variables, and on the calculation of means, medians, standard deviations and range for quantitative variables.
Comparison between means on independent series was performed using Student's t-test for independent parameters, and in the case of a non-Gaussian distribution, by the non-parametric Mann-Whitney or Kruskal-Wallis test.
Percentage comparisons on independent series were performed using Pearson's Chi-square test, and using the Fisher's two-tailed exact test (corrected Chi-square) in the event of invalidity.

RESULTS

Clinical and investigations results

In this study, we included 94 patients hospitalized for confirmed SSP, representing 35.8% of non-traumatic pneumothorax cases and 4.11% of total hospital admissions during the study period. The mean age was 56 +/- 14.23 years (19 - 86 years), with a male predominance (93.6%). Most patients were smokers (90.4%), with median tobacco consumption of 40 pack-years. Additional substance use included cannabis (2 patients), Neffa (5 patients) and alcohol (3 patients).
Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) was the most underlying respiratory condition (28.7%), followed by COVID 19 infection (13.8%), and pulmonary neoplasia (7.4%). The number of previous episodes of PNO in our patients, their side, and the management provided are detailed in Table I.
For patients with multiple episodes of pneumothorax, the side was reported only for the last episode. We noted a homolateral PNO in the medical history of 33 patients (35.1%). Table I
For the present episode, the PNO was on the right side in 64,9% of cases. Great abundance was noted in 62,8% of cases.
Most common symptoms were dyspnea (91%), cough-induced chest pain (82%) or chest pain (59%). On examination, pleural gas syndrome was found in 89.4% of patients. Signs of respiratory distress and polypnea were noted in 52% and 47% of patients respectively. Chest X-rays were taken in all patients. Findings are resumed in Table I.
CT scans were performed in 96.8% of patients. The CT abnormalities associated with PNO most frequently encountered in our series are elucidated in Table I. Bullous emphysema was the most reported one in 79,1%.

Treatment details

Most patients were hospitalized and drained (85 patients or 90.4%). More than half of the patients had their PSS treated medically and then surgically (58.5%). Details of in- and out-patient management and outcomes are summarized in *Table II.* The main indications for surgery were persistent PNO (47.3%) and very pathological lung (32.7%). The most commonly performed surgical procedure was resection of bullous complexes (87.3%).
Post-treatment follow-up in non-operated patients, full recovery was observed in 74.4% of cases.

However, 56.4% experienced complications (22 patients), including death (17,9%), and infection (2,6%). The median duration of drainage was 7 days (range: 2 - 33 days). A total of 7 patients died, giving a mortality rate of 17.9%. (Table II)
In contrast, surgical patients had a postoperative complication rate of 32.2% with thoracic revision required in 10.9% and postoperative emphysema in 5.5%. Nonetheless, 98.2% of these patients recovered. Mortaility rate in this group was significantly lower (3.6%) (Table II).

Evolutionary factors

Mortality was significantly higher in non-operated patients (17.9%) compated to those who underwent surgery (3.6%; p = 0.02). Factors significantly associated with increased mortality are summarized in Table III: lung cancer with chemotherapy and/or radiotherapy are related to mortality (p < 0,001), excavations and emphysema too (P=0,001; 0,004) respectively. When it comes to treatments, the absence of surgery, and the prolonged air leak were associated to death (p=0,02; p=0,046) respectively.

DISCUSSION

Background of PSS occurrence

In our population, the clinical features of PSS are like those reported in the literature: the predominance of males, age over 50 years [2,3] and smoking (90.4%) [4,5]. Smoking contributes to increased resistance and destruction of alveolar walls, leading to the formation of blebs and emphysema bubbles [4]. This deleterious action may be exacerbated by the additional consumption of cannabis (4). According to the findings of several series, COPD was, like the results found in our study, the first of the pulmonary lesions favoring the occurrence of PHC [4,6,7]. This finding is by far explained by the role of smoking in the genesis of COPD, with emphysema lesions, notably bullous, exposing to pneumothorax. There is also a proportional relationship between the incidence of PSS and the progression of the natural history of COPD in patients. Indeed, the more severe the disease, the greater the risk of SSP [8].

Radiological data from PSS

Several series in the literature indicate that PSS is most frequently right-sided, which was consistent with our findings [4,9–11]. Despite the sensitivity of standard radiography in the diagnosis of PNO, CT is particularly useful in PSS to elucidate differential diagnoses or guide therapeutic action [7,10,12,13] Emphysema is the main parenchymal lesion identified. This finding is confirmed in our series (79.1%) as well as by Tanaka et al (32.8%), Brown et al (35.7%) and Kawai et al (65.9%)[14–16]

PSS management data

In the literature, thoracic drainage is strongly recommended in the case of poorly tolerated PSS [17] but according to Schoenenberger [18,19] the recovery rate after thoracic drainage is much lower than in the case of primary spontaneous pneumothorax. Subsequent management once the drain is in place depends on the duration of bubbling by the drain and the radiological regression of the PNO. Pleurodesis through the drain is still possible in the recurrence. Some drugs, such as corticosteroids, are frequently administered to stabilize COPD exacerbations. According to the study by Xie et al [20] corticosteroids, known for their anti-inflammatory effect, reduce the efficacy of pleurodesis. In our series, 41% of patients received purely medical management. The mean duration of drainage in our series was 7 days, close to those reported in the literature [7,21,22]. Hence et al discuss the endobronchial valve (EBV) in the case of prolonged postoperative bubbling [23,24].
Some studies recommend initial thoracic drainage, while others recommend immediate surgery for the management of PSS to prevent recurrence [13,21]. According to the latest BTS recommendations, thoracic surgery should be discussed between 3rd and 5th days of drainage with persistent bubbling or no radiological improvement in PSS [25]. Apart from prolonged bubbling, the ACCP recommends surgery for a first recurrence of PSS, whereas the BTS recommends surgery for a 2nd recurrence of PSS on the same side, on the contralateral side and in all cases of bilateral PSS. [26]

Retrospective causes of PSS

According to the literature, the most encountered causes of PSS have been COPD and IPD [4,11,16,25,27]. The most frequently described cause in our series was pulmonary emphysema (82.9%).

Evolution of PSS

- Non-operated patients

According to the literature, morbidity following medical management of PSS varies between 13.4 and 20% [7,21,25,28,29].

Table I: Characteristics of previous and current episodes of PNO

Parameters studied	Variable	Number	Percentage
Data from previous PNO episode			
Number	1 episode	29	66
	2 episodes	9	20,5
	3 episodes	4	9
	>3 episodes	2	4,5
Side	Homolateral	33	35,1
	Contralateral	11	11,7
	Bilateral	0	0
Treatment	Exsufflation	1	2,4
	Drainage	37	90,2
	Operation	2	4,9
	Abstention	1	2,4
Standard radiological data for the current episode of PNO			
Side	Right	61	64,9
	Left	32	34,0
	Bilateral	1	1,1
PNO abundance	Complete	60	63,8
	Partial	32	34,0
PNO abundance details	Great	59	62,8
	Average	26	27,7
	Low	9	9,6
Signs of compression		29	30,9
Associated lesions		48	51,1
CT scan data of current PNO episode			
Pleural abnormalities	Pleural detachment	91	100
	Hydro PNO	16	17,5
	Bullous emphysema	72	79,1
	Centro-lobular emphysema	30	33
	Signs of compression	29	31,8
	Pan-lobular emphysema	12	13,2
Lung abnormalities	Pneumo-mediastinum	6	6,6
	Lung nodules	7	7,4
	Bronchectasis	3	3,3
	Excavation	3	3,2
	Abscess	3	3,2
	Hydro PNO	18	19,1
	Low abundance	3	3,3
	Average abundance	36	39,5
PNO features	Great abundance	10	11
	Low-abundance OFN with a drain in place	42	46,2

PNO: pneumothorax/hydro PNO: hydro pneumothorax

Table II: Therapeutic data and patient's progress

Parameters	Number	Percentage
Therapeutic attitudes of non-operated patients (N=39)		
Oxygen therapy	39	100
Chest drainage	35	89,7
Pleurodesis by drain	12	30,8
Re-drainage	1	2,6
Fitting a second drain	1	2,6
Transfer to intensive care	2	5,1
Treatments received		
Systemic analgesics	38	97,4
Anti-inflammatory medication	1	2,6
Corticosteroids	5	12,8
Nebulization	10	25,6
Antibiotics	7	17,9
Morphinics	1	2,6
In-hospital therapeutic follow-up for non-operated patients (N=39)		
Infection of drainage orifices	1	2,6
Empyema	1	2,6
Respiratory distress	1	2,6
Septic shock	1	2,6
Deaths	7	17,9
Overall length of hospital stay		
Less than 10 days	22	56,4
Between 10 and 20 days	9	23,1
More than 20 days	8	20,5
Inpatient therapeutic follow-up for patients undergoing surgery (N=55)		
Transfer to intensive care	14	25,5
Pneumothorax cure	54	98,2
Complications during hospitalization	18	32,7
Prolonged air leak > 5 days	12	21,8
Surgical revision	6	10,9
Subcutaneous emphysema	3	5,5
Pneumonia	2	3,6
Hemothorax	2	3,6
Post-drain detachment	1	1,8
Fever	2	3,6
Transfusion	1	1,8
Wall infection	1	1,8
Empyema	1	1,8
Re-drainage	2	3,6
Fitting a second drain	1	1,8
Postoperative pleurodesis with drain	7	12,7
Deaths	2	3,6
Length of hospital stay in groups		
Less than 10 days	28	50,9
Between 10 and 20 days	16	29,1
More than 20 days	11	20

Table III: Factors associated with mortality for all patients

Studied parameters	Mortality (%)	Value of (p)
Lung neoplasia	4,3	**0.001**
Chemotherapy	5,4	**<0.001**
Radiotherapy	4,3	**<0.001**
Dyslipidemia	2,2	**0.046**
Excavation	3,4	**0.001**
Partial PNO	0	**0.023**
No surgery	2,2	**0.02**
Prolonged air leak	6,6	**0.046**
SSP emphysema	4,3	**0.004**
Surgical approach	3,6%	**0,02**

PNO: pneumothorax /SSP: secondary spontaneous pneumothorax / hydro PNO: hydro pneumothorax

Mortality is rarely mentioned in the literature [2]. In our series, we noted mainly prolonged bubbling (51.3%) and subcutaneous emphysema (10.3%) as morbidity and a mortality rate of 17.9%.

- Operated patients

According to the literature, postoperative morbidity in PSS varies between 19.2% and 37.5%. [3,7,12,30,31]. Mortality varies between 2% and 4% [4,11,31].

In his study, Zhang et al report that PSS surgery is a safe management method in COPD patients over 60 years old in a series of 107 PSS patients aged 60 years or older who underwent VATS and open thoracotomy operation [32].

In our series, we noted a postoperative morbidity rate of 32.7% and a postoperative mortality rate of 3.6%.

CONCLUSION

SSP most commonly occurs in smokers with COPD as the leading underlying cause. The clinical presentation is often non-specific. Chest CT scans play a vital role in identifying differential diagnoses, establishing etiological diagnosis and guiding therapeutic procedures. Concern for recurrence prompts the practitioner to take preventive measures, such as pleurodesis by drain or surgery. Mortality remains high, particularly in the absence of surgery.

CONFLICTS OF INTEREST: None

REFERENCES

[1]Choi WI. Pneumothorax. Tuberc Respir Dis. mars 2014;76(3):99.

[2]Chassagnon G, Brun AL, Bennani S, Chergui N, Freche G, Revel MP. Bronchiectasis imaging. Rev Pneumol Clin. oct 2018;74(5):299 - 314.

[3]Gerhardy BC, Simpson G. Conservative versus invasive management of secondary spontaneous pneumothorax: a retrospective cohort study. Acute Med Surg. 2021;8(1):e663.

[4]Nakajima J, Takamoto S, Murakawa T, Fukami T, Yoshida Y, Kusakabe M. Outcomes of thoracoscopic management of secondary pneumothorax in patients with COPD and interstitial pulmonary fibrosis. Surg Endosc. juill 2009;23(7):1536-1540.

[5]Hedevang Olesen W, Katballe N, Sindby JE, Titlestad IL, Andersen PE, Ekholm O, et al. Cannabis increased the risk of primary spontaneous pneumothorax in tobacco smokers: a case-control study. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. 1 oct 2017;52(4):679 -685.

[6] So SY, Yu DY. Catheter drainage of spontaneous pneumothorax: suction or no suction, early or late removal? Thorax. janv 1982;37(1):46- 48.

[7]Ichinose J, Nagayama K, Hino H, Nitadori J ichi, Anraku M, Murakawa T, et al. Results of surgical treatment for secondary spontaneous pneumothorax according to underlying diseases. Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. avr 2016;49(4):1132 -1136.

[8]Hammad Arshad , Meilin Young, Rajashekar Adurty, Anil C Singh. Acute Pneumothorax. Crit Care Nurs Q. 2016 Apr-Jun;39(2):176-189

[9] Stefani A, Aramini B, Baraldi C, Pellesi L, Della Casa G, Morandi U, Guerzoni S. Secondary spontaneous pneumothorax and bullous lung disease in cannabis and tobacco smokers: A case-control study. PLoS One. 2020 Mar 30;15(3):e0230419.

[10] C. Habouria, B. Dhahri, H. Chérif, J. Ben Ammar, H. Zaibi, H. Aouina. Management of spontaneous pneumothorax: experience of the pneumology department of Charles Nicolle Hospital, Tunis. Rev Mal Respir.2018. 35:A162

[11] S A Sahn , J E Heffner. Spontaneous pneumothorax. N Engl J Med. 2000 Mar 23;342(12):868-874

[12] Delpy JP, Pagès PB, Mordant P, Falcoz PE, Thomas P, Le Pimpec-Barthes F, et al. Surgical management of spontaneous pneumothorax: are there any prognostic factors influencing postoperative complications? Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg. mars 2016;49(3):862 -867.

[13] McKnight CL, Burns B. Pneumothorax. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024

[14] Tanaka F, Itoh M, Esaki H, Isobe J, Ueno Y, Inoue R. Secondary spontaneous pneumothorax. Ann Thorac Surg. févr 1993;55(2):372 -376.

[15] Brown SGA, Ball EL, Macdonald SPJ, Wright C, McD Taylor D. Spontaneous pneumothorax; a multicentre retrospective analysis of emergency treatment, complications and outcomes. Intern Med J. mai 2014;44(5):450-457.

[16] Kawai N, Kawaguchi T, Yasukawa M, Tojo T, Sawabata N, Taniguchi S. Surgical treatment for secondary spontaneous pneumothorax: a risk factor analysis. Surg Today. juin 2021;51(6):994 1000.

[17] K Robert Shen , Robert J Cerfolio. Decision making in the management of secondary spontaneous pneumothorax in patients with severe emphysema. Thorac Surg Clin. 2009 May;19(2):233-238

[18] M Henry , T Arnold, J Harvey. BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothoraxThorax. 2003 May;58 Suppl 2(Suppl 2):ii39-52

[19] R A Schoenenberger , W E Haefeli, P Weiss, R F Ritz. Timing of invasive procedures in therapy for primary and secondary spontaneous pneumothorax. Arch Surg. 1991 Jun;126(6):764-6

[20] Huan Xia , Xiao-Juan Wang , Qiong Zhou , Huan-Zhong Shi , Zhao-Hui Tong .Efficacy and safety of talc pleurodesis for malignant pleural effusion: a meta-analysis. PLoS One. 2014 Jan 27;9(1):e87060

[21] Chee CB, Abisheganaden J, Yeo JK, Lee P, Huan PY, Poh SC, et al. Persistent air-leak in spontaneous pneumothorax--clinical course and outcome. Respir Med. mai 1998;92(5):757 -761.

[22] Saito Y, Suzuki Y, Demura R, Kawai H. The outcome and risk factors for recurrence and extended hospitalization of secondary spontaneous pneumothorax. Surg Today. mars 2018;48(3):320-324.

[23] Innes Y P Wan , Tudor P Toma, Duncan M Geddes, Greg Snell, Trevor Williams, Federico Venuta,Bronchoscopic lung volume reduction for end-stage emphysema: report on the first 98 patients. Chest. 2006 Mar;129(3):518-526

[24] Hance JM, Martin JT, Mullett TW. Endobronchial Valves in the Treatment of Persistent Air Leaks. Ann Thorac Surg. nov 2015;100(5):1780 5; discussion 1785-1786.

[25]Andrew MacDuff , Anthony Arnold, John Harvey. Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. Thorax, 2010 Aug:65 Suppl 2:ii18-31

[26] Choi WI. Pneumothorax. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2014 Mar;76(3):99-104.

[27] Daniel H.L, Lemmers, Mohammed Abu Hilal Claudio Bnà Chiara Prezioso, Erika Cavallo, Niccolò Nencini,Pneumomediastinum and subcutaneous emphysema in COVID-19: barotrauma or lung frailty?ERJ Open Res. 2020 Oct; 6(4)

[28] Bouchra Habibi et al. Management of spontaneous pneumothorax: about 138 cases. Pan African Medical Journal. 2017;26:152.

[29] Ayed AK, Chandrasekaran C, Sukumar M. Aspiration versus tube drainage in primary spontaneous pneumothorax: a randomised study. Eur Respir J. mars 2006;27(3):477- 482.

[30] Waller DA, Forty J, Morritt GN. Video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy for spontaneous pneumothorax. Ann Thorac Surg. août 1994;58(2):372 6; discussion 376-377.

[31] Isaka M, Asai K, Urabe N. Surgery for secondary spontaneous pneumothorax: risk factors for recurrence and morbidity. Interact Cardiovasc Thorac Surg. août 2013;17(2):247.

[32] Zhang X, Xu T, Qin Y, Wang M, Li Z, Song J, et al. Exploring the needs and coping strategies of family caregivers taking care of dying patients at home: a field study. BMC Palliat Care. 12 déc 2023;22(1):196.

EPIDEMIOLOGIE ET PRISE EN CHARGE DES NOYADES : ETUDE PROSPECTIVE SUR 5 ANS

EPIDEMIOLOGY AND MANAGEMENT OF DROWNING: PROSPECTIVE STUDY OVER 5 YEARS

R. ALLALA[1,4] ; F. MEDHIOUB KAANICHE [1,4] ;F. ZOUARI[1,4] ; D. DLENSI [1,4] ; A. DAMMAK[1,4] ; M. SMAOUI [1,4] ; S. KOBBI [2,4] ET L. DRIRA[3,4]

1 : Service de réanimation, Hôpital Régional Mahres, Sfax-Tunisie
2 : Service de chirurgie, Hôpital Régional Mahres, Sfax-Tunisie
3 : Caisse Nationale d'Assurance Maladie, Mahres, Sfax-Tunisie
4 : Faculté de médecine, Université de Sfax-Tunisie

Résumé

Objectifs : décrire les caractéristiques épidémiologiques de la noyade et identifier les modalités de prise en charge. Matériels et méthodes : Étude prospective et descriptive menée sur une période de 05 ans. Résultats : Nous avons colligé 59 patients. La ventilation mécanique non invasive a été indiquée dans 28,8% des cas. La Ventilation mécanique invasive a été nécessaire dans 18,6% des cas. Huit patients sont décédés (13,6%). Conclusion : Une oxygénothérapie voire une assistance respiratoire améliore le pronostic de noyade.

Mots-Clés : Noyade ; Urgence ;Ventilation mécanique.

Abstract

Objectives: describe the epidemiological characteristics of drowning and identify its management strategies. Materials and methods: Our study is prospective and descriptive carried out over a period of 05 years. Results: We included 59 patients in the study. Non-invasive mechanical ventilation was indicated in 28.8% of cases while invasive mechanical ventilation was required in 18.6% of cases. Eight patients died (13.6%). Conclusion: Oxygen therapy, and when necessary, respiratory assistance improves the prognosis of drowning.

Key- Words: Drowning; Emergency; Mechanical ventilation.

ملخص

الأهداف: وصف الخصائص الوبائية للغرق وتحديد طرق العلاج. المواد والطرق: دراستنا استطلاعية ووصفية أجريت على مدى 05 سنوات. النتائج: قمنا بجمع 59 مريضا وقد استحق 28.8 % من الحالات التهوية الميكانيكية الغير غازية. اما التهوية الميكانيكية الغازية فكانت ضرورية عند18.6٪ من الحالات. توفي 13.6% من الحالات. الخاتمة: الأكسجين أو المساعدة التنفسية تمنع الإصابات الثانوية لحالات الغرق.

الكلمات مفاتيح : الغرق، الطوارئ، التهوية الميكانيكية.

Correspondance
Rania Allala
Service de réanimation, Hôpital Régional Mahres, Sfax-Tunisie
E-mail : allala.rania@gmail.com
Cet article est en libre accès distribué selon les termes et conditions de la licence Creative Commons Attribution (CC BY) (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

INTRODUCTION

La noyade se définit comme une insuffisance respiratoire aiguë causée par l'immersion ou la submersion dans un liquide, et son issue n'est pas systématiquement fatale. Elle constitue un problème de santé publique [1]. Sa prise en charge est basée sur une oxygénothérapie voire une assistance respiratoire qui doit être précoce et efficace dès la phase pré hospitalière afin d'éviter les lésions secondaires et améliorer le pronostic. Nous avons jugé intéressant de rapporter notre expérience sur ce sujet à travers une étude prospective sur une période de 05 ans concernant les noyades admis au service des urgences et au service de réanimation médicale de l'hôpital régional de Mahrès. Nous avons dégagé les aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutifs de cette affection redoutable.

MÉTHODOLOGIE

Notre étude est prospective et descriptive, s'étendant sur une période de 05 ans (du 13/02/2017 au 30/09/2021). Elle a été réalisée aux urgences et au service de réanimation médicale de l'hôpital régional de Mahrès. Nous avons inclus toute noyade en eau de mer ou en eau douce. Les patients pris en charge par une autre structure hospitalière avant leur transfert aux urgences ou au service de Réanimation de l'hôpital régional de Mahrès. sont non inclus.

Nous avons exclu les patients chez qui le diagnostic de noyade a été récusé secondairement. Pour chaque patient participant à l'étude, nous avons analysé les caractéristiques épidémiologiques ; les circonstances de survenue de la noyade; les modalités de la prise en charge préhospitalière et hospitalière.

Le recueil des données a été réalisé à partir de l'interrogatoire des patients et de leurs dossiers médicaux moyennant une fiche préétablie. La saisie et l'exploitation des données ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS version 21. Pour l'analyse statistique, les variables qualitatives ont été décrites en utilisant les effectifs et les pourcentages et les variables quantitatives ont été présentés sous la forme de moyennes, d'écarts types et de médianes.

RÉSULTATS

Durant la période d'étude, nous avons colligé 59 patients qui ont été admis aux urgences pour noyade.

Toutes les noyades sont survenues pendant la période estivale avec un pic de fréquence le mois d'aout (71.2 %) (Figure 1). La répartition annuelle a montré un pic pour l'année 2020 (32,2%) (Figure 2). La répartition des victimes selon l'heure de l'immersion révèle deux pics de fréquence dans la journée à 15h et à 16h (Figure 3).

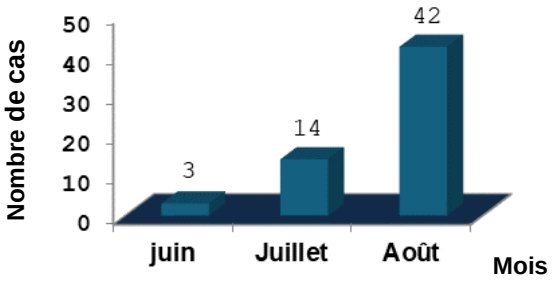


Figure 1 : Répartition mensuelle des noyades

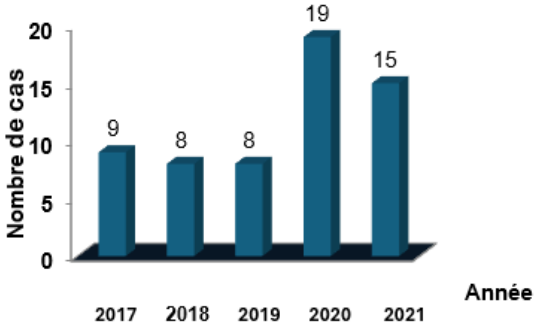


Figure 2 : Répartition annuelle des noyades

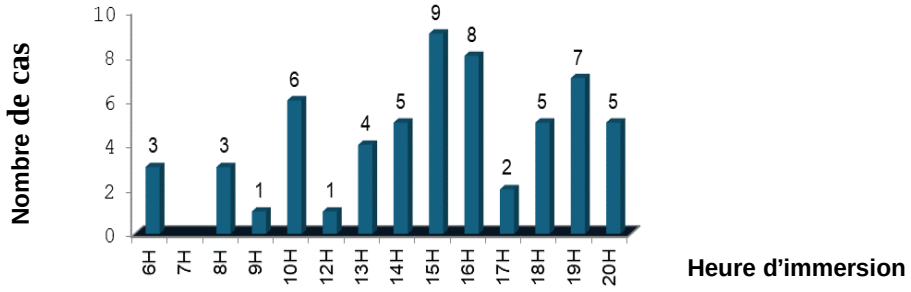


Figure 3 : Répartition selon l'heure de l'immersion

L'âge moyen de nos patients a été de 26,4 ± 19,1 ans avec des âges variant de 1 an à 86 ans, et une prédominance masculine (une sex-ratio de 1,45).

La répartition par tranche d'âge a noté 2 populations : une population pédiatrique (≤16 ans) : 22 patients (37% des cas) et une population adulte : 37 patients (63% des cas). (Figure 4) :

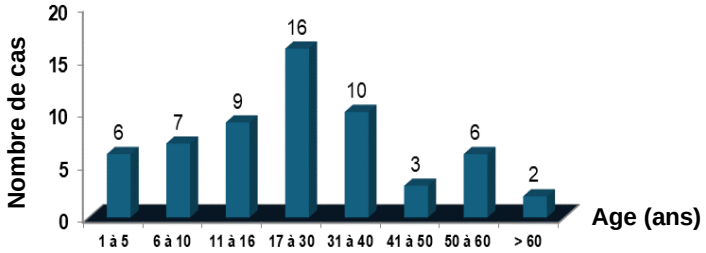


Figure 4: Répartition des patients selon l'âge

Cinquante-sept patients (96,6%) ont été victimes d'une noyade en eau de mer et deux autres (3,4%) dans une piscine. La durée d'immersion a varié d'une minute à 30 minutes avec une moyenne de 4,3 ± 4,5 minutes. Les mécanismes de la noyade retrouvés chez nos patients ont été une incapacité à garder les voies aériennes au dessus de l'eau chez 57 patients (96,6%) et une convulsion chez 2 patients (3,4%).

Dans notre étude, 39 patients (66,2%) ont été transportés par les agents de la protection civile, 15 patients (25,4%) par leurs propres moyens et 5 autres (8,4%) par le SMUR. Le délai d'arrivée aux urgences a été en moyenne de 16,36 ± 5,3 minutes avec des extrêmes allant de 10 à 35 minutes et une médiane de 15 minutes. Cinq patients (8,5%), en arrêt cardiorespiratoire, ont bénéficié d'une réanimation cardio-pulmonaire préhospitalière après l'extraction de l'eau. Trente-sept patients (62,7%) ont été mis sous oxygénothérapie.

L'examen clinique initial a permet de répartir les patients selon la classification de Menezes et Costa comme suit : Stade 1 (aquastress) 20,3% des cas ; stade 2 (petit hypoxique) 40,7% des cas ; stade 3 (grand hypoxique) 22% des cas et stade 4 (anoxique) 16,9% des cas. La température a été mesurée chez 49 patients. Elle a été en moyenne de 37,1 ± 0,4 °C avec des extrêmes allant de 36 à 38,5 °C.

Les données biologiques des patients sont résumées dans le tableau I.

La radiographie du thorax a été pratiquée chez 49 patients (83%). Elle a été pathologique chez 25 patients (51%) avec un syndrome alvéolo-interstitiel chez 13 patients (26,5%). Cinquante patients ont bénéficié d'un ECG qui a montré des troubles de rythme dans 47,1% des cas, des troubles de conduction dans 5,9% des cas et des troubles de repolarisation dans 9,8% des cas.

L'oxygénothérapie a été utilisée comme unique mesure thérapeutique chez 24 patients (40,7%).

La ventilation mécanique non invasive a été indiquée chez 17 patients soit 28,8% des cas. Le mode ventilatoire utilisé a été la CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) nommée aussi valve de Boussignac chez 12 patients (70%) et la VNI (Ventilation Non Invasive) au mode VS-AI-PEEP chez 5 patients (30%). La Ventilation mécanique invasive a été nécessaire chez 11 patients (18,6%) (figure 5). Les paramètres ventilatoires sont résumés dans les tableaux II et III.

Tous les patients dans cette étude ont bénéficié d'un réchauffement par des moyens physiques. Une sonde gastrique a été mise chez onze patients (18,6%). L'antibiothérapie a été indiquée chez 24 patients (40,7%) parmi lesquels 23,7% présentaient des stigmates cliniques ou biologiques d'infection tandis que 16,9% l'ont reçue à titre préventif. Les diurétiques ont été prescrits chez 4 patients (6,4%) après avoir réaliser une échographie cardiaque.

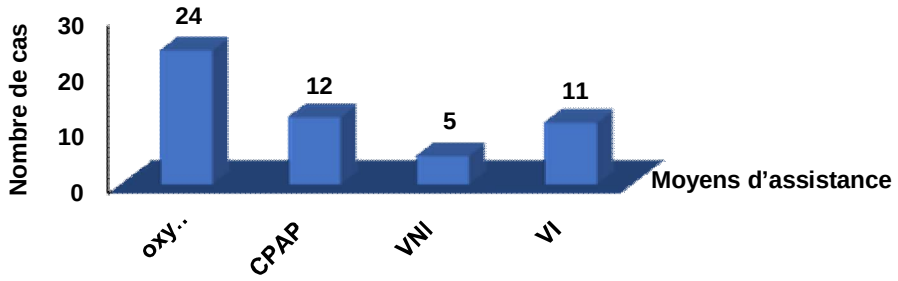


Figure 5: Les moyens d'assistance ventilatoire aux urgences

L'orientation de nos patients aux urgences a été illustré dans la figure 6 :

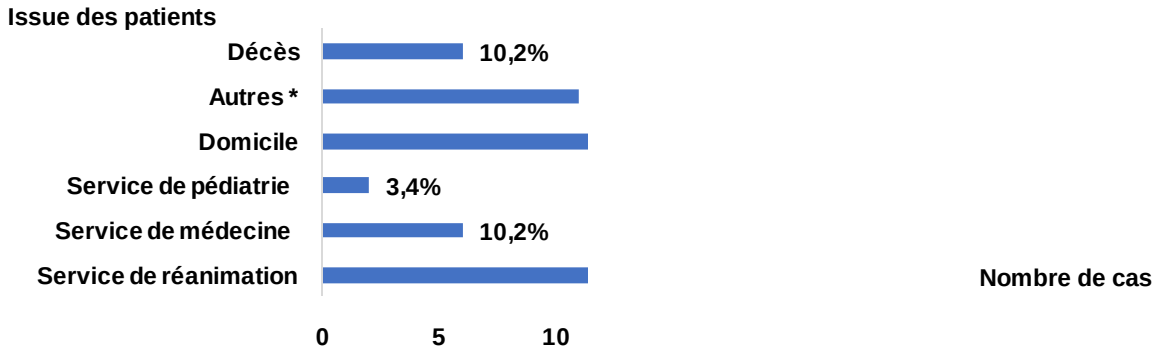


Figure 6 : La répartition des patients selon leur issue

Autres* : USI du service des urgences de Sfax, clinique privée, sortant contre avis médical

Vingt deux patients ont été transférés au service de réanimation. La majorité (72,7%) est classée stade 3 ou 4, seulement six patients sont classés stade 2. Le délai de sevrage de la ventilation mécanique non invasive a été en moyenne de 1,7 ± 1,8 jour d'hospitalisation avec des extrême allant de 1 à 8 jours et une médiane au premier jour d'hospitalisation.

La durée de la ventilation invasive a été en moyenne de 1,3 ± 0,57 jours avec des extrêmes allant de 1 à 2 jours. La durée d'hospitalisation a été en moyenne de 2,8 ± 2,4 jours avec des extrêmes allant 1 à 12 jours. La médiane a été de 2 jours.

Huit patients sont décédés dans notre étude (13,6%) et ils ont été tous classés stade 4.

Tableau I : Les données biologiques des patients à l'admission

	Effectif	*Pourcentage (%)*
Acidose métabolique **(N=17)**	7	41,2
Acidose respiratoire **(N=17)**	2	11,8
Acidose mixte **(N=17)**	1	5,9
Hyperglycémie> 2g/l **(N=28)**	3	10,7
Hypernatrémie (Na+ > 145 mmol/l) **(N=26)**	6	23,1
Hyponatrémie (Na+ < 135) **(N=26)**	2	7,7
Hypokaliémie (K+ < 3,5) **(N=26)**	11	42
Créatininémie > 8 mg/l **(N=23)**	11	44
Hyperleucocytose >10000 éléments/mm3 **(N=25)**	13	52

Tableau II : Les paramètres de la CPAP

Paramètres	*Min*	*Max*	*Moyenne*	*Écart-type*
PEEP (cmH2O)	3	7	4,8	1,1
Débit O_2 (l/min)	10	30	19,58	5,8

PEEP : Pression expiratoire positive, AI: Aide inspiratoire, FiO2 : Fraction inspirée en oxygène,

Tableau III : Les paramètres de la VNI au mode VS-AI-PEEP

Paramètres	*Min*	*Max*	*Moyenne*	*Écart-type*
AI (cmH2O)	8	14	10,4	2,6
FiO_2 (%)	50	100	64	21,9
PEEP (cmH2O)	6	8	7,6	2,6

PEEP : Pression expiratoire positive, AI: Aide inspiratoire, FiO2 : Fraction inspirée en oxygène,

Tableau IV: Soins recommandés pour la victime qui reste dans le coma ou qui ne répond plus après RCP réussie ou détérioration neurologique [20]

Soulever la tête du lit de 30 degrés (s'il n'y a pas d'hypotension) ; Maintenir une ventilation mécanique adéquate avec sédation pour que le patient soit adapté au respirateur Traitez les convulsions ; Évitez les corrections métaboliques soudaines ; Prévenir les interventions qui augmentent la pression intracrânienne (PIC) - y compris la rétention urinaire, douleur, hypotension, hypercapnie, hypoxémie ; L'hyperthermie doit être évitée Une normoglycémie doit être maintenue

Tableau V : La correction de l'hypothermie en fonction de la température centrale

Température (T°)	Mesures thérapeutiques
T° > 32°C :	Le réchauffement passif externe est la méthode de choix, en isolant le noyé dans une couverture de survie
T° entre 28 et 32° C	Le réchauffement actif externe est indiqué (matelas à air chaud pulsé) en ajustant soigneusement la volémie pour prévenir un collapsus de réchauffement, ainsi que le réchauffement à 40°C des solutés perfusés.
T° < 28°C	La méthode de choix semble la circulation extracorporelle qui a l'avantage de restaurer rapidement la normothermie en maintenant une perfusion tissulaire efficace [23].

DICUSSION

Selon l'Organisation Mondiale de Santé (OMS), chaque année dans le monde, les noyades sont responsables de 372 000 décès, soit 1000 par jour [1]. En France, durant l'été 2015, il a été enregistré 1219 noyades accidentelles, dont 436 (34%) ont entrainé un décès, ce qui représente en moyenne 4 décès par jour [2]. Cependant, en Tunisie il n'existe pas d'études fournissant l'incidence réelle des noyades.

Dans la méta-analyse réalisée par Tyler et al, il a été observé que 95 % des événements se sont produits pendant la journée, tandis que seulement 5 % ont eu lieu la nuit. De plus, la majorité des incidents a été enregistrée durant les saisons estivale et printanière [3]. Dans notre étude, toutes les noyades sont survenues en période estivale avec un pic de fréquence pour l'année 2020 à cause de l'épidémie COVID 19. En effet, en Tunisie, le confinement n'a pas interdit l'accès aux plages ce qui a augmenté fortement les baignades et donc le risque de noyade.

A l'échelle mondiale, les taux de noyade les plus élevés concernent la population pédiatrique, en particulier chez les enfants âgés de 1 à 4 ans [3,4,]. Le groupe d'âge suivant est celui des adolescents et des jeunes adultes dans les plans d'eau naturels [4]. Notre étude a monté un pic de fréquence entre 11 et 16 ans et un autre pic entre 17 ans et 35 ans ce qui est comparable avec la littérature [4]. Les données concernant le rapport sex-ratio des noyades montrent généralement une prédominance masculine [3], comme l'indiquent également nos résultats.

Autrefois, il était crucial de distinguer entre la noyade en eau douce et en eau de mer en raison des complications potentielles telles que les troubles électrolytiques, l'hémolyse et le déplacement du compartiment liquidien. Cependant, des études récentes ont révélé que, chez la plupart des patients, la quantité de liquide inhalée est généralement trop faible pour provoquer ces effets [4]. Les mécanismes de noyade décrits dans la littérature sont : l'incapacité de garder les voies aériennes au dessus de l'eau, les accidents par inondations, les affections médicales, les lésions traumatiques, et les accidents de plongée. Dans notre série, l'incapacité de garder les voies aériennes au dessus de l'eau a été trouvée dans 96,6% des cas et une convulsion dans 3,4% des cas. La rapidité et l'efficacité des interventions jouent un rôle crucial dans le pronostic des patients victimes de noyade. Il est essentiel qu'il n'y ait aucun retard, erreur d'appréciation ou interruption de la chaîne de survie, car cela peut avoir des conséquences significatives sur la récupération des victimes [5]. (Figure7)

Figure 7 : Chaîne de survie en cas de noyade [5]

L'extraction de la victime de l'eau doit se faire le plus rapidement possible.

Les premiers gestes à faire après l'extraction dépendent de l'évaluation primaire de base (figure 8). Étant donné que l'hypoxie est la principale cause d'arrêt cardiaque en cas de noyade, il est recommandé de commencer la réanimation cardio-pulmonaire (RCP) par 5 insufflations suivies par 30 compressions thoraciques puis un rythme de 2 insufflations suivies par 30 compressions thoraciques. Les cinq insufflations visent à surmonter la résistance élevée des poumons, due au liquide qui obstrue les voies respiratoires, permettant ainsi à l'oxygène d'atteindre les alvéolaires [6, 7].

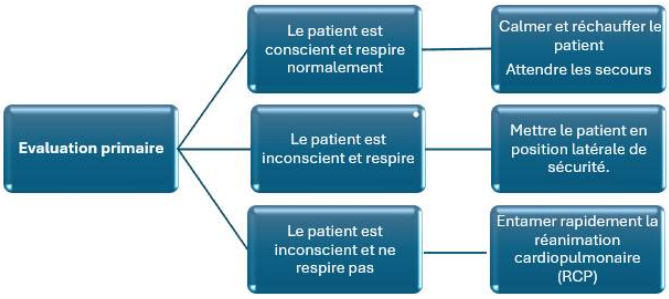


Figure 8: Guide décisionnel pour les premiers secours à réaliser sur place

À l'arrivée des secours médicalisés, une deuxième évaluation est faite afin de classer la victime selon la gravité. Il existe différentes classifications, parmi lesquelles la plus ancienne et la plus courante est celle de Menezes et Costa [8]. Cette classification se divise en 4 stades, qui sont déterminés en fonction du degré d'inhalation de liquide dans les poumons : stade 1(aqua stress), stade2 (petit hypoxique), stade3 (grand hypoxique) et stade 4(anoxique). Elle a été utilisée dans notre étude et qui a montré une prédominance du stade 2 (40,7%). La prise en charge des patients varie en fonction du stade. Pour le stade 4, la RCP avancée doit être initiée sur place. Pour le stade 3, l'oxygénothérapie est administrée à l'aide d'un masque à haute concentration, avec un débit de 15 litres par minute, visant à atteindre une saturation en oxygène supérieure à 94 %. Dans ce contexte, la ventilation spontanée en pression expiratoire positive (VS-PEP) peut également s'avérer bénéfique. La ventilation mécanique invasive est indiquée en cas d'insuffisance respiratoire aiguë avec des signes d'épuisement et/ou une altération profonde de l'état de conscience et/ou un état de choc. Les victimes de stade 2 nécessitent un faible débit d'oxygène avec amélioration dans les 6 à 48 heures [9]. Au cours de notre étude, 5 patients (8,5%) ont reçu une RCP de base préhospitalière et trente-sept patients (62,7%) ont été mis sous oxygénothérapie.

La médicalisation de l'évacuation est justifiée par des indications variées en raison du risque potentiel d'une aggravation secondaire [10]. Ainsi, la majorité de nos patients a été transportée par les agents de la protection civile (66,2%) et le SMUR (8,4%).

Les patients de grade 3 et 4 doivent être admis dans une unité de soins intensifs (USI). Les patients de grade 2 peuvent être observés aux urgences, mais le grade 1 sans traumatismes associés ou comorbidités peuvent être renvoyés chez eux [9-11]. Dans notre série, tous les patients de stade 3 et 4 et six patients de stade 2 ont été transférés au service de réanimation. Les autres patients de stade 2 ont été admis dans les services de médecine et de pédiatrie. Les patients de stade 1 ont été mis sous surveillance aux urgences pendant 6 heures puis ont pu retourner chez eux.

Pour le réglage des paramètres de la ventilation non invasive, on commence par une fraction inspiratoire d'oxygène (FiO2) à 100 % mais elle doit être réduite le plus rapidement possible. La pression expiratoire positive (PEP) est réglée initialement à un niveau de 5 cm H2O, puis augmentée par incréments de 2 à 3 cm H2O si nécessaire et possible. La PEEP doit être utilisée jusqu'à ce que le rapport PaO2/FiO2 atteigne 250 ou plus [12]. Si recours à la ventilation mécanique invasive, la pratique actuelle recommande une stratégie de ventilation de protection similaire à celle utilisée pour les patients atteints de syndrome

de détresse respiratoire aigu (SDRA) en partant du principe de similitude des lésions [13,14,15]. Dans notre série, nous avons eu recours à l'oxygénothérapie chez 24 patients (40,7%), à la ventilation mécanique non invasive (VNI ou CPAP) chez 17 patients (28,8%) et à la ventilation mécanique invasive chez 11 patients (18,6%). La PEEP a été en moyenne de 4,8 cmH2O pour la CPAP et 7,6 cmH2O pour la VNI.

L'incidence des pneumopathies associées à la submersion n'est pas connue, mais les résultats des séries de cas suggèrent des taux compris entre 30 et 50% [16]. Les agents pathogènes les plus courants sont les bactéries aérobies à Gram négatif et à Gram positif, les anaérobies et les champignons. L'utilisation systématique d'antibiotiques est déconseillée, sauf en présence de signes cliniques ou radiologiques d'infection avérés [4]. Dans notre étude, l'antibiothérapie a été prescrite dans 23,7 % des cas en raison de manifestations cliniques ou biologiques d'infection, et dans 16,9 % des cas à titre prophylactique.

L'hypotension est habituelle dans les formes graves de noyade. Elle est d'origine multifactorielle : l'hypovolémie et son association avec l'hypoxie, les désordres hydroélectrolytiques et l'hypothermie favorisent la survenue d'une défaillance myocardique. Différents types d'anomalies électrocardiographiques ont pu être observés touchant le rythme, la repolarisation et/ou la conduction, que les noyades aient eu en eau douce ou en eau salée [17,18]. Dans notre étude, les troubles de rythme ont été observés dans 47,1% des cas. Ainsi, l'oxygénothérapie, le remplissage vasculaire par des cristalloïdes et la restauration d'une température corporelle normale permettent la correction de cette hypotension [19]. Cependant, l'utilisation des agents vasopresseurs doit être réservé à l'hypotension réfractaire. À l'exception d'un état de choc ou de désordres hydroélectrolytiques, il est recommandé d'appliquer une restriction hydrique modérée. Les diurétiques ne sont pas indiqués dans le traitement des noyades [14]. Dans notre étude, ils ont été prescrits chez 4 patients (6,4%) après avoir réaliser une échographie cardiaque.

Lors d'une noyade, il est courant d'observer une altération de l'état de conscience, qui est due à l'hypoxie. L'amélioration de la symptomatologie initiale et la prévention de la survenue d'autres troubles neurologiques sont basées sur une oxygénothérapie adéquate (SpO2>92%) et une perfusion cérébrale correcte (pression artérielle moyenne autour de 100 mm Hg) [19].

Toute victime qui reste dans le coma ou dont la situation neurologique se détériore ou qui ne répond pas après une RCP réussie doit bénéficier des mesures décrites dans le tableau IV [20]. Par ailleurs, le maintien d'une température centrale de 32 °C à 34 °C pendant au moins 24 heures chez les victimes de noyade stade 4 ayant récupéré une activité cardiaque normale permet d'améliorer le pronostic neurologique [21].

D'autres mesures thérapeutiques ont été décrit dans la prise en charge des noyades:

Le réchauffement : Les moyens utilisés pour corriger l'hypothermie dépendent du niveau de la température centrale [22]. (Tableau V)

La corticothérapie : Les corticostéroïdes ont été historiquement utilisés chez les patients noyés pour faciliter la récupération pulmonaire et la production de surfactant. Cependant, il n'existe pas de preuves suffisantes pour soutenir l'administration de corticostéroïdes chez les patients victimes de noyade [4,24].

La Circulation extracorporelle d'assistance respiratoire : Extracorporeal membrane oxygénation (ECMO): peut être envisagée devant une hypothermie profonde ou une hypoxémie réfractaire malgré une prise en charge respiratoire optimale.

CONCLUSION

La noyade est un accident qui peut être évité, mais qui est souvent sous-estimé. Pour améliorer le pronostic de cette pathologie, il est essentiel d'assurer une prise en charge extrahospitalière rapide et de qualité, de fournir un traitement symptomatique en milieu hospitalier, et d'utiliser précocement la ventilation non invasive chez les patients souffrant d'insuffisance respiratoire aiguë sans troubles significatifs de la conscience.

CONFLITS D'INTERET: aucun

REFERENCES

[1] Ung A, Gautier A, Chatignoux E, Beltzer N. Principaux résultats de l'enquête NOYADES menée au cours de l'été 2018 en France. Bull Epidémiol Hebd. 2019;(16):286-294.

[2] Lasbeur L, Szego E, Guillam MT, Cassagne E, Thélot B. Enquête NOYADES 2015 : principaux résultats. Rév. Epidémiologie Santé Publique . 2015;63(4):251-258.

[3] Tyler MD, Richards DB, Reske-Nielsen C, Saghafi O, Morse EA, Carey R, et al. The epidemiology of drowning in low- and middle-income countries:a systematic review. BMC Public Health 2017;17:413

[4] Schmidt AC, Sempsrott JR, Hawkins SC, Arastu AS, Cushing TA, Auerbach PS. Wilderness Medical Society Clinical Practice Guidelines for the Treatment and Prevention of Drowning: 2019 Update. Wilderness Environ Med. déc 2019;30(4S):S70- 86.

[5] Szpilman D, Webber J, Quan L, Bierens J, Morizot-Leite L, Langendorfer SJ, et al. Creating a drowning chain of survival. Resuscitation 2014;85:1149-1152.
[6] Truhlář A, Deakin CD, Soar J, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. Resuscitation 2015;95:148–201
[7] Baker PA, Webber JB. Failure to ventilate with supraglottic airways after drowning. Anaesth Intensive Care 2011;39(4):675–677.
[8] Menezes RA, Costa RVC. Resgate e recuperacao de 12.038 afogados. J Braz Med 1972:9:50-64.
[9] Szpilman D. Near-drowning and drowning classification:a proposal to stratify mortality based on the analysis of 1,831 cases. Chest. 1997;112(3):660-665.
[10] Mercier L, Rondeau N, Ronchi L. Noyades. EMC URGENCES 2006. [24-115-A-15] . Doi : 10.1016/S1241-8234(06)43732-43739
[11] Causey AL, Tilelli JA, Swanson ME. Predicting discharge in uncomplicated near-drowning. Am J Emerg Med. 2000;18:9-11.
[12] Orlowski JP, Abulleil MM, Phillips JM. The hemodynamic and cardiovascular effects of neardrowning in hypotonic, isotonic, or hypertonic solutions. Ann Emerg Med 1989;18(10):1044–1049.
[13] Gregorakos L, Markou N, Psalida V, Kanakaki M, Alexopoulou A, Sotiriou E, et al. Near-drowning:clinical course of lung injury in adults.Lung. 2009;187:93-97.
[14] Szpilman D, Bierens JJ, Handley AJ, Orlowski JP. Drowning. N Engl J Med. 2012;366:2102-2110.
[15] Topjian AA, Berg RA, Bierens JJ, Branche CM, Clark RS, Friberg H et al. Brain resuscitation in the drowning victim. Neurocrit Care. 2012;17(3):441-467.
[16] Ender PT, Dolan MJ. Pneumonia associated with near-drowning. Clin Infect Dis. 1997;25(4):896- 907.
[17] Modell JH, Pellis T, Weil MH. Hospital treatment:cardiovascular changes, Handbook on drowning. In:Bierens J. Heidelberg eds, Springer-Verlag 2006;423-427.
[18] Karch SB. Pathology of the heart in drowning. Arch Pathol Lab Med 1985;109:176-178.
[19] Szpilman D, Morgan PJ. Management for the Drowning Patient. Chest. 2021 Apr ; 159(4) : 1473-1483.
[20] Topjian AA, Berg RA, Bierens JJLM, et al. Brain Resuscitation in the Drowning Victim. Neurocrit Care 2012;17(3):441–467.
[21] Nolan JP, Soar J, Cariou A, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines for Post-resuscitation Care 2015: Section 5 of the European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. Resuscitation 2015;95:202–222.
[22] Bruder N, Velly L, Codaccioni J-L. Hypothermie et hypertension intracrânienne. Ann Fr Anesth Réanimation 2009;28:365-370.
[23] Coskun KO, Popov AF, Schmitto JD, Hinz J, Kriebel T, Schoendube FA, et al. Extracorporeal circulation for rewarming in drowning and near-drowning pediatric patients. Artif Organs 2010;34:1026-1030.
[24] Foex BA, Boyd R. Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Corticosteroids in the management of near-drowning. Emerg Med J EMJ. nov 2001;18(6):465-466.

ASPECTS RADIOLOGIQUES DE LA MUCORMYCOSE RHINO-SINUSIENNE

RADIOLOGICAL ASPECTS OF RHINO-SINUS MUCORMYCOSIS

S. AYADI[1,3]; A. ABBES[1,3]; Y. MZID[2,3]; R. KHARRAT[1,3]; G. YOUSFI[1,3]; B. HAMMAMI[1,3]; K. BEN MAHFOUDH[2,3] ET I. CHARFEDDINE[1,3]

1 : Service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, laboratoire de recherche LR23ES01, Hôpital Habib Bourguiba - Sfax- Tunisie.
2 : Service de radiologie, Hôpital Habib Bourguiba – Sfax- Tunisie.
3 : Faculté de médecine, Université de Sfax-Tunisie

Résumé

Introduction : Notre but était d'identifier les aspects radiologiques faisant évoquer la mucormycose rhino-orbito-cérébrale (MROC).
Matériels et méthodes : Notre étude est rétrospective descriptive, incluant 12 patients atteints de la MROC, entre aout 2014 et novembre 2023.
Résultats : L'imagerie initiale, incluant une TDM, associée dans 8 cas à une IRM, a trouvé un comblement sinusien bilatéral dans 7 cas et unilatéral dans 5 cas. La TDM a identifié une lyse osseuse dans 4 cas. Nous avons noté une cellulite orbitaire dans 5 cas avec une infiltration du nerf optique dans 3 cas, et une névrite optique à l'IRM dans deux cas. La TDM a révélé une collection le long du trajet extra-crânien du nerf V dans un cas. Notre étude n'a pas identifié d'extension endocrânienne en dehors d'un cas de réaction méningée.
Conclusion : La discordance clinico-radiologique, la lyse osseuse, l'infiltration nerveuse et les thromboses duremériennes sont les signes radiologiques les plus évocateurs.

Mots - Clés : Mucormycose ; Sinusite ; Tomodensitométrie ; Imagerie par résonnance magnétique.

Abstract

Introduction: The aim of our study is to identify the radiological aspects that should raise suspicion of rhino-orbito-cerebral mucormycosis (ROCM).
Materials and Methods: We conducted a descriptive retrospective study on 12 patients with ROCM, between August 2014 and November 2023.
Results: Initial imaging, including a CT scan, combined with MRI in 8 cases, revealed bilateral sinus opacification in 7 cases and unilateral sinus opacification in 5 cases. CT identified bone destruction in 4 cases. Orbital cellulitis was noted in 5 cases, with optic nerve infiltration in 3 cases, and optic neuritis was identified on MRI in two cases. CT also revealed a collection along the extracranial pathway of the V nerve in one case. Our study did not identify intracranial extension on the initial workup, except for one case of meningeal reaction.
Conclusion: Clinico-radiological discordance, bone destruction, nerve infiltration, and dural thrombosis are the most suggestive radiological signs.

Key - Words: Mucormycosis; Sinusitis; Computed tomography; Magnetic resonance imaging.

ملخص

المقدمة :تهدف دراستنا إلى تحديد الجوانب الإشعاعية التي تثير الاشتباه في وجود مرض الفطر الأسود للجيوب الأنفية.
المواد والطرق: أجرينا دراسة وصفية شملت 12 مريض مصاب بمرض الفطر الأسود للجيوب الأنفية بين أوت 2014 ونوفمبر 2023.
النتائج :أظهرت الفحوصات الإشعاعية الأولية، بما في ذلك التصوير المقطعي المحوسب، والذي تم دمجه مع التصوير بالرنين المغناطيسي في 8 حالات، وجود امتلاء الجيوب الأنفية ثنائي الجانب في 7 حالات، وأحادي الجانب في 5 حالات. كشف التصوير المقطعي المحوسب عن تآكل عظمي في 4 حالات. لاحظنا وجود التهاب في العين في 5 حالات مع تسرب للالتهاب للعصب البصري في 3 حالات. كما أظهر التصوير المقطعي المحوسب وجود تجمع على طول المسار العصب الخامس خارج الجمجمة في حالة واحدة. تم تشخيص التهاب العصب البصري باستخدام التصوير بالرنين المغناطيسي في حالتين. لم تحدد دراستنا أي انتشار داخل الجمجمة عند الفحص الأولي باستثناء حالة واحدة من التفاعل السحائي .
الخلاصة : تعتبر التباين السريري الإشعاعي، تآكل العظام، تسرب الأعصاب، والتخثرات الجيبية من أبرز العلامات الإشعاعية الدالة على الإصابة.

الكلمات المفاتيح :الفطر الأسود ;التهاب الجيوب الأنفية ;التصوير المقطعي المحوسب ; التصوير بالرنين المغناطيسي.

Correspondance
Sirine Ayadi
Service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, laboratoire de recherche LR23ES01, Faculté de médecine de Sfax, Hôpital Habib Bourguiba – Sfax
E-mail : sirine_ayadi@medecinesfax.org
Cet article est en libre accès distribué selon les termes et conditions de la licence Creative Commons Attribution (CC BY) (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

INTRODUCTION

La mucormycose est une infection fongique opportuniste secondaire à la prolifération du champignon saprophyte de la classe des zygomycètes de l'ordre des mucorales [1]. C'est une infection grave qui touche les terrains débilités. Elle peut être létale avec un taux de mortalité avoisinant les 40% [2] . La forme rhino-orbito-cérébrale (MROC) constitue la forme clinique la plus commune notamment à l'ère du COVID19 [2]. Le pronostic de cette maladie dépend de la précocité du diagnostic et de sa prise en charge [3]. Le but de notre étude est de souligner les aspects radiologiques qui doivent faire évoquer le diagnostic en présence d'un terrain d'immunodépression.

METHODOLOGIE

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive portant sur les patients atteints de MROC pris en charge dans notre service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale du CHU Habib Bourguiba de Sfax entre aout 2014 et Novembre 2023.

Pour tous les patients inclus, le bilan lésionnel incluait une TDM du massif facial et cérébrale, et/ ou une IRM du massif facial et cérébrale. Nous avons exclu les patients perdus de vue et ceux dont les dossiers sont incomplets. Nous avons procédé à recueillir les données épidémiologiques, cliniques et radiologiques (TDM +/- IRM).

RESULTATS

Notre étude a inclus 12 patients d'un âge médian de 63 ans [16 ; 73] avec une prédominance masculine (sex-ratio de 1.2). Tous nos patients avaient un terrain d'immunodépression (Tableau I). Une pneumopathie COVID précédant l'épisode de MROC a été notée chez une patiente ayant nécessité une corticothérapie par voie systémique de 5 jours.

Tableau I : Les antécédents médicaux des patients

Antécédents	Nombre de cas (N=12)
Diabète type 2 stade complications dégénératives	11
Hémopathie maligne (LAM*) sous chimiothérapie	1
Insuffisance rénale chronique	3

*LAM : Leucémie aigüe myéloïde

La symptomatologie initiale était dominée par l'apparition d'une tuméfaction faciale inflammatoire chez 7 patients (Tableau II).

Tableau II : Symptomatologie initiale

Symptomatologie initiale	Nombre de cas (N=12)
Tuméfaction faciale inflammatoire	7
Obstruction nasale	6
Rhinorrhée purulente	6
Céphalées hémi-crâniennes	5
Cécité unilatérale	3

L'examen clinique a objectivé une tuméfaction génienne chez 6 patients avec une nécrose cutanée en regard dans 3 cas, un œdème palpébral chez 7 patients, une exophtalmie chez 4 patients, et une nécrose du palais chez 4 patients.
L'évaluation des paires crâniennes a objectivé une hypoesthésie faciale chez 2 patients, une abolition du réflexe photomoteur chez 3 patients, un ptosis chez 5 patients, et une ophtalmoplégie chez 7 patients. A l'examen initial, aucun patient n'a présenté un déficit neurologique d'origine centrale**.**
Quant aux données de l'endoscopie nasale, elle n'a permis d'identifier la nécrose de la muqueuse que dans 2 cas. Cette nécrose a intéressé le cornet inférieur, la région du méat moyen, le cornet moyen, le toit de la fosse nasale et sa paroi latérale dans les deux cas.

Tous nos patients ont eu une TDM du massif facial et cérébrale. Elle n'était pas injectée chez 3 patients vu qu'ils présentaient une fonction rénale altérée. La TDM a objectivé un comblement sinusien dans tous les cas : il était unilatéral chez 7 patients et bilatéral chez 5 patients. Il était de localisation maxillaire dans 2 cas, ethmoïdo-maxillaire dans 3 cas, éthmoïdale dans un cas et pansinusienne dans six cas. Elle a identifié un cas d'hypertrophie du cornet inférieur.
La TDM a identifié une lyse osseuse dans 4 cas. La lyse a intéressé les parois du sinus maxillaire dans 4 cas, la lame papyracée dans 3 cas, et de la base du crane en regard du toit de l'éthmoïde dans un cas. (Figure 1)

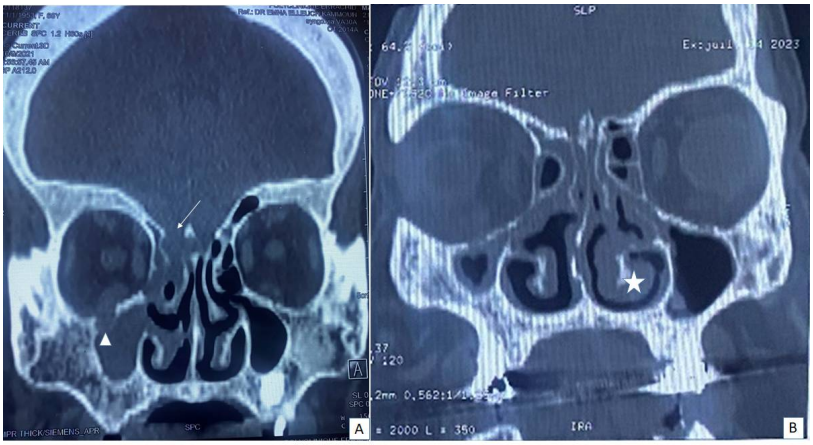


Figure 1 : Coupes coronales d'une TDM du massif facial montrant une ostéolyse de la base du crâne en regard du toit de l'éthmoïde (flèche), une ostéolyse au niveau du plancher de l'orbite avec infiltration de la graisse orbitaire (tête de flèche) et une hypertrophie du cornet inférieur (étoile).

L'infiltration s'étendait en antérieur à la région sous cutanée génienne dans 3 cas et en latéral à la région des masticateurs dans un cas. L'extension en postérieur s'est faite vers la graisse rétro-zygomato-maxillaire dans un cas, et vers l'espace para-pharyngé latéral homolatéral dans un cas.
II dans les trois autres cas. Un épaississement du muscle droit interne a été notée dans quatre cas. Une cellulite orbitaire était présente dans 6 cas : elle était pré septale dans deux cas, diffuse dans les autres cas avec présence de collections intra orbitaires infracentimétriques dans deux cas.
Une collection le long du trajet extra-crânien du nerf V a été révélée à la TDM initiale dans un cas.
L'injection du produit de contraste a permis d'identifier un cas de thrombose du sinus caverneux sans extension cérébrale.

A noter que dans trois cas, l'aspect TDM était peu pathologique montrant un simple comblement sinusien contrastant avec un tableau clinique bruyant. L'IRM n'a été réalisée que pour 8 patients devant la suspicion d'une extension endocrânienne. Le comblement sinusien était en isosignal T2 et en isosignal T1 se rehaussant modérément en périphérie après injection du Gadolinuim. L'infiltration des espaces profonds de la face a intéressé la fosse infra-temporale dans un cas et l'espace para-pharyngé homolatéral dans un cas (Figure 2). Elle a identifié une cellulite orbitaire de stade II de Chandler dans 5 cas avec infiltration du nerf optique dans 3 cas, et du muscle droit dans 4 cas (Figure 2, Figure 3). L'extension de la cellulite orbitaire collectée était centrée dans un cas sur l'apex orbitaire et s'étendant vers le sinus caverneux homolatéral (Figure3).

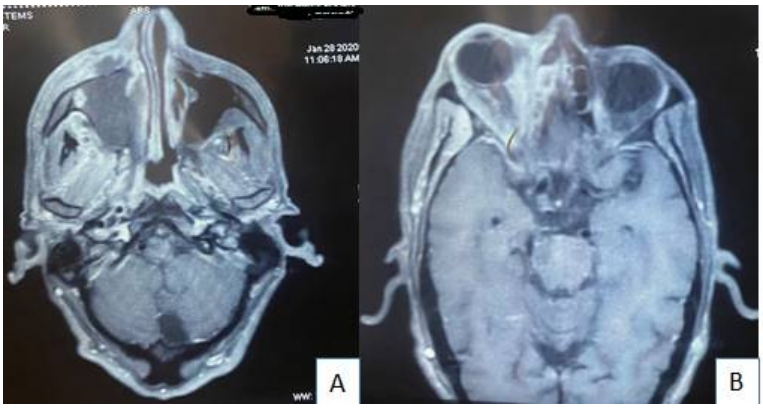


Figure 2 : Coupes axiales d'une IRM en séquence T1 injectée montrant une infiltration de la fosse infratemporale droite (A) et une cellulite orbitaire droite avec infiltration du muscle droit interne et une exophtalmie grade I (B)

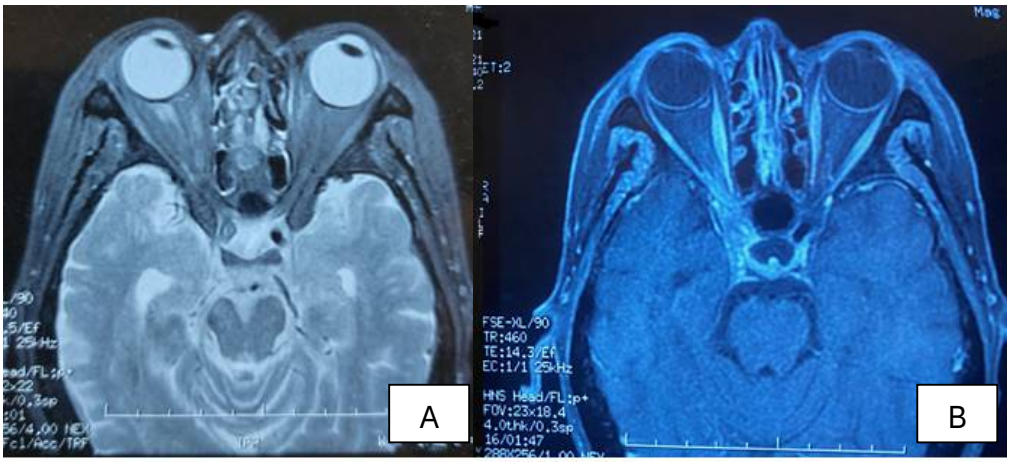


Figure 3 : Coupes axiales d'une IRM du massif facial en séquence T2 (A), et en séquence T1 injectée après suppression du signal de la graisse (B) : une exophtalmie droite grade I avec un processus englobant le nerf optique droit, le sinus caverneux et la carotide interne dans sa portion intra-caverneuse qui est thrombosée.

En endocrânien, l'IRM a permis d'identifier deux cas de thrombose du sinus caverneux et un cas de réaction méningée.

Le diagnostic de mucormycose était histologique après une étude anatomopathologique portant sur une biopsie tissulaire dans tous les cas. L'examen mycologique n'était positif que dans 9 cas. Il a identifié l'agent Rhizopus Oryzae dans tous les cas.

Dans notre série, la prise en charge thérapeutique était médico-chirurgicale. Elle a consisté en une administration de l'Amphotéricine B par voie systémique associée à un débridement chirurgical. L'évolution n'était favorable que dans six cas. Dans les six cas restants, nous n'avons pas réitéré l'IRM au cours de leur suivi.

DISCUSSION

Notre étude a intéressé 12 patients présentant un terrain d'immunodépression pris en charge dans notre service pour une MROC. L'imagerie initiale, incluant une TDM, associée dans 8 cas à une IRM, a trouvé un comblement sinusien bilatéral dans 7 cas et unilatéral dans 5 cas. La localisation éthmoïdale était la plus fréquente. La TDM a identifié une lyse osseuse dans 4 cas. Nous n'avons identifié une thrombose du sinus caverneux que dans deux cas. Nous avons noté une cellulite orbitaire dans 5 cas, avec une infiltration du nerf optique dans 3 cas. Une névrite optique réactionnelle a été identifiée à l'IRM dans deux cas. La TDM a révélé une collection le long du

trajet extra-crânien du nerf V dans un cas. Notre étude n'a pas identifié d'extension endocrânienne au bilan initial en dehors d'un cas de réaction méningée.

La mucormycose est une infection fongique fatale secondaire à la prolifération d'un agent de l'ordre des mucorales. L'espèce *Rhizopus oryzae* de la famille *Mucoraceae* est l'espèce la plus incriminée [4]. L'inhalation des spores de ces champignons saprophytes ubiquitaires est le principal mode de contamination. Sur des terrains d'immunodépression, elles peuvent être invasives et causer des lésions tissulaires destructives [5,6]. Le diabète constitue un facteur prédisposant à la mucormycose. En effet, 70% des patients atteints de mucormycose ont un diabète sous-jacent qui peut être révélé par l'infection [3]. Dans notre série, onze patients étaient diabétiques.

Classiquement, la MROC est la localisation la plus fréquente représentant le tiers des cas de mucormycose [7]. Elle peut être fatale avec un taux de mortalité avoisine les 40% [8]. Les deux localisations sinusiennes les plus fréquentes dans la littérature sont la localisation maxillaire et la localisation éthmoïdale[9,10]. Dans notre série, la localisation éthmoïdale était la plus fréquente.

La MROC est dotée d'un pouvoir angio-invasif et thrombogène entraînant une nécrose tissulaire [11]. Non traitée, ces lésions nécrotiques et thrombogènes peuvent s'étendre aux tissus adjacents notamment à l'espace orbitaire et/ ou en endocrânien et engager le pronostic vital du patient. Cette extension peut se faire par contiguïté, par voie vasculaire ou encore par voie nerveuse.

Du fait de son caractère extensif, la MROC constitue une urgence diagnostique et thérapeutique qui doit être prise en charge précocement.

La symptomatologie initiale de la MROC se présente comme un tableau clinique de sinusite aigue ou d'une cellulite périorbitaire. Les manifestations ophtalmologiques et neurologiques sont récurrentes. Les données de la radiologie ne sont pas spécifiques. Cependant, ces dernières peuvent être suggestives du diagnostic de la MROC sans la confirmer [3].

L'imagerie permet d'étudier l'extension de l'infection, de chercher les complications et d'avoir une balise anatomique afin de planifier la chirurgie [12].

La TDM du massif facial montre souvent des signes non spécifiques de rhinosinusite à type d'épaississement de la muqueuse nasosinusienne et des muscles orbitaires. Dans notre série, l'épaississement du muscle droit interne a été notée dans 4 cas.

A l'IRM, la tonalité du comblement est souvent en hyposignal T2. Ceci a été expliqué par la présence du fer et de manganèse dans les éléments fongiques [10]. Cependant, l'intensité du signal en séquence T2 et le degré de rehaussement après injection de gadolinium sont variables et ne constituent pas de marqueurs fiables dans les sinusites fongiques invasives [9]. Dans notre série, le comblement était en iso signal T2 à l'IRM dans les 8 cas.

Il est fréquent de ne pas trouver de lyse au niveau du cadre osseux en dépit d'une maladie clinique évolutive. La discordance clinico-radiologique doit être fortement évocatrice [13]. Cette discordance a été notée dans 3 cas de notre série.

Cependant, la présence d'une lyse osseuse dans un contexte clinique d'immunodépression est fortement suggestive du diagnostic [3]. La lyse intéresse les septas sinusiennes, les parois de l'orbite et la base du crâne. Elle est mieux évaluée en TDM qu'en IRM [14]. Dans notre série la lyse osseuse n'était présente que dans 4 cas.

La TDM peut aussi montrer une hypertrophie non spécifique isolée du cornet [9]. Dans notre série, ce signe scannographique n'a été noté que dans un seul cas.

L'extension orbitaire peut compliquer la MROC dans 76 à 80% des cas. Elle se fait par contiguïté à travers la lame papyracée, le canal lacrymonasal ou via la fosse ptérygo-palatine empruntant le trajet de la fissure infra orbitaire [9,12,15]. Elle se manifeste par une infiltration de la graisse orbitaire et un épaississement des muscles oculomoteurs notamment le droit interne [16].

Comparativement à la TDM, l'IRM permet une meilleure étude de l'extension orbitaire et cérébrale [16]. L'atteinte de l'apex orbitaire présente une voie d'extension à l'étage cérébral. La mucormycose constitue l'étiologie la plus fréquente du syndrome de l'apex orbitaire comparativement aux autres infections fongiques invasives [17].

Les complications vasculaires assombrissent le pronostic de la MROC. La thrombose du sinus caverneux est la complication vasculaire la plus commune survenant suite à l'extension de l'infection via l'apex orbitaire. Elle se manifeste à l'IRM par une perte du débit en séquence T1 injectée et T2 et la présence d'une convexité sur les coupes axiales au niveau du sinus caverneux [15]. Dans notre série, la thrombose du sinus caverneux a été notée dans deux cas. L'un de ces deux cas a présenté un syndrome de l'apex orbitaire compliqué d'une thrombose du sinus caverneux.

L'extension intracrânienne de la MROC peut entraîner des thromboses veineuses cérébrales responsables de lésions ischémiques [18]. Dans notre série, il n'a pas été noté de lésions ischémiques cérébrales au moment de l'imagerie initiale. Etant donné le neurotoropisme de la MROC, une étude complète des espaces profonds de la face et de la base du crâne s'impose dans le but de détecter l'extension périnerveuse. L'aspect à l'IRM mime une extension nerveuse tumorale se manifestant par un comblement de l'espace graisseux, un rehaussement du nerf et/ou par un élargissement d'un foramen de la base du crâne [19,20]. Dans la littérature, le nerf trijumeau est le plus fréquemment atteint [21,22]. Dans notre série, l'IRM a objectivé une infiltration du nerf optique dans 3 cas et du V2 dans un cas. Elle a identifié deux cas de névrite optique. Dans la littérature, aucun consensus autour des modalités du suivi de la MROC n'a été établi. Le suivi est clinico-radiologique. L'imagerie en coupes, notamment l'IRM, oriente la prise en charge thérapeutique médico-chirurgicale [23,24]. Dans notre série, l'IRM n'a pas été réitérée au cours du suivi.

CONCLUSION

La MROC est une pathologie infectieuse fongique invasive qui peut mettre en jeu le pronostic vital du patient immunodéprimé. Le défi qu'affronte le praticien est de porter le diagnostic le plus précocement possible afin d'entamer la prise en charge thérapeutique qui doit être faite dans les plus brefs délais. L'imagerie, tout en étant non spécifique, peut aider à évoquer le diagnostic optimisant ainsi la prise en charge diagnostique et thérapeutique. La discordance clinico-radiologique, la lyse osseuse, l'infiltration nerveuse et les thromboses dure mériennes sont les signes radiologiques les plus évocateurs.

CONFLITS D'INTERET: aucun

REFERENCES

[1] Chung JH, Godwin JD, Chien JW, Pipavath SJ. Case 160: Pulmonary mucormycosis. Radiology. 2010;256(2):667–70.
[2] Pai V, Sansi R, Kharche R, Bandili SC, Pai B. Rhino-orbito-cerebral Mucormycosis: Pictorial Review. Insights Imaging. 2021 Dec 1;12(1).
[3] Spellberg B, Edwards J, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. Clin Microbiol Rev. 2005 Jul;18(3):556–569.
[4] Ribes JA, Vanover-Sams CL, Baker DJ. Zygomycetes in human disease. Clin Microbiol Rev. 2000 Apr;13(2):236–301.
[5]Agrawal R, Yeldandi A, Savas H, Parekh ND, Lombardi PJ, Hart EM. Pulmonary Mucormycosis: Risk Factors, Radiologic Findings, and Pathologic Correlation. Radiographics. 2020 May 1;40(3):656–666.
[6] Gamaletsou MN, Sipsas N V., Roilides E, Walsh TJ. Rhino-orbital-cerebral mucormycosis. Curr Infect Dis Rep. 2012 Aug;14(4):423–434.
[7] Deshmukh YA, Vaid S, Chandorkar A, Atre A, Patil S. Imaging spectrum of rhino-orbital-cerebral mucormycosis secondary to COVID-19 infection: a reporting checklist. Polish J Radiol. 2022;87(1):e333–347.
[8] Nussbaum ES, Hall WA. Rhinocerebral mucormycosis: changing patterns of disease. Surg Neurol. 1994;41(2):152–6.
[9] Therakathu J, Prabhu S, Irodi A, Sudhakar SV, Yadav VK, Rupa V. Imaging features of rhinocerebral mucormycosis: A study of 43 patients. Egypt J Radiol Nucl Med. 2018 Jun 1;49(2):447–452.
[10] Terk MR, Underwood DJ, Zee CS, Colletti PM. MR imaging in rhinocerebral and intracranial mucormycosis with CT and pathologic correlation. Magn Reson Imaging. 1992 Jan 1;10(1):81–87.
[11] Pillsbury HC, Fischer ND. Rhinocerebral mucormycosis. Arch Otolaryngol. 1977;103(10):600–604.
[12] Mossa-Basha M, Turan Ilica A, Maluf F, Karakoç Ö, Izbudak I, Aygün N. The many faces of fungal disease of the paranasal sinuses: CT and MRI findings. Diagn Interv Radiol. 2013 May;19(3):195–200.
[13] Talmi YP, Goldschmied-Reouven A, Bakon M, Barshack I, Wolf M, Horowitz Z, et al. Rhino-orbital and rhino-orbito-cerebral mucormycosis. Otolaryngol - Head Neck Surg. 2002;127(1):22–31.
[14] Zapater E, Armengot M, Campos A, Montalt J, Pedro F, Basterra J. Invasive fungal sinusitis in immunosuppressed patients. Report of three cases. Acta Otorhinolaryngol Belg. 1996;50(2):137–142.
[15] Chan LL, Singh S, Jones D, Diaz EM, Ginsberg LE. Imaging of Mucormycosis Skull Base Osteomyelitis. AJNR Am J Neuroradiol. 2000;21(5):828.
[16] Mnif N, Hmaied E, Oueslati S, Rajhi H, Hamza R, Marrakchi M, et al. Imaging of rhinocerebral mucormycosis. J Radiol. 2005;86(9 Pt 1):1017–1020.
[17] Bae MS, Kim EJ, Lee KM, Choi WS. Rapidly Progressive Rhino-orbito-cerebral Mucormycosis Complicated with Unilateral Internal Carotid Artery Occlusion: A Case Report. Neurointervention. 2012;7(1):45.
[18] Borruat FX, Bogousslavsky J, Uffer S, Klainguti G, Schatz NJ. Orbital infarction syndrome. Ophthalmology. 1993;100(4):562–568.
[19] Press GA, Weindling SM, Hesselink JR, Ochi JW, Harris JP. Rhinocerebral mucormycosis: MR manifestations. J Comput Assist Tomogr. 1988;12(5):744–749.
[20] Orguc S, Yücetürk AV, Demir MA, Goktan C. Rhinocerebral mucormycosis: perineural spread via the trigeminal nerve. J Clin Neurosci. 2005 May;12(4):484–486.
[21] Chapman PR, Choudhary G, Singhal A. Skull Base Osteomyelitis: A Comprehensive Imaging Review. AJNR Am J Neuroradiol. 2021 Mar 1;42(3):404–413.
[22] Sravani T, Uppin SG, Uppin MS, Sundaram C. Rhinocerebral mucormycosis: Pathology revisited with emphasis on perineural spread. Neurol India. 2014 Jul 1;62(4):383–386.
[23] Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis* 2019; 19: e405–e421.
[24] Boutin C-A, Luong M-L. Update on therapeutic approaches for invasive fungal infections in adults. Nursing Ethics. 2024;11:159-161.

THROMBOPENIE IMMUNOLOGIQUE DU NOUVEAU-NE : A PROPOS DE 5 CAS

NEONATAL IMMUNE THROMBOCYTOPENIA : REPORT OF FIVE CASES

I. FRIKHA[1,3]; A. BEN HAMAD[2,3]; S. FRIKHA[4]; D. KAMMOUN[2,3]; R. MALLEK[1,3]; N. KOLSI[2,3]; M. MEDHAFFER[1,3]; N. HAMIDA[2,3] ; A. BOURAOUI[2,3] ET M. ELLOUMI[1,3]

1 : Service d'hématologie, CHU Hédi Chaker, Sfax
2 : Service de néonatologie, CHU Hédi Chaker, Sfax
3 : Faculté de médecine, Université de Sfax-Tunisie
4 : Enseignante paramédicale, Ecole Supérieure des Sciences de Techniques de la Santé de Sfax

Résumé

La thrombopénie immunologique néonatale constitue une complication sérieuse chez les nouveau-nés de mères souffrant de thrombopénie auto-immune. Le principal risque est la survenue d'hémorragies intracrâniennes, susceptibles de provoquer le décès ou des séquelles neurologiques sévères chez le nouveau-né. Le traitement prénatal repose sur la corticothérapie et/ou une perfusion d'immunoglobulines pour maintenir un chiffre plaquettaire supérieur à 50 G/L avant l'accouchement. Pour les nouveau-nés et en cas de thrombopénie inférieure à 50 G/L des injections d'immunoglobulines et des transfusions plaquettaires doivent être administrées.

Mots - Clés : Thrombopénie ; Auto-immune ; Néonatale ; Diagnostic ; Traitement

Abstract

Neonatal immune thrombocytopenia is a serious complication in newborns of women with autoimmune thrombocytopenia. The main risk is the intracranial haemorrhages, which can result in death or severe neurological sequelae in the newborn. Prenatal treatment involves corticosteroid therapy and/or immunoglobulin infusion to maintain a platelet count above 50 G/L before delivery. For newborns with thrombocytopenia below 50 G/L, the treatment includes immunoglobulin administration and platelet transfusions.

Key - Words: Thrombocytopenia; Immune; Neonatal; Diagnosis; Treatment

ملخص

يعد نقص الصفيحات المناعي الوليدي من المضاعفات الخطيرة عند الأطفال حديثي الولادة من النساء المصابات بنقص الصفيحات المناعي الذاتي. الخطر الرئيسي هو حدوث نزيف داخل الجمجمة يسبب الوفاة أومخلفاث عصبية شديدة عند الوليد.
يعتمد علاج ما قبل الولادة على العلاج بالكورتيكوستيرويد و/أو تسريب الغلوبولين المناعي للحفاظ على عدد الصفائح الدموية أكبر من 50 غرام باللتر قبل الولادة. بالنسبة لحديثي الولادة وفي حالات نقص الصفيحات أقل من 50 غرام باللتر، يجب حقن الجلوبيولين المناعي ونقل الصفائح الدموية.

الكلمات المفاتيح : نقص الصفيحات ; المناعة الذاتية ; حديثي الولادة ; تشخبص ; علاج.

Correspondance

Imen FRIKHA
Service d'hématologie, CHU Hédi Chaker, Sfax -Tunisie
E-mail : frikha_imen@yahoo.fr
Cet article est en libre accès distribué selon les termes et conditions de la licence Creative Commons Attribution (CC BY) (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

INTRODUCTION

La thrombopénie néonatale représente une anomalie grave touchant 15 à 40% de tous les nouveau-nés admis en unité de soins intensifs en néonatologie et 1 à 4% des nouveau-nés à la naissance [1,2]. Elle est secondaire à plusieurs étiologies comme la prématurité, la dysmaturité, l'asphyxie périnatale, les infections, la nutrition parentérale et apparaît plusieurs jours après la naissance. La thrombopénie immunologique néonatale (TINN) est une complication potentiellement grave chez les nouveau-nés de mères atteintes de purpura thrombopénique immunologique (PTI), avec une prévalence rapportée dans la littérature de 15 à 30 % des grossesses. Les antécédents de TINN lors d'une grossesse précédente ou un PTI réfractaire à la splénectomie chez la mère ont été identifiés comme des facteurs associés à la survenue de cette affection. La conséquence principale est le risque d'hémorragie intracrânienne, pouvant entraîner le décès ou des séquelles neurologiques graves chez le nouveau-né.
Nous rapportons cinq observations de thrombopénie néonatale auto-immune diagnostiquées au service de néonatologie de Sfax.

Observation 1

Nouveau-né MOHAMED de sexe masculin. Sa mère est âgée de 24 ans, 2ème geste, 2ème pare et avait la notion de thrombopénie lors de la 1ère grossesse non explorée. Elle a été admise au service de maternité de Sfax à un terme de 41 semaines d'aménorrhées (SA) pour thrombopénie sévère à 14 G/L. Le diagnostic de thrombopénie périphérique a été retenu et elle a été mise sous corticothérapie à la dose de 1mg/kg/j. La patiente a accouché par césarienne, elle a reçu une transfusion par des culots plaquettaires standards en préopératoire. A la naissance, le nouveau- né avait une bonne adaptation à la vie extra-utérine et l'examen physique était sans anomalies en particulier pas de syndrome hémorragique. L'hémogramme avait montré une thrombopénie à 23 G/L. Le fond d'œil (FO) et l'échographie trans-fontanellaire (ETF) étaient normaux et le bilan immunologique a conclu à des anticorps anti-nucléaires (AAN) positif à 1/160. Sur le plan thérapeutique, le bébé a reçu une transfusion par un culot plaquettaire et une perfusion d'immunoglobuline (Ig) à la dose de 1g/kg deux jours de suite. L'évolution était favorable avec un taux de plaquettes de contrôle à J2 post immunoglobuline à 137 G/L puis à 430 G/L à un mois de vie.

Observation 2

Nouveau-né « JIHED » de sexe masculin. Sa mère était âgée de 30 ans, primigeste, primipare et elle avait un antécédent de PTI chronique depuis 2006 avec splénectomie avec réponse complète. A partir du 2ème mois, la femme a reçu des corticoïdes par voie orale permettant une augmentation des chiffres de plaquettes à 129 G/L à 36 SA. L'accouchement a été par césarienne à 39 SA sans incidents hémorragiques. A 36 heures de vie, découverte chez le nouveau-né d'une ecchymose au niveau de l'épaule gauche. L'hémogramme a montré une thrombopénie à 18 G/L contrôlée à 8 G/L. Le FO et l'ETF étaient normaux. La conduite thérapeutique était la transfusion par un culot plaquettaire et l'administration d'Ig à la dose de 1g/kg deux jours de suite. L'évolution était bonne avec ascension des chiffres de plaquettes à 300 G/L à un mois de vie.

Observation 3

Nouveau-né « Mohamed Béchir » de sexe masculin. Sa mère était âgée de 26 ans, primigeste, primipare et elle avait un antécédent de PTI chronique corticodépendant depuis 2005 traité par une splénectomie en 2006. La femme a été traitée depuis le 4éme mois de grossesse par des corticoïdes par voie orale permettant la stabilisation du chiffre des plaquettes à 20 G/L. A 36 SA, elle a été hospitalisée pour une thrombopénie sévère à 4 G/L. Elle a reçu une perfusion d'immunoglobulines à la dose de 1g/kg entrainant l'ascension du taux des plaquettes à 29 G/L et elle a eu une transfusion par des culots plaquettaires. L'accouchement a été par césarienne à un terme de 38 SA sans incidents hémorragiques. A la naissance, le nouveau-né avait une adaptation moyenne à la vie extra-utérine avec un score d'Apgar à 6/9 et une détresse respiratoire légère .L'examen clinique n'a pas objectivé de signes hémorragiques cutanés.
L'hémogramme a montré une thrombopénie isolée à 17 G/L. Le FO et l'ETF étaient normaux. La conduite thérapeutique était une transfusion par un culot plaquettaire et l'administration d'Ig à la dose de 1 g/kg deux jours de suite. L'évolution a été marquée par l'amélioration de l'état respiratoire et sur le plan hématologique un taux de plaquettes à 23 G/L. 48 heures après, le bébé a présenté une

hémorragie intraventriculaire et méningée massive et il est décédé.

Observation 4

Nouveau-né « Mohamed » de sexe masculin. Sa mère était âgée de 30 ans, 2ème geste, 2ème pare et sans antécédents particuliers. La femme a été hospitalisée à un terme de 36 SA pour une thrombopénie sévère à 9 G/L. Le diagnostic de thrombopénie périphérique a été retenu. Elle a été traitée par une corticothérapie pendant deux semaines avec un taux de plaquettes de contrôle à 14 G/L. Devant l'échec de la corticothérapie, la patiente a eu une perfusion d'Immunoglobulines à la dose de 1g/kg associée à une transfusion par des culots plaquettaires. L'accouchement a été par césarienne à 38 SA sans incidents hémorragiques. A la naissance, le nouveau-né avait une mauvaise adaptation à la vie extra utérine. Il a nécessité une réanimation lourde en salle de naissance permettant la récupération cardio-respiratoire. L'examen à l'admission n'a pas révélé de syndrome hémorragique. L'hémogramme avait montré une thrombopénie isolée à 14 G/L. Le FO et l'ETF étaient normaux. Le nouveau-né a eu une transfusion par deux culots plaquettaires et une perfusion d'immunoglobuline à la dose de 1 g/kg deux jours de suite. L'évolution a été marquée par l'amélioration de son état respiratoire et sur le plan hématologique, une ascension du taux de plaquettes à 56 G/L. A 1 mois de vie, le contrôle du taux de plaquette était à 27 G/L avec un examen clinique normal. Il a eu une deuxième injection d'immunoglobulines à la dose de 1g/kg avec un taux de plaquettes de contrôle à 89 G/L puis à 104 G/L un mois plus tard.

Observation 5

Nouveau-né MOADH de sexe masculin. Sa mère âgée de 28 ans, 2ème geste 2ème pare et avait un antécédent de thrombopénie durant la 1ère grossesse non explorée. A 39 SA, découverte d'une thrombopénie à 49 G/L contrôlée sur tube citraté à 67 G/L. L'accouchement a eu lieu par voie basse sans aucun incident hémorragique. Le nouveau-né avait une bonne adaptation à la vie extra utérine, il était eutrophique avec un examen clinique normal. A 58 heures de vie, un hémogramme a révélé un taux de plaquette à 26 G/L. Le FO et l'ETF étaient normaux. Les AAN était positifs 1/160. Le nouveau-né a eu une transfusion par deux culots plaquettaires et une administration d'immunoglobulines la dose de 1 g/kg deux jours de suite. L'évolution a été marquée par l'ascension des chiffres de plaquettes à 77 G/L puis à 166 G/L. A 15 jours de vie, le contrôle du taux de plaquettes était à 9 G/L. Le FO était normal et l'ETF a montré une hémorragie sous-épendymaire. La conduite thérapeutique était la transfusion par deux culots plaquettaires et une administration d'immunoglobulines à la dose de 1 g/kg deux jours de suite avec une bonne évolution clinique et biologique.

DISCUSSION

Le PTI constitue la cause principale de thrombopénie chez la femme enceinte durant le premier trimestre[3,4].
Son incidence varie de 1 pour 1000 à 1/10 000 grossesses[5]. Le mécanisme physiopathologique est auto-immun, caractérisé par une production excessive d'auto-anticorps (IgG) ciblant les glycoprotéines de la membrane plaquettaire[6]. Le PTI est connu antérieurement à la grossesse dans environ deux tiers des cas [7] et il est découvert au cours de la grossesse dans un tiers des cas [7]. Dans notre étude, nous avons observé deux cas de PTI chroniques préexistants à la grossesse et qui sont splénectomisés et trois cas découverts au cours de la grossesse, ces derniers étaient de découverte fortuite. Une thrombopénie sévère au premier trimestre de la grossesse est un argument fort en faveur du diagnostic de PTI ainsi que la notion d'épisodes de thrombopénies hors grossesse[8]. Une thrombopénie néonatale sévère (moins de 50 G/L) est décrite dans 8,9 à 14,7 % des cas [9,10]. Le risque fœtal majeur est la survenue d'hémorragie intracrânienne lors de l'accouchement (0 à 1,5%). Sachant qu'aucune corrélation n'a été décrite entre le taux de plaquettes néonatal, la sévérité de la thrombopénie maternelle ou les taux d'auto-anticorps maternels[11]. En revanche, la survenue d'une thrombopénie néonatale est associée à des antécédents de thrombopénie néonatale lors de grossesse précédente[12,13]. La fréquence de réalisation de la numération plaquettaire chez les femmes enceintes présentant une thrombopénie devrait être fondée sur le raisonnement clinique parce qu'aucune recommandation n'est disponible. Selon la société américaine d'hématologie 2019 lorsque le diagnostic PTI est envisageable, la surveillance de la numération plaquettaire toutes les 2-4 semaines, en fonction de la stabilité de la numération plaquettaire est recommandée si la

numération plaquettaire est inférieure ou égale à 80 G/L. Après 34 SA, il faut une surveillance hebdomadaire. Dans notre étude, aucune patiente n'a présenté de manifestations hémorragiques au cours de la grossesse ni au cours de l'accouchement. Pour la prise en charge thérapeutique, le traitement est débuté pendant la grossesse en cas de manifestations hémorragiques ou lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 30 G/L[14]. La corticothérapie est le traitement de première ligne et il est recommandé de commencer avec de faibles doses (10 mg par jour). Les doses sont ajustées pour maintenir une numération plaquettaire sans risque de saignement, de l'ordre de 30 G/L, mais généralement de l'ordre de 30 mg/j[13]. Les Immunoglobulines par voie intraveineuse (1g/kg par jour pendant un à deux jours) peuvent être administrées seules ou en association avec de petites doses de prednisone. En cas d'échec de ces traitements de première ligne, un traitement adéquat de deuxième ligne peut être nécessaire. L'azathioprine a été administrée en toute sécurité au cours de la grossesse[15,16]. La Cyclosporine A n'a pas été associée à une toxicité significative pour la mère ou pour le fœtus pendant la grossesse lorsqu'elle a été utilisée pour la maladie inflammatoire de l'intestin[17] mais il n'y a pas d'étude publiée sur son utilisation dans le PTI pendant la grossesse et elle ne devrait être utilisée que lorsque les autres agents de deuxième ligne sécuritaires ont échoué. En cas d'échec, la splénectomie peut être discutée au deuxième trimestre avec obtention d'une rémission dans 75 % des cas[13].

Le mode d'accouchement chez une femme enceinte avec un PTI est basé sur les indications obstétricales, en évitant des manœuvres avec un risque hémorragique pour le fœtus (par exemple un forceps)[11]. Le dépistage de la thrombopénie néonatale doit être systématique au sang du cordon et entre le 3ème et 5ème jour de vie[13,16][fig 1]. Les nouveau-nés ayant une thrombopénie inférieure à 50 G/L doivent bénéficier d'une ETF afin d'éliminer une hémorragie intracrânienne [13]. Les indications du traitement du nouveau-né sont un chiffre de plaquettes inférieur à 20 G/L ou la présence d'une complication hémorragique. Il repose sur les Ig intraveineuses à la dose de 1g/kg deux jours de suite associées à des transfusions de concentrés plaquettaires. En cas de chiffres de plaquettes entre 20-50 G/L sans signes hémorragique, le traitement repose sur les Ig intraveineuses seules[13][fig2]. Dans notre étude, tous les nouveau-nés avec une TINN ont reçu un traitement adéquat à base de transfusion plaquettaire et de perfusion d'immunoglobulines avec une bonne évolution dans 4 cas et un seul bébé est décédé par saignement grave à type d'hémorragie intra alvéolaire.

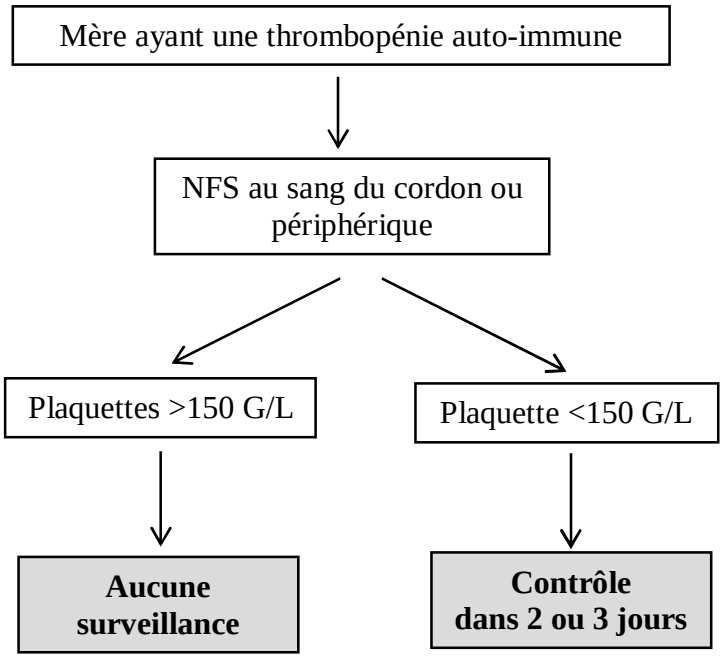


Figure1 : conduite à tenir devant un nouveau-né de mère ayant une thrombopénie auto-immune

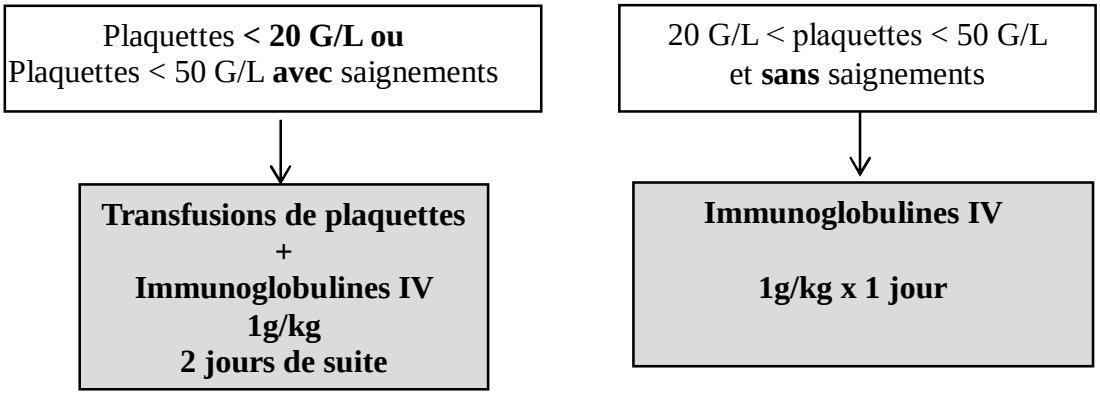


Figure 2 : Indications du traitement d'un nouveau-né ayant une thrombopénie

CONCLUSION

La TINN est une complication grave et non rare chez les nouveau-nés de femmes atteintes de PTI avec une fréquence variable de 15 à 30 % des grossesses. Les principaux facteurs de risque à la survenue de TINN sont l'existence d'une grossesse antérieure avec TINN et un PTI réfractaire à la splénectomie chez la mère. Le principal défi dans la prise en charge de cette affection est celui de la prévention du risque hémorragique périnatal. Toutefois, aucun critère clinique ou biologique ne semble être prédictif de l'atteinte fœtale et de son intensité. Par conséquent, une prise en charge multidisciplinaire au cours de grossesse et à l'accouchement entre l'équipe obstétricale, le pédiatre et les hématologues est indispensable et permet une prise en charge précoce afin de minimiser les séquelles neurologiques et réduire le risque de mortalité.

Conflits d'intérêt : aucun

REFERENCES

[1] Dahat A, Nanoti G, Chokhandre M, Bhandekar H. The Etiological Profile of Neonatal Thrombocytopenia in Neonates in Neonatal Intensive Care Unit: A Cross-Sectional Study. Cureus [Internet]. nov 2023 [cité 12 juin 2024];15(11).
[2] Bussel JB, Hou M, Cines DB. Management of Primary Immune Thrombocytopenia in Pregnancy. N Engl J Med [Internet]. 10 août 2023 [cité 12 juin 2024];
[3]McCrae KR. Thrombocytopenia in Pregnancy. Hematology. 4 déc 2010;2010(1):397- 402.
[4] Bussel JB, Hou M, Cines DB. Management of Primary Immune Thrombocytopenia in Pregnancy. N Engl J Med [Internet]. 10 août 2023 [cité 12 juin 2024];
[5] Care A, Pavord S, Knight M, Alfirevic Z. Severe primary autoimmune thrombocytopenia in pregnancy: a national cohort study. BJOG Int J Obstet Gynaecol. avr 2018;125(5):604-612.
[6] Cooper Nichola, Ghanima Waleed. Immune Thrombocytopenia. N Engl J Med. 5 sept 2019;381(10):945-955.
[7] Payne SD, Resnik R, Moore TR, Hedriana HL, Kelly TF. Maternal characteristics and risk of severe neonatal thrombocytopenia and intracranial hemorrhage in pregnancies complicated by autoimmune thrombocytopenia. Am J Obstet Gynecol. juill 1997;177(1):149-155.
[8] Masson E. EM-Consulte. [cité 11 juin 2024]. Hémostase et grossesse. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/30742/hemostase-et-grossesse
[9]Cooper Nichola, Ghanima Waleed. Immune Thrombocytopenia. N Engl J Med. 5 sept 2019;381(10):945-955.
[10] Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. N Engl J Med. 28 mars 2002;346(13):995-1008.
[11] Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 14 janv 2010;115(2):168-186.
[12] McCrae KR. Thrombocytopenia in Pregnancy. Hematology. 4 déc 2010;2010(1):397-402.
[13] Fogerty AE, Kuter DJ. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. Blood. 29 févr 2024;143(9):747-756.
[14] Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood. 14 janv 2010;115(2):168-186.
[15] Natekar A, Pupco A, Bozzo P, Koren G. Safety of azathioprine use during pregnancy. Can Fam Physician. déc 2011;57(12):1401-1402.
[16]Ponticelli C, Moroni G. Fetal Toxicity of Immunosuppressive Drugs in Pregnancy. J Clin Med. 15 déc 2018;7(12):552.
[17] Shannahan SE, Erlich JM, Peppercorn MA. Insights into the treatment of inflammatory bowel disease in pregnancy. Ther Adv Gastroenterol. 1 janv 2019;12:1756284819852231.

TAXANES ALLERGY AND PALMAR-PLANTAR ERYTHRODYSESTHESIA

ALLERGIE AUX TAXANES ET ERYTHRODYSESTHESIE PALMO-PLANTAIRE

R. KHEMAKHEM[1,4] ;N. KALLEL[1,4] ;A. JEBALI[1,4] ;L. BEN MAHMOUD [2,4] ; R. GARGOURI[1,4] ; E. BAHLOUL[3,4] ; N. BAHLOUL[1,4] ET S. KAMMOUN[1,4]

1 : Department of Pneumology, HEDI CHAKER Hospital, Sfax, Tunisia
2 : Pharmacology Laboratory, Faculty of Medicine, University of Sfax, Sfax, Tunisia
3 : Department of Dermatology, HEDI CHAKER Hospital, Sfax, Tunisia
4 : Faculté de médecine, Université de Sfax-Tunisie

Abstract

Introduction: Taxanes can cause serious adverse effects such as anaphylaxis and palmar-plantar erythrodysesthesia. Managing drug allergies in cancer treatment presents a significant challenge, particularly when the causal agent is an essential drug and therapeutic options are limited.
Case Report: We report the case of a 52-year-old man with stage IIIB pleural mesothelioma. Chemotherapy with paclitaxel was complicated by quincke edema. A desensitization protocol for docetaxel was performed. While the first cycle was well tolerated, the patient later developed grade 3 palmar-plantar erythrodysesthesia.
Conclusion: It is essential that patients are informed of potential side effects and encouraged to seek medical advice if concerning symptoms arise. Some patients might benefit from a desensitization protocol, which can help prevent severe hypersensitivity reactions.

Key - Words: Allergy; Side effects; Chemotherapy; Docetaxel; Paclitaxel; Mesothelioma.

Résumé

Introduction : Les taxanes peuvent entraîner l'anaphylaxie et l'érythrodysesthésie palmo-plantaire, deux effets indésirables importants. La gestion des allergies médicamenteuses dans le traitement du cancer représente un véritable défi, surtout lorsque l'agent causal est un médicament essentiel et que les options thérapeutiques sont restreintes.
Observation : Il s'agit d'un homme de 52 ans ayant un mésothéliome pleural de stade IIIB. La chimiothérapie par Paclitaxel a été compliquée par un œdème de Quincke. Un protocole de désensibilisation pour le Docétaxel a été réalisé. La première cure a été bien tolérée, mais le patient a développé une érythrodysesthésie palmo-plantaire de grade 3 plus tard.
Conclusion : Il est essentiel que les patients soient conscients des éventuels effets secondaires des taxanes et qu'ils soient encouragés à consulter en cas de symptômes inquiétants. Certains patients peuvent bénéficier du traitement grâce à un protocole de désensibilisation, permettant d'éviter des réactions d'hypersensibilité graves.

Mots - Clés : Allergie ; Effets secondaires; Chimiothérapie ; Docetaxel ; Paclitaxel ; Mésothéliome.

ملخص

المقدمة: الحساسية المفرطة والأعراض الجلدية هما تفاعلان سلبيان هامان مرتبطان بالعلاج الكيميائي(التاكسانات). تمثل إدارة الحساسية الدوائية في علاج السرطان تحديات كبيرة، لا سيما عندما يكون رد الفعل التحسسي ناتجًا عن دواء مهم وخيارات العلاج البديلة محدودة.
الحالة: رجل يبلغ من العمر 52 عامًا مصابًا بورم في غشاء الجنب. العلاج الكيميائي تسبب في حساسية مفرطة. تم استخدام بروتوكول إزالة الحساسية لـالدوسيتاكسال. في البداية لم يكن هناك أي أعراض جانبية. لكن ظهرتلاحقًا أعراض حساسية من الدرجة الثالثة.
الاستنتاج: من المهم أن يتم تثقيف المرضى حول الآثار الجانبية المحتملة ونصحهم بموعد طلب العناية الطبية إذا واجهوا أي أعراض مقلقة. يتيح بروتوكول إزالة الحساسية لبعض المرضى تلقي العلاج، وتجنب تفاعلات فرط الحساسية الشديدة.

الكلمات المفاتيح : الحساسية، الآثار الجانبية، العلاج الكيميائي، ورم في غشاء الجنب، التاكسانات.

Correspondance

Rim KHEMAKHEM
Service de pneumologie, CHU Hédi Chaker, Sfax-Tunisie
E-mail : khemakhem_rim@medecinesfax.org

Cet article est en libre accès distribué selon les termes et conditions de la licence Creative Commons Attribution (CC BY) (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

INTRODUCTION

Management of drug allergies in cancer treatment presents significant challenges, particularly when the allergic reaction is induced by a crucial medication and alternative treatment options are limited. Clinicians often face the dilemma of continuing therapy despite the risk of severe reactions or discontinuing treatment, potentially compromising patient prognosis [1]. Besides, hypersensitivity reactions such as Anaphylaxis, can occur during or shortly after the administration of Taxanes chemotherapeutic agents, including Paclitaxel and docetaxel [2-4].The premedication for Taxanes administration typically involves a systematic regimen of corticosteroids, antihistamines, and sometimes antipyretics to minimize the risk of allergic reactions and other complications, although the potential for anaphylaxis remains. In cases of suspected hypersensitivity to Taxanes, exploration typically involves skin tests.

The negative predictive values of these tests are critical for determining the appropriate therapeutic approach [3].

In addition, Palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE), also known as hand-foot syndrome, is a common side effect of certain chemotherapy drugs, including Taxanes [5-7].

Here, we presented a case of a patient who experienced a Taxanes allergy and PPE.

Case report: A 52-year-old man, a former smoker at 12 and a construction worker (asbestos exposure), presented with breathlessness, asthenia, weight loss, and fever. He was diagnosed with stage IIIB of pleural mesothelioma in 2019.

The patient received several lines of chemotherapy (before the availability of immunotherapy in Tunisia): Cisplatin-Pemetrexed, Gemcitabine, and then Paclitaxel-Carboplatin in front of tumor progression. During the 5th course of chemotherapy, the patient presented breathlessness, Quincke's edema (emptying edema, lips, tongue), and cutaneous urticarial, which appeared during the treatment. The diagnosis of a grade two anaphylactic reaction was suggested, and the evolution was favorable after stopping the paclitaxel infusion and under symptomatic treatment. After a discussion with the allergists and the pharmacovigilance department, Paclitaxel's responsibility for this event was strongly suspected. However, the responsibility for carboplatin has been eliminated.

Indeed, the time to onset of this reaction suggests a drug origin (during the infusion of this drug). The evolution was positive, as evidenced by a significant improvement in symptoms after discontinuation of this drug and symptomatic treatment. The progression of the tumor, the patient's young age, and the good general condition made it necessary to use chemotherapy with Docetaxel. In fact, in the case of advanced pleural mesothelioma, it is critical to continue aggressive chemotherapy due to the aggressive nature of the disease and the lack of alternative treatment options, particularly before immunotherapy became available. Docetaxel provided an effective alternative that could help in managing the disease while adhering to safety protocols to mitigate the risk of allergic reactions. A pharmacovigilance investigation and desensitization protocol were suggested (Table 1).

Table 1: Protocol of Docetaxel desensitization

Time (T)	Actions
Beginning (T0)	Methylprednisolone: 120 mg Antihistaminic: 10 mg Granisetron: 2 mg Proton pump inhibitor drug: 40mg
T0+1 hour	3.5 IU of Docetaxel in 100 cc of physiological saline over 1 hour
T0+2 hours	6.5 IU of Docetaxel in 100 cc of physiological saline over 1 hour
T0+3 hours	65 IU of Docetaxel in 100 cc of physiological saline over 1 hour
T0+4 hours	110 mg of Docetaxel in 250 cc of physiological saline over 2 hours

Patients treated with this protocol received doses of methylprednisolone, an antihistamine 15 minutes before the administration of the Docetaxel infusion. The Protocol treatment was delivered in the following manner: 3.5 UI/100 cc (0.7 mg) in 60 minutes, followed by 6.5 UI/100 cc in another 60 minutes, then 65 UI/100 cc over 60 minutes, and finally, 550 UI/200 cc (110 mg) infused for two hours. The first course of treatment with Docetaxel was carried out without any incident. Eight days later, the patient consulted for grade three PPE: a painful acral eruption with edematous erythema, well-limited bulges of the two feet (figure 1A), and the dorsal face of the two hands (Figure 1B).

Figure 1: Garde three Hand-foot syndrome. A: Acral eruption with edematous erythema, well-limited bulges of the dorsal face of the hands. B: Acral eruption with edematous erythema, well-limited bulges of the feet

The patient was treated with cold compresses, topical steroids, and occlusive dressings, with the supplementation of vitamins B6 and E. The evolution was favorable, and the patient received two other courses of chemotherapy.

DISCUSSION

Pleural mesothelioma has proved to be a challenge for clinicians and scientists, with the 5-year survival rate continuing to languish at 5 to 10 % [8]. Surgery, immunotherapy, and chemotherapy are major treatments for pleural mesothelioma [9]. In terms of chemotherapy, Taxanes are not a critically important drug in the first- or second-line treatment of patients with pleural mesothelioma [9].

Most immediate Taxane hypersensitivity reactions occur in the initial or subsequent drug infusion and usually happen within a few minutes after the infusion begins [10]. Basophils and mast cell degranulation is believed to cause the symptoms and they are comparable in both premedicated and unpremedicated patients [10]. Anaphylaxis is a critical and potentially fatal allergic response that can happen shortly after the use of Taxanes medications. Signs of anaphylaxis can involve trouble breathing, swelling in the facial area or throat, increased heart rate, the appearance of hives, and a decrease in blood pressure [3].

Three different mechanisms can explain hypersensitivity to Taxanes :

1- The complement system is activated by Cremophor EL (a component of paclitaxel) and polysorbate 80 (used alongside docetaxel), leading to the production of anaphylatoxins that stimulate the activation of basophils and mast cells [11].

2- Histamine is released through a direct, though currently unspecified, influence of paclitaxel on basophils [12];

3- An immunoglobulin (Ig)E/IgG-driven process aimed at either the Taxane component (paclitaxel, docetaxel) or the solvent (Cremophor EL, polysorbate 80) [13].

Multiple rapid drug desensitization protocols have been suggested and effectively employed [13]. In contrast to platinum-based medications, performing skin tests (such as skin prick tests or intradermal tests) before reintroduction of Taxanes is not advised; however, it might serve as a valuable diagnostic method and a possible tool for risk stratification [13]. This requires a clearer definition before broad execution.

Essyan et al. [12] conducted the initial paclitaxel desensitization on a patient experiencing grade three hypersensitivity, using a gradual infusion over 24 hours. The process involved giving double doses of paclitaxel every 15 minutes, beginning with a volume of 1 ml of a solution that was diluted 100,000 times relative to the original solution [12].

Markman et al. [14] created a desensitization protocol for individuals who did not succeed in their rapid rechallenge process. Patients who underwent this protocol were administered dexamethasone starting 36 hours before the procedure and received their paclitaxel infusion as described: 2 mg in 100 ml over 30 minutes, followed by 10 mg in 100 ml over another 30 minutes, with the remaining dose given in 500 ml over three hours. The initial solution is diluted by a factor of 30, which leads to a 5-fold increase in concentration.

Robinson et al. [15] have suggested an alternative desensitization protocol for paclitaxel, with the total dose being diluted in a one-liter bag. It is infused initially at a rate of three to six ml/h, which is incrementally raised by six ml/h every 10 to 15 minutes until a maximum flow rate of 42 ml/h is achieved. Desensitization endures for roughly 24 hours.

The varied and, at times, conflicting data underscores the importance of validating desensitization protocols in a significant number of patients. This should encompass individuals with severe hyperactivity reactions and ideally come from diverse populations to establish their safety and effectiveness conclusively.

PPE is another common side effect of certain chemotherapy drugs, including Taxanes [3]. It usually manifests as redness, swelling, discomfort, and sensations of tingling or numbness in the palms or soles [3]. In severe cases, blistering and peeling of the skin may occur. PPE can be painful and may interfere with daily activities [3]. Management may involve dose adjustments, topical treatments, and supportive measures such as avoiding pressure or friction on the affected areas [3].

The precise pathophysiology of PPE remains unclear, but it is believed that the primary mechanism involves a direct toxic impact of the chemotherapy drugs on the skin [16,17].

If any skin symptoms of PPE start to appear, the primary treatment involves the use of topical steroids, and frequently, the patient can maintain their Taxanes therapy [3, 18]. Oral steroids and stopping the medication are utilized in instances where other treatment methods have proven ineffective [3].

CONCLUSION

Hypersensitivity reactions following Taxanes-based chemotherapy are increasing due to the increased use of chemotherapeutic agents and longer patient survival. The skin tests do not seem effective in the case of the use of Taxanes. A desensitization protocol enables certain patients to receive the treatment, avoiding severe hypersensitivity reactions.

However, the literature has rarely reported erythrodysesthesia in patients treated with docetaxel. Therefore, conducting a thorough pharmacovigilance study is essential. The appropriate response to this reaction can differ; it may involve reintroducing the treatment with caution or discontinuing chemotherapy altogether.

CONFLICTS OF INTEREST: None

REFERENCES

[1] Lenz HJ. Management and Preparedness for Infusion and Hypersensitivity Reactions. The Oncologist. 1 mai 2007;12(5):601-609.

[2] Caiado J, Picard M. Diagnostic tools for hypersensitivity to platinum drugs and taxanes: skin testing, specific IgE, and mast cell/basophil mediators. Current allergy and asthma reports. 2014;14(8):451.

[3] Sibaud V, Leboeuf NR, Roche H, Belum VR, Gladieff L, Deslandres M, et al. Dermatological adverse events with taxane chemotherapy. European journal of dermatology : EJD. 2016;26(5):427-443.

[4]Horita N, Miyagi E, Mizushima T, Hagihara M, Hata C, Hattori Y, et al. Severe anaphylaxis caused by intravenous anti□cancer drugs. Cancer Medicine. oct 2021;10(20):7174-7183.

[5]Eich D, Scharffetter-Kochanek K, Eich HT, Tantcheva-Poor I, Krieg T. Acral erythrodysesthesia syndrome caused by intravenous infusion of docetaxel in breast cancer. American journal of clinical oncology. 2002;25(6):599-602.

[6]Stravodimou A, Voutsadakis IA. Hand and foot syndrome associated with docetaxel treatment. Acta oncologica. 2012;51(4):554-556.

[7]de Argila D, Dominguez JD, Iglesias L. Taxol-induced acral erythema. Dermatology. 1996;192(4):377-378.

[8] Baird A, Nasser A, Tanuseputro P, Webber C, Wheatley-Price P, Munro C. Involvement of Palliative Care in Malignant Pleural Mesothelioma Patients and Associations with Survival and End-of-Life Outcomes. Current oncology. 2024;31(2):1028-1034.

[9]Bou-Samra P, Chang A, Azari F, Kennedy G, Segil A, Guo E, et al. Epidemiological, therapeutic, and survival trends in malignant pleural mesothelioma: A review of the National Cancer Database. Cancer medicine. 2023;12(11):12208-12220.

[10]Tsao LR, Young FD, Otani IM, Castells MC. Hypersensitivity Reactions to Platinum Agents and Taxanes. Clinical reviews in allergy & immunology. 2022;62(3):432-448.

[11] Weiszhar Z, Czucz J, Revesz C, Rosivall L, Szebeni J, Rozsnyay Z. Complement activation by polyethoxylated pharmaceutical surfactants: Cremophor-EL, Tween-80 and Tween-20. European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences. 2012;45(4):492-498.

[12]Essayan DM, Kagey-Sobotka A, Colarusso PJ, Lichtenstein LM, Ozols RF, King ED. Successful parenteral desensitization to paclitaxel. The Journal of allergy and clinical immunology. 1996;97(1 Pt 1):42-46.

[13]Madrigal-Burgaleta R, Berges-Gimeno MP, Angel-Pereira D, Ferreiro-Monteagudo R, Guillen-Ponce C, Pueyo C, et al. Hypersensitivity and desensitization to antineoplastic agents: outcomes of 189 procedures with a new short protocol and novel diagnostic tools assessment. Allergy. 2013;68(7):853-861.

[14] Markman M, Kennedy A, Webster K, Kulp B, Peterson G, Belinson J. Paclitaxel-associated hypersensitivity reactions: experience of the gynecologic oncology program of the Cleveland Clinic Cancer Center. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2000;18(1):102-105.

[15] Robinson JB, Singh D, Bodurka-Bevers DC, Wharton JT, Gershenson DM, Wolf JK. Hypersensitivity reactions and the utility of oral and intravenous desensitization in patients with gynecologic malignancies. Gynecologic oncology. 2001;82(3):550-558.

[16]Clark AS, Vahdat LT. Chemotherapy-induced palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome: etiology and emerging therapies. Supportive cancer therapy. 2004;1(4):213-218.

[17]Nagore E, Insa A, Sanmartin O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome. Incidence, recognition and management. American journal of clinical dermatology. 2000;1(4):225-234.

[18]Zelman B, Lee K, Reserva J, Speiser J. A paclitaxel-induced variant of hand-foot syndrome affecting dorsal surfaces. Journal of cutaneous pathology. 2021;48(10):1320-1323.

INSTRUCTIONS AUX AUTEURS

Le *Journal de l'Information Médicale de Sfax* est une revue médicale générale en accès libre qui publie des articles originaux, des cas cliniques, des lettres à la rédaction, des éditoriaux et des revues générales en français, en arabe et en anglais.

Les manuscrits soumis à la publication ne doivent pas avoir fait l'objet d'une publication antérieure ni être soumis simultanément à une autre revue.

Chaque manuscrit est d'abord soumis à un système de détection anti-plagiat. Il est ensuite anonymisé et transmis à deux évaluateurs du comité de lecture pour une évaluation approfondie. Après d'éventuelles modifications, le manuscrit doit obtenir l'approbation des évaluateurs et du rédacteur en chef avant sa publication.
Le processus de révision vise à promouvoir la recherche en santé, tout en garantissant la qualité scientifique et la pertinence du contenu.

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):

a. 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

b. 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.

c. 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.

d. 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

4/ 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.

5/ 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.

SOUMISSION DES MANUSCRITS

Les manuscrits sont adressés à la rédaction sous forme d'un fichier informatique à l'adresse Email: **jimsfaxfms@gmail.com**

CONSIDERATIONS ETHIQUES

Les travaux soumis doivent respecter les recommandations éthiques énoncées dans la Déclaration d'Helsinki accessible au lien URL https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/

Si applicable (article original, cas clinique, etc.), les auteurs doivent s'assurer que les principes éthiques internationaux sont suivis dans la réalisation de la recherche, y compris la protection des participants et la confidentialité des données. Si nécessaire, les auteurs doivent mentionner, dans la section Méthodes et dans la lettre de soumission, toute approbation éthique obtenue.

CONFLIT D'INTÉRÊT

La revue suit les pratiques internationales relatives aux conflits d'intérêts en rapport avec les publications soumises. Toute soumission de manuscrit doit être obligatoirement accompagnée d'une déclaration de conflit d'intérêt.
Tous les auteurs de la publication doivent déclarer toutes les relations qui peuvent être considérées comme ayant un potentiel de conflits d'intérêt uniquement en lien avec le texte publié.

1. Au cas où il n'existe aucun conflit d'intérêt en lien avec l'article soumis, la mention suivante doit être ajoutée directement dans le manuscrit : Conflits d'intérêt : aucun.

2. Au cas où il existe un (ou plusieurs) conflit(s) d'intérêt avec un ou plusieurs des auteurs de l'article, la liste complète de ceux-ci doit être mentionnée en fin de manuscrit (avant les références bibliographiques) et ce conformément à la présentation ci-dessous. Les initiales de(s) l'auteur(s) concerné(s) et le nom de l'entreprise associée sont à ajouter à la liste exhaustive figurant ci-après des conflits d'intérêt potentiels qui sont à déclarer.

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

The *Journal de l'Information Médicale de Sfax* is an open-access general medical journal that publishes original articles, clinical cases, letters to the editor, editorials, and general reviews in French, Arabic, and English.

Manuscripts submitted for publication must not have been previously published or simultaneously submitted to another journal.

Each manuscript is first submitted to a plagiarism detection system. It is then anonymized and sent to two reviewers from the editorial board for a thorough evaluation. After any necessary revisions, the manuscript must receive approval from the reviewers and the editor-in-chief before publication.
The review process aims to promote health research while ensuring the scientific quality and relevance of the content.

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 / Title page and summaries:

a. 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

b. 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.

c. 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.

d. 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.

4/ 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.

5/ 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.

SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

Texts / manuscripts are sent to the editorial staff in the form of a computer file at the e-mail address : **jimsfaxfms@gmail.com**

ETHICAL CONSIDERATIONS

Submitted work must adhere to the ethical guidelines outlined in the Helsinki Declaration Accessible via the URL link: https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/.
If applicable (original article, clinical case, etc.), authors must ensure that international ethical principles are followed in the conduct of the research, including the protection of participants and data confidentiality. If required, authors should mention any ethical approval obtained in the Method section and in the cover letter.

CONFLICTS OF INTEREST

The journal adheres to international practices regarding conflicts of interest related to submitted publications. Every manuscript submission must be accompanied by a conflict of interest declaration.
All authors of the publication must disclose any relationships that could potentially be seen as conflicts of interest solely in relation to the published text.

1. If there are no conflicts of interest related to the submitted article, the following statement must be included directly in the manuscript: Conflicts of interest: none.

2. If there is one or more conflicts of interest involving one or more authors of the article, a full list of these must be provided at the end of the manuscript (before the references).

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