



FACULTÉ DE MÉDECINE – UNIVERSITÉ BLIDA1

# JFMB

JOURNAL DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BLIDA  
JOURNAL OF THE FACULTY OF MEDICINE OF BLIDA

ISSN 2676-1858  
E-ISSN 2716-8190

**REVUE SEMESTRIELLE**

**N°11-AVRIL 2025**



# INSTRUCTIONS AUX AUTEURS

Le Journal de la Faculté de Médecine de Blida JFMB s'adresse à l'ensemble des acteurs de la santé dans une perspective multidisciplinaire (Médecine, Pharmacie, Médecine dentaire, sciences fondamentales, humaines et sociales). Il a pour objectifs d'initier les chercheurs à la rédaction scientifique afin d'assurer une meilleure visibilité de leurs travaux de recherche. Sa vocation est de soutenir la recherche en sciences de la santé, de favoriser le partage de connaissances entre chercheurs et acteurs de terrain, et de faciliter les échanges de pratiques entre professionnels.

Le Journal de la Faculté de Médecine de Blida est trimestriel. Il publie des articles scientifiques sous forme d'éditoriaux, articles originaux, revues systématiques, mises au point, cas cliniques, notes méthodologiques. Les publications sont en français ou en anglais. Elles doivent être conformes aux instructions ci-dessous. Ces dernières sont dérivées des normes de présentation des manuscrits proposées par le Comité International des Rédacteurs de Journaux Médicaux, connu sous le nom de groupe de Vancouver.

## 1. RÈGLES DE PUBLICATION

**1.1.** Tout travail soumis doit être conforme aux lois en vigueur sur l'expérimentation biomédicale et aux recommandations éthiques de la déclaration d'Helsinki.

**1.2.** Les articles sont soumis à un comité de lecture dont l'approbation, après modifications éventuelles, est nécessaire pour la publication de l'article.

**1.3.** Toute soumission d'un article, sous-entend que le travail décrit est approuvé par tous les co-auteurs.

**1.4.** Tous travaux ou documents inclus dans l'article sous copyright, devraient être accompagnés d'une autorisation écrite émanant des détenteurs du copyright et citer les sources de la publication princeps dans l'article. Cela est pour éviter toute plagiat.

## 2. SOUMISSION

La soumission s'effectue exclusivement en ligne sur le site de la revue : [jfmb-dz.com](http://jfmb-dz.com).

Les formats de fichiers textes utilisables sont MS Word, **police Calibri**, caractère 12, en simple interligne. Il est nécessaires de mettre :

- Un titre de l'article en français et en anglais, coordonnées complètes des auteurs (Nom, prénom, affiliation et adresse mail de tous les auteurs).
- Un résumé et mots clés en français et en anglais, texte, remerciements, déclaration d'intérêt et références bibliographiques.
- Les tableaux et les figures (schémas, dessins, photos couleur ou noir et blanc) doivent être accompagnés par une légende numérotée, et qui devrait être intégrée dans le texte.

## 3. MANUSCRIT

### 3.1. TYPES D'ARTICLES

• **ÉDITORIAL** (2000 mots, 5 références bibliographiques, pas de résumé). L'éditorial peut attirer l'attention sur un sujet d'actualité ou poser une question et apporter une réponse avec des arguments.

• **ARTICLE ORIGINAL** (3500 mots, au moins 25 références, résumé en français et en anglais). Il s'agit de la présentation de résultats scientifiques originaux dans un format qui permet de comprendre et, si possible, de reproduire le travail. Il est accompagné d'un résumé structuré (cf paragraphe sur les résumés). Il est divisé en cinq sections titrées, comprenant: Introduction/objectifs, Méthodes, Résultats, Discussion et Conclusion.

### LE CORPS DE L'ARTICLE COMPREND

• L'Introduction est courte, justifie le travail et en expose la problématique et les objectifs, en rappelant brièvement les données de la littérature.

• Dans Méthodes, les critères de sélection de la population d'étude, ainsi que les compositions de groupes etc. sont clairement indiqués ; la méthodologie statistique est présentée. Ce chapitre ne fournit aucun résultat. Il se termine par l'exposé des tests statistiques.

• Dans Résultats ; En fonction de leur nombre ou de leur type, les résultats sont donnés sous forme d'effectifs et de pourcentages, de moyenne (avec l'écart-type ou l'intervalle de confiance), de médiane (avec les extrêmes), de probabilité (avec si possible l'intervalle de confiance).

Les longues énumérations de chiffres dans le texte doivent être évitées : il faut leur préférer un ou plusieurs tableau(x) ou figure(s)..

• **DISCUSSION** Ce chapitre commente les résultats, sans en donner de nouveaux ni les répéter, et les confronte à ceux publiés dans la littérature. Il commence par un bref résumé des résultats.

• **REVUE SYSTÉMATIQUE** (4500 mots, 40 références au maximum, résumé en français et en anglais). Cette section regroupe des articles de fond faisant un point approfondi des développements récents d'un sujet, question d'actualité ou nouveau progrès, à partir d'une analyse critique des données de la littérature et des controverses qui peuvent y être associées. Il s'agit donc de proposer une synthèse critique des travaux publiés sur un thème donné, débouchant sur des propositions utiles et constructives.

• **MISE AU POINT** : (3500 mots, 35 références au maximum, résumé en français et en anglais). Les mises au point traitent en profondeur les développements récents sur un sujet choisi.

• **CAS CLINIQUE ET BRÈVE COMMUNICATION** (1.500 mots, 10 références au maximum, résumé en français et en anglais). Après une éventuelle introduction brève (quelques lignes), la rédaction du cas clinique doit être structurée en 2 parties:

- L'observation doit être rapportée brièvement ;
- La discussion a pour but de commenter le cas. Cette discussion doit donc être relativement courte et ne pas dépasser la moitié de l'article.

Le paragraphe se termine sur les perspectives ouvertes par cette observation.

• **LU POUR VOUS** : (500 mots, 3 références) sont des articles courts de commentaire ou d'analyse critique d'un ouvrage, chapitre d'ouvrage ou article important publié dans la littérature nationale ou internationale, dans le champ de la santé. Un article de « Lu pour vous » doit comporter le titre, les auteurs et les références de l'article original. Ces articles de veille scientifique ne sont pas soumis à révisions. Ils doivent être signés par l'auteur qui engage sa responsabilité.

• **LETTRES À LA RÉDACTION** (500 mots, 5 références, pas de résumé). Les lettres à la rédaction sont à différencier de la correspondance. Signées par cinq auteurs maximum, elles peuvent porter sur les résultats préliminaires d'une étude, une information scientifique ou professionnelle. Elles peuvent aussi aborder des sujets d'actualité.

### 3.2. RESUMES ET MOTS CLÉS

Tout article, doit comporter un résumé en français et en anglais, sans abréviation ni référence, de 300 mots au maximum. Les résumés sont structurés de la façon suivante : Objectifs; Méthodes; Résultats; Conclusions. Les mots clés (en français et en anglais), au nombre de 3 à 5, doivent être pertinents et descriptifs.

### 3.3. TEXTE

Le texte est rédigé dans un style clair, concis et précis. Dans le corps du texte, chaque référence est suivie d'une numérotation en chiffre arabe entourée de crochets (par exemple : [1]). La référence peut être citée plusieurs fois dans le texte dans ce cas, elle garde la même numérotation. Le corps du texte est suivi des remerciements éventuels, conflits d'intérêt, références, tableaux, et enfin les légendes des figures.

### 3.4. TABLEAUX

Chaque tableau doit être présenté sur un fichier word séparé, numéroté en chiffres arabes et indexé dans le texte par appel (par ordre d'apparition) de son numéro entre parenthèses. Il est accompagné d'un titre (placé au-dessus) et, éventuellement, de notes explicatives (au-dessous). Quatre tableaux sont acceptés au maximum.

### 3.5. FIGURES

Les figures sont jointes dans des fichiers séparés. Les légendes doivent être fournies à part indiquant clairement l'objet de la figure et précisant les abréviations.

### 3.6. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Les références sont présentées conformément aux normes de Vancouver (International Committee of Medical Journal Editors).

### ARTICLE DE PÉRIODIQUE CLASSIQUE

[1] Boyer F-C, Tiffreau V, Rapin A, Laffont I, Percebois-Macadré L, Supper C, et al. Post-polio syndrome: Pathophysiological hypotheses, diagnosis criteria, medication therapeutics. *Ann Phys Rehabil Med.* 2010;53(1):34-41.

### Ouvrage

[2] sang KL, ed. *Treatment of Paget's disease of skin.* Paris : Martin Rodriguez ; 1999.

### Chapitre d'ouvrage

[3] Dahjah A, Chaouk A. La scoliose : un problème de santé publique. *Edition science.* La piste génétique Avril 2017(233-236), ISBN: 323-9931-531-04-3. *Compte rendu de congrès*

[4] Dalakas S, Koul SV. human health. *Proceedings of the 9th Life Sciences Symposium, 1999 Oct. 29- 31;fxville (TN), zagb (MI);jons;1999. p. 258-259.*

### Thèse

[5] Boukhari Z. *Prévalence des lymphoedèmes dans la wilaya de Blida [thèse].* Blida : université Blida1 1; 2012. p. 120-128.

### Référence consultable sous format électronique

[6] Meriz D. emergency and infectious diseases. *Emerg Infect Dis [série en ligne] 2011 ; 1.* Disponible à l'adresse URL: <http://www.pap.gov/dod/rad/ral.htm>

### 4. Déclaration des conflits d'intérêt

Les auteurs doivent signaler tout lien d'intérêts que pourrait susciter leur travail de manière générale en suivant les recommandations ci-après citées : un lien d'intérêts existe quand un auteur et/ou un coauteur a des relations financières ou personnelles avec d'autres personnes ou organisations qui sont susceptibles d'influencer ses jugements professionnels concernant une valeur essentielle (bien du patient, intégrité de la recherche...).

### 5- Plagiat

Un contrôle par un logiciel anti-plagiat est systématiquement effectué pour toute soumission. Tout plagiat entraîne le rejet de l'article et la non-considération de toute soumission ultérieure provenant de l'auteur.

### 6. Décision du comité de rédaction

Un avis d'acceptation du manuscrit est adressé lorsque la rédaction a considéré cette acceptation, après avis des reviewers.

# SOMMAIRE

Le mot du rédacteur en chef <b>Y. Aoudia</b>	04
Editorial <b>A. Ghouini</b>	05
Association between serum levels of 25-Hydroxy-vitamin D, parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy: a cohort study Association entre les taux circulants de la 25-hydroxy- vitamine D, la parathormone et l'hypertrophie ventriculaire gauche : une étude cohorteM. <b>S. Bennouar, A. Bachir Cherif, S. Abdi</b>	06
Results and limits of multifocal osteonecrosis treatment. Résultats et limite du traitement des ostéonécroses multifocales <b>K. Allache, MA. Benzemrane, Hamzaoui</b>	11
Management of the return to dialysis after loss of the graft in kidney transplantation.. Gestion du retour en dialyse après perte du greffon en transplantation rénale. <b>S. Lahfaya, F. Chater, N. Benkacimi, M. Boudlal, A. Merabet, I. Mameri, M.E.K. Bouaich, A. Hasrouf, T. Serbah, A. Alilat, A. Boukeffoussa, M. Kastali</b>	15
The responsibility of horizontal mandibular growth in the appearance of lower tertiary dental overall La responsabilité de la croissance mandibulaire horizontale dans l'apparition de l'encombrement dentaire tertiaire inferieur. <b>S. Meddah</b>	17
Use of a prospective risk analysis method to improve the safety of the labiling process of Labile Blood Products in CTSA in Algiers Utilisation d'une méthode d'analyse prospective des risques pour améliorer la sécurité du processus d'étiquetage des produits sanguins labiles (PSL)au centre de transfusion sanguine (CTSA) <b>SO. Djermoune, S.Merah, H. Bey, K.Maouche, Messadia, A.Ould Rabah</b>	19
Early laparoscopic cholecystectomy within a week of the onset of acute calculous cholecystitis. Prospective study. La cholécystectomie laparoscopique précoce dans la semaine du début de la cholécystite aiguë lithiasique. Étude prospective. <b>Z. Seoudi, T. Hachemi, S. Lahrech, H. Meziani, Mr. Slimani, S.A. Teffahi, A. Khelif, O. Chachoua, M. Maaoui, A. Azouaou</b>	23
Pleural neoplastic pathology Anatomopathological study of 110 cases Pathologie tumorale de la plevre Etude anatomopathologique d'une série de 110 cas <b>R. Bennoui, N. Moulai, F. Hadj Hammou, S. Tebbane, R. Toudji, A. Meriem, M. Ouled kouider, W. Ouahioune, A. Bounedjar</b>	26
Profil épidémiologique et caractéristiques cliniques de la maladie de Crohn dans un centre hospitalier Algérien <b>M. Fissah, A. Rechach, M. Charifi, F. Menzou, S. Taharboucht, M. Djouhri, L. Talbi, N. Touati, L. Atif, M. Rabhia, A. Chibane</b>	29
Syndrome de Lyell et de Steven-Johnson induit par le Pyrazinamide <b>M. Oulad Kouider, H. Madi, S. Alihalassa</b>	32
Syndrome de Ross plus avec dysautonomie étendue : À propos d'un cas particulier associant Horner, incontinence urinaire et hypotrichose. <b>MC. Chekkour</b>	34



# Mot du Rédacteur en Chef

DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BLIDA

Professeur Yazid Aoudia

Chères lectrices, chers lecteurs,

C'est avec un honneur renouvelé que je vous adresse ces quelques lignes à l'occasion de la parution de ce nouveau numéro de la revue scientifique de notre Faculté de Médecine. En tant que Doyen et rédacteur en chef, je mesure pleinement le rôle central que joue cette revue dans le rayonnement scientifique de notre institution, dans la promotion de la recherche biomédicale et clinique et le renforcement de la visibilité scientifique de notre institution, tant au niveau national qu'international. Elle constitue un vecteur essentiel de la culture scientifique que nous nous engageons à promouvoir au sein de notre communauté académique.

Notre Faculté de Médecine s'appuie sur une organisation tripartite articulée autour de trois départements majeurs : la Médecine, la Pharmacie et la Médecine Dentaire. Cette structuration disciplinaire nous permet d'aborder les enjeux de santé dans toute leur complexité, en favorisant une approche interdisciplinaire et complémentaire. Chaque département, avec ses spécificités et son expertise propre, contribue de manière active à la formation de professionnels de santé, à la production de connaissances innovantes, ainsi qu'à l'amélioration continue des pratiques médicales, pharmaceutiques et odontologiques.

La revue que vous tenez entre vos mains – ou que vous parcourez en version numérique – est bien plus qu'un simple recueil d'articles scientifiques. Elle est le reflet du dynamisme intellectuel de notre communauté académique et le témoin de notre engagement collectif envers une science rigoureuse, ouverte et au service de la société. Elle donne la parole à nos enseignants-chercheurs, à nos praticiens, mais aussi à nos jeunes chercheurs et résidents, qui, tous ensemble, nourrissent le progrès médical de demain.

À travers les travaux publiés dans ce numéro, vous découvrirez des recherches originales, des revues de la littérature, des cas cliniques, ainsi que des réflexions critiques sur les enjeux actuels de la médecine. Ces contributions, évaluées avec exigence par notre comité scientifique, témoignent de la richesse et de la diversité des axes de recherche développés au sein de nos laboratoires, de nos services hospitaliers et de nos terrains de stage.

Dans un monde où les savoirs évoluent à une vitesse inédite, il nous appartient, en tant qu'universitaires et professionnels de santé, de participer activement à la production et à la diffusion de connaissances fiables, éthiques et pertinentes. Notre revue s'inscrit pleinement dans cette mission, en favorisant le dialogue entre les disciplines, la valorisation des résultats de la recherche, et le renforcement des liens entre la science et la pratique médicale.

Je tiens à adresser mes plus vifs remerciements aux membres du comité éditorial pour leur travail rigoureux, aux relecteurs pour leur regard critique et constructif, ainsi qu'à tous les auteurs pour leur confiance et leur engagement scientifique. Leur contribution est essentielle à la qualité et à la crédibilité de cette publication.

Enfin, j'invite chacun et chacune d'entre vous – lecteurs, chercheurs, étudiants, professionnels – à s'approprier cette revue, à la lire, à la questionner, et à y contribuer. Ensemble, faisons de cette revue un espace d'expression scientifique vivant, exigeant et inspirant au service de la santé et de la pédagogie.

Bonne lecture à toutes et à tous.



# Editorial

ANCIEN CHEF DE LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE

**Professeur Emérite Ahmed Ghouini**

La revue JFMB de notre faculté est déjà à son onzième numéro, témoin d'une régularité et d'une dynamique réelle dans le domaine de la recherche médicale; l'élan promu par les fondateurs de cette revue porte les marques d'une vision scientifique intégrant les enjeux majeurs de santé publique et les avancées méthodologiques de la pratique clinique. La pertinence des sujets multidisciplinaires traités ajoute à cette tendance les éléments concrets d'une médecine moderne et d'une recherche novatrice.

Cet éditorial se veut tout d'abord, une reconnaissance explicite aux efforts fournis par les enseignants hospitalo-universitaires qui ont su trouver le temps de rédiger des articles de synthèse qui par la qualité du contenu et la forme ont pu exprimer des réflexions toujours plus éclairées, toujours plus riches.

La revue JFMB est accompagnée dans son cheminement, sous l'impulsion de Monsieur le Doyen, par des initiatives de formation à l'international au profit de nos résidents et de collaboration scientifique entre nos enseignants hospitalo-universitaires avec des organismes partenaires, en effet, cette année, plusieurs conventions de partenariat avec des hôpitaux et des institutions de recherche étrangers ont été signées.

La faculté a également renforcé, cette année, l'ancrage professionnel en pharmacie; par le biais d'un partenariat pharmaceutique, des accords de collaboration ont vu le jour, matérialisés par l'accès de nos étudiants et résidents à des plateformes techniques au niveau industriel, consolidant leur savoir-faire pratique et leur ouverture au monde professionnel.

L'agenda scientifique qui a été concrétisé tout au long de l'année a démontré le souci de renforcer le niveau scientifique de la communauté hospitalo-universitaire ; des présentations de haut niveau ont marqué les événements scientifiques programmés parmi lesquels :

- Les journées internationales de médecine interne,
- Les journées internationales en Médecine Physique et de Réadaptation (MPR),
- Les journées internationales scientifiques de Pharmacie,
- Des journées thématiques organisées par les services hospitalo-universitaires dans diverses disciplines (médecine légale, pneumologie, néphrologie, entre autres),
- Les journées du CHU de Blida, et,
- Les journées scientifiques des résidents, qui ont suscité l'adhésion des jeunes praticiens et ont contribué à leur éveil scientifique, atout à la relève académique et à sa valorisation.

En matière d'innovation pédagogique qui est au cœur de la formation, le centre de simulation médicale de la faculté a contribué pour une large part à cet objectif, par l'aboutissement d'un programme de formation pratique structuré et innovant répondant aux impératifs de l'enseignement pratique basé sur l'optimisation et la sécurité des soins.

S'agissant de la maîtrise de l'anglais médical, une formation intensive en langue anglaise assurée par le Pr DRARENI N a été organisée au profit des enseignants hospitalo-universitaires de la faculté afin de faciliter leurs échanges scientifiques internationaux.

Enfin, la persévérance et la rigueur de l'équipe éditoriale est à saluer ; en conséquence la visibilité de la revue, j'en suis persuadé, ne sera que plus forte.

# Association between serum levels of 25-Hydroxy-vitamin D, parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy: a cohort study

Association entre les taux circulants de la 25-hydroxy-vitamine D, la parathormone et l'hypertrophie ventriculaire gauche : une étude cohorte

S. Bennouar, A. Bachir Cherif 1, S. Abdi 1

University Blida 1. Faculty of medicine.

## RÉSUMÉ

**Introduction/Objectifs :** Par leurs effets directs et indirects sur les cardiomyocytes et sur les cellules musculaires lisses vasculaires, la vitamine D et la parathormone (PTH) peuvent influencer le risque cardiovasculaire. Cette étude a été effectuée dans l'objectif d'analyser l'association longitudinale entre les niveaux circulants de la 25-Hydroxy-vitamine D (25OHD) et de la PTH sur l'incidence de l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) dans la population générale, et de vérifier l'indépendance de cette association possible par rapport aux facteurs de risque cardiovasculaires majeurs traditionnels.

**Méthodes :** Il s'agit d'une étude cohorte, incluant 1798 sujets adultes de deux sexes, suivis pendant une période de 4ans. La 25OHD et la PTH ont été mesurés, en plus d'un bilan biologique cardio-métabolique. L'HVG a été diagnostiquée par échocardiographie. La courbe de Kaplan Meier a été utilisée pour comparer l'incidence cumulée brute de l'HVG en fonction des strates de la vitamine D. La régression proportionnelle de Cox multivariée a été utilisée pour calculer les risques relatifs de la 25OH D et de la PTH pour l'HVG. La courbe ROC a été utilisée pour définir les valeurs seuils de ces deux paramètres.

**Résultats :** La carence sévère en vitamine D était présente chez 52.1% de la population totale, à la fin du suivi, 130 cas d'HVG ont été diagnostiqués. La PTH (RR=1.025 [1.006-1.04]) et la 25OHD (RR=0.96 [0.93-0.98]) étaient significativement associées au risque d'HVG ( $p<0.01$ ). Cette association n'a pas été affectée par l'ajustement multiple aux différents facteurs de confusion cardio-métabolique. La courbe de Kaplan Meier montre que l'incidence cumulée brute de l'HVG est significativement plus élevée chez les sujets ayant une carence sévère en vitamine D ( $p\text{LogRank}<0,0001$ ). En utilisant la courbe ROC, le cut-off défini pour la 25OHD était égal à 11.3ng/ml, les taux au-dessous de cette valeur, avaient une sensibilité de 78% et une spécificité de 43.3% pour la prédiction du risque d'HVG. Pour la PTH, le cut-off défini était de 32.9pg/ml, les taux au-dessus de ce seuil avaient une sensibilité de 68.2% et une spécificité de 52.7% dans la prédiction du risque d'HVG.

**Conclusion :** Dans notre étude, une association longitudinale a été mise en évidence entre les taux bas de la vitamine D, les taux élevés de la PTH et le développement d'une HVG. Des essais cliniques randomisés sont donc justifiés pour pouvoir conclure sur l'effet cardio-protecteur de la vitamine D.

**Mots clés :** Vitamine D, 25OHD, parathormone, hypertrophie ventriculaire gauche, Risque cardiovasculaire.

## ABSTRACT

**Introduction/Objectives:** By their direct and indirect effects on cardio-myocytes and vascular smooth muscle cells, vitamin D and parathyroid hormone (PTH) can impact the cardiovascular risk. This study was performed to investigate the long-term association between circulating levels of 25-Hydroxy-vitamin D (25OHD) and PTH on the incidence of left ventricular hypertrophy (LVH) in the general population, and to ascertain the independence of this potential association from traditional major cardiovascular risk factors.

**Methods:** This cohort study included 1,798 adult subjects of both genders, followed up over a 4-year period. 25OHD and PTH were measured, in addition to a cardio-metabolic laboratory assessment. LVH was diagnosed by echocardiography. The Kaplan Meier curve was used to compare the cumulative incidence of LVH according to vitamin D strata. Multivariate Cox proportional regression was used to calculate the relative risks of 25OH D and PTH for LVH. The ROC curve was used to define threshold values for these two parameters.

**Results:** Severe vitamin D deficiency was reported in 52.1% of the total population, and 130 cases of LVH were diagnosed at the end of follow-up. PTH (RR=1.025 [1.006-1.04]) and 25OHD (RR=0.96 [0.93-0.98]) were significantly associated with the risk of LVH ( $p<0.01$ ). This association was not affected by

multiple adjustments for various cardio-metabolic confounders. The Kaplan Meier curve shows that the cumulative crude incidence of LVH is significantly higher in subjects with severe vitamin D deficiency ( $p\text{LogRank}<0.0001$ ). Using the ROC curve, the defined cut-off for 25OHD was 11.3ng/ml, with values less than this having a sensitivity of 78% and a specificity of 43.3% for predicting the LVH risk. For PTH, the defined cut-off was 32.9pg/ml, and levels above this threshold had a sensitivity of 68.2% and a specificity of 52.7% in predicting the likelihood of LVH.

**Conclusion:** In our study, a longitudinal association was evidenced between low vitamin D levels, high PTH levels and the occurrence of LVH. Randomized clinical trials are therefore warranted to conclude on the cardio-protective effect of vitamin D.

**Keywords:** Vitamin D, 25OHD, parathyroid hormone, left ventricular hypertrophy, Cardiovascular risk.

## 1- INTRODUCTION

Over the last decades, the number of published studies investigating the association between vitamin D and cardio-metabolic pathologies has considerably increased. Several experimental and observational studies provide convincing evidence that vitamin D deficiency, and the subsequent secondary hyperparathyroidism, could be considered as independent cardiovascular risk factors (1-4).

Early hypotheses regarding the involvement of vitamin D in the pathogenesis and prognosis of major cardiovascular complications arose from the observation of the heterogeneous geographical distribution of ischemic heart disease mortality; indeed, in the early 1990s, authors reported that cardiovascular mortality rates tend to follow a latitude scale, with the highest incidence recorded in the most remote areas from the equator. British authors also reported that cardiovascular mortality rates were inversely related to the amount of sunshine (5,6).

The first studies which investigated the association between vitamin D levels and cardiovascular events were cross-sectional, providing the initial reports of a higher prevalence of cardiovascular disease in vitamin D-deficient subjects. However, due to their cross-sectional design, no causal effect could yet be established. For example, in a study exploring data from the large-scale North American "NHANES" survey carried out between 1988 and 1994, the authors reported that vitamin D deficiency was significantly linked to a higher prevalence of angina, acute coronary syndrome (ACS) and heart failure (HF) (5). Similarly, analysis of data from the renowned Framingham Offspring cohort study showed that low vitamin D levels were independently associated with a higher prevalence of myocardial infarction (MI), HF and stroke (7). Moreover, several meta-analyses support the relevance of this association (8,9).

The pathophysiological pathways linking vitamin D deficiency to cardiovascular events have been elucidated by experimental research, particularly in animal models. Overall, vitamin D could affect cardiovascular risk through both direct and indirect mechanisms. Direct mechanisms are mainly attributable to the direct anti-hypertrophic and anti-atherosclerotic actions of vitamin D on cardio-myocytes and vascular smooth muscle cells (10,11). While indirect mechanisms are likely to involve the positive effects of vitamin D on traditional cardio-metabolic risk factors, such as insulin resistance, type 2 diabetes mellitus (T2DM), arterial hypertension, obesity, dyslipidemia and metabolic syndrome (MS) (12-14).

Left ventricular hypertrophy (LVH) is recognized as an independent predictor of acute cardiovascular complications, heart failure and cardiac mortality. Among the traditional cardiovascular risk factors, T2DM, hypertension and chronic kidney disease (CKD) are the major determinants of early changes in

left ventricular structure and function, in particular increased left ventricular mass index and diastolic dysfunction<sup>(1)</sup>.

Recently, vitamin D deficiency and secondary elevation of PTH have emerged as direct risk factors for LVH. Indeed, the widespread expression of the specific vitamin D receptor (VDR) and the enzyme that triggers its activation (1  $\alpha$ -hydroxylase), in cardiomyocytes, smooth muscle cells and vascular endothelium, has revealed the autocrine and paracrine actions of calcitriol; the active form of vitamin D<sup>(15-17)</sup>.

In light of these insights, this study was carried out with the primary objective of analyzing the longitudinal association between circulating levels of vitamin D and PTH on the occurrence of LVH in the general population, and to verify the independence of this potential association with respect to traditional major cardiovascular risk factors.

## 2- METHODS

**2-1- Study design:** This is a cohort, longitudinal, prospective study with dynamic recruitment. The enrolled subjects were followed for four years: from January 2017 to January 2021. The study was carried out in the emergency unit of the central laboratory, and in the internal medicine consultation ward of Frantz-Fanon Hospital, Blida University-Hospital.

**2-2- Study population:** The study subjects were of both genders, aged 18 and over. Non-inclusion criteria were: therapeutic vitamin D supplementation during the three months prior to the study entry, personal history of major cardiovascular events: MI, stroke, acute and chronic HF, chronic end-stage renal disease, defined as an estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, pregnancy and malignant disease. Exclusion criteria were subjects who deceased from non-cardiovascular causes, and subjects who were lost to follow-up. All study subjects were volunteers, and their prior consent was obtained.

**2-3- Data collection:** The parameters that were documented in this study were those tightly linked to cardiovascular risk. A data sheet was used to collect demographic characteristics and personal and family clinical history. Systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressures were measured after ten minutes of rest, using a validated electronic blood pressure meter; three measurements were taken, with the mean of the last two recorded. Hypertension was defined by SBP and/or DBP values  $\geq 140/90$  mmHg. Pulse pressure (PP) was calculated using the formula  $PP = PAS - PAD$ . Weight and height were measured and used to calculate body mass index (BMI):  $BMI = \text{Weight (Kg)} / \text{Height}^2$  (m). Waist circumference (WC) was also measured, and its values were used to define android obesity and metabolic syndrome (MS). SM was defined according to the criteria of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII). Type-2 diabetes was defined according to the American Diabetes Association (ADA) guidelines by fasting blood glucose (FBG)  $\geq 1.26$  g/l, confirmed on two different samples, or by an  $HbA1c \geq 6.5\%$ . Smoking status was ascertained by self-report, and patients were classified as smokers, non-smokers and abstainers. The level of daily physical activity was investigated; subjects were categorized as sedentary if physical activity did not exceed 30 min/day.

**2-4- Laboratory measurements:** Serum vitamin D status was defined by the measurement of the total 25OHD fraction using a competitive enzyme-linked fluoro-immunoassay. The sampling season was noted. Parathyroid hormone (PTH) was determined using a third-generation technique that measures the mature form of the hormone (PTH-1-84). The assay was a Fluoro-immuno-enzymatic technique. Vitamin D status was defined using the consensus cut-offs proposed by "the Endocrine Society- Clinical Practice Guidelines (ES-CPG)": Optimal level  $\geq 30$  ng/ml, Insufficiency: 20-29 ng/ml, Deficiency: 10-10 ng/ml, Severe deficiency < 10 ng/ml<sup>(18)</sup>.

FBG, triglycerides (TG), total cholesterol (TC), and HDLc were measured by a colorimetric enzymatic method. Low-density lipoprotein cholesterol (LDLc) was calculated using the Friedwald formula. Serum creatinine (SCR) was determined by an enzymatic method, and the values were used to estimate glomerular filtration rate (eGFR) by the CKD-epi formula. Two inflammatory parameters were measured: hypersensitive C-reactive protein, determined by an immuno-turbidimetric technique, and the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR). Hemoglobin was also assessed. All biochemical assays were performed after a period of 08 to 12 hours of incubation.

**2-5- Patient follow-up and outcome criteria:** All participants were followed up regularly, over a four-year period. The mean follow-up period was 44.0  $\pm$  9.6 months. The endpoint was the development of LVH during follow-up. LVH was diagnosed by echocardiography, which showed thickening of the left ventricle. Diagnosis was made by public and private cardiologists and internists, blinded to biological data and study objectives.

**2-6- Statistical analysis:** Statistical analysis was performed using SPSS software version 25.0. The Shapiro-Wilk test was used to check the normality of the continuous variable distribution. Continuous variables are presented as

Means  $\pm$  Standard Deviations or Medians  $\pm$  Interquartile, and are compared by Student's t-test or Mann-Whitney U-test, as appropriate. Categorical variables are described as counts and percentages, and are compared using Pearson's X2 test. The association between 25OHD, PTH and LVH was analyzed longitudinally, using Cox proportional regression to calculate the relative risk of each parameter. Variables included in the adjustment models were those whose association with LVH was significant in the crude bi-variate model, as well as those known as cardiovascular risk factors. The crude cumulative incidence of LVH was compared between 25OHD a stratum using the Kaplan-Mailler curve, the comparison was performed using the Log-Rank test.

To determine the optimal value of 25OHD and PTH and their predictive performance for the occurrence of LVH, the receiver operating characteristic (ROC) curve was used. The area under the curve (AUC) was calculated, and the Youden index was used to define threshold values for 25OHD and PTH, with an estimate of sensitivity (Se) and specificity (Sp). For all tests used, a p < 0.05 was considered significant.

## 3- RESULTS

### 3-1- Vitamin D and PTH status in the study population:

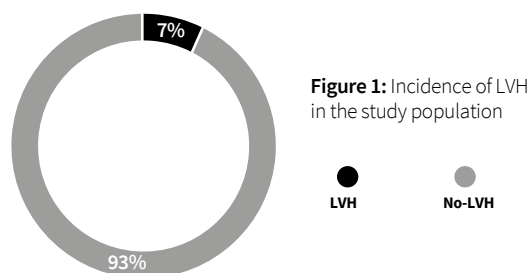
**Tableau 1 :** Shows the 25OHD and PTH status in the total study population

	N	%
<b>25OHD Status:</b>		
>30ng/ml	97	5.4
[20-29]ng/ml	164	9.1
[10-19]ng/ml	600	33.4
<10ng/ml	937	52.1
<b>Mean Values :</b>		
25OHD (ng/ml)	12.4 $\pm$ 9.5	
PTH (pg/ml)	36.1 $\pm$ 0.82	

In the total population, the mean 25OHD level was 12.4  $\pm$  9.5 ng/ml, and the mean PTH level was 36.1  $\pm$  0.82 pg/ml. According to the cut-off values proposed by the Endocrine Society-Clinical Practice Guidelines (ES-CPG), only 97 of the included subjects (i.e. a percentage of 5.4%) had a sufficient level of 25OHD (>30 ng/ml). The prevalence of vitamin D insufficiency was 9.1%, that of vitamin D deficiency 33.4%, and that of severe deficiency, defined as <10 ng/ml, 52.1%.

### 3-2- Incidence of LVH in the study population:

During the follow-up period, 130 subjects (7.2%) had developed LVH, diagnosed by echocardiographic criteria (Figure 1).



**Figure 1:** Incidence of LVH in the study population

### 3-3- Association between 25OHD, PTH and incidence of LVH:

A significant difference was found between subjects with and without LVH,

**Tableau 2 :** Shows a comparison of 25OHD and PTH status between subjects with and without LVH.

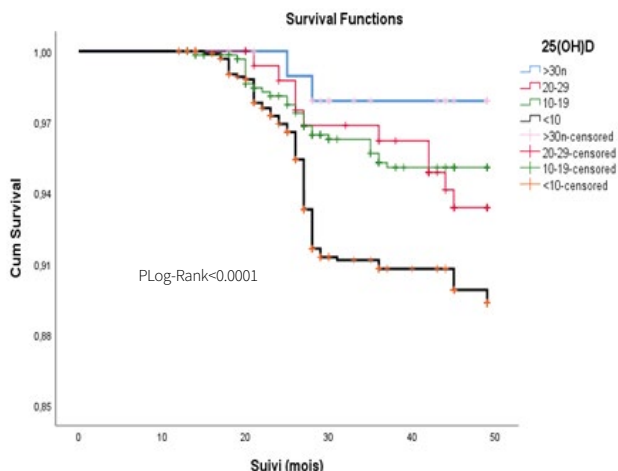
	No-LVH n= 1668 (92.8%)	LVH n= 130 (7.2%)	P
25OHD (ng/ml) $\diamond$	12.5 $\pm$ 9.4	10.0 $\pm$ 5.7	<0.0001
PTH (pg/ml) $\diamond$	34.2 $\pm$ 9.8	36.6 $\pm$ 6.7	0.001
<b>25OHD Status <math>\blacklozenge</math></b>			
>30ng/ml	95 (5.7)	02 (1.5)	<0.0001
[20-29]ng/ml	154 (9.2)	10 (7.7)	
[10-19]ng/ml	573 (34.4)	27 (20.8)	
<10ng/ml	846 (50.7)	91 (70.0)	

$\diamond$ : Student's t test-independent samples.  $\blacklozenge$ : Pearson's  $\chi^2$  test for trend.

both for mean 25OHD and PTH levels, as well as for vitamin D status. Indeed, subjects who had developed LVH had significantly lower 25OHD values, and higher PTH values. These subjects also had a significantly higher prevalence of severe vitamin D deficiency (70.0% Vs. 50.7%).

**3-4- Analysis of the crude cumulative LVH incidence according to vitamin D status: Kaplan-Meier curve:**

A comparison of the probability of crude cumulative LVH incidence according to vitamin D strata was performed using the Kaplan-Meier approach. The curves are shown in figure 2.



**Figure 2:** Kaplan-Meier curve for crude cumulative LVH incidence by 25OHD strata.

The comparison between categories was carried out using the Log-Rank test. A significant difference was found in particular for the curve of severe vitamin D deficiency (in black); the significant divergence of this curve from the 20th month of follow-up, indicates a significantly higher probability of crude cumulative incidence of LVH than those of the other groups ( $p_{\text{Log-Rank}} < 0.0001$ ).

**3-5- Identification of LVH risk factors in the study population:**

A crude Cox proportional regression model was used to identify factors that are significantly associated with a higher risk of LVH. The results are presented in Table 3.

The following findings were made:

- Vitamin D is significantly and inversely related to the occurrence of LVH; in the crude model, a single unit increase in 25OHD (1ng/ml) reduced the risk of LVH by 4%.
- PTH is significantly and positively associated with a higher risk of LVH; a one-unit increase in PTH (1pg/ml) is accompanied by a 2.5% increase in the risk of LVH.
- This crude model also identified factors that can predict the risk of LVH:
  - High blood pressure was the most significant risk factor for LVH, with a one-unit (1mmHg) increase in SBP, DBP and PP increasing the risk of LVH by 5.2%, 3.6% and 3.8% respectively.
  - T2DM increases the risk of LVH by a factor of 3.8. In addition, a 1g increase in plasma glucose increases the risk of LVH by a factor of 2.2.
  - MS increases the risk of LVH by a factor of 3.3.
  - Subjects with a family history of cardiovascular disease are 2.8 fold more likely to develop LVH.
  - Compared with women, men have a 58% higher risk of developing LVH..
  - Age is also a risk factor for LVH; one year added to age increases the risk of LVH by 7.7%.
  - A one-unit increase in BMI (1kg/m<sup>2</sup>) and WC (1cm) is associated with a 6.0% and 2.6% increase in the risk of LVH.
  - A 0.1g/l increase in HDL reduces the risk of LVH by 88%.
  - Active smoking increases the risk of LVH by 96%.
  - A sedentary lifestyle increases the risk of LVH by a factor of 2.4.
  - A one-unit increase in NLR increases the risk of LVH by 42%.
  - Renal markers were also significantly linked to the risk of LVH; a 1 unit increase in eGFR decreased the risk by 5%.
- However, the risk of LVH was not significantly related to TC, TG, hsCRP or hemoglobin levels.

**3-6- Verifying the independence of association between vitamin D status, PTH and risk of LVH:**

Multi-variate Cox proportional regression was used to ascertain the significance and the independence of the effect of vitamin D and PTH status on the incidence of LVH.

**Table 3:** Risk factors associated with the incidence of LVH and their crude relative risks (RR) derived by Cox proportional regression

	Crude RR	95%CI	p
25OHD (ng/ml)	0.96	[0.93-0.98]	0.002
PTH (pg/ml)	1.025	[1.006-1.04]	0.008
Men	1.58	[1.1-2.2]	0.01
Age (Years)	1.077	[1.06-1.09]	<0.0001
Family history	2.8	[1.9-3.9]	<0.0001
Hypertension n (%)	24.3	[12.3-47.9]	<0.0001
SBP (mmHg)	1.052	[1.04-1.06]	<0.0001
DBP (mmHg)	1.036	[1.03-1.04]	<0.0001
PP (mmHg)	1.038	[1.03-1.04]	<0.0001
T2DM n (%)	3.8	[2.7-5.4]	<0.0001
FBG (g/l)	2.2	[1.7-2.7]	<0.0001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1.06	[1.02-1.09]	<0.0001
WC (cm)	1.026	[1.01-1.04]	0.001
CT (g/l)	1.05	[0.9-1.2]	0.4
TG (g/l)	1.14	[0.9-1.4]	0.21
HDL (g/l)	0.12	[0.02-0.85]	0.034
MS n (%)	3.3	[2.3-4.7]	<0.0001
eGFR (ml/mn/1.73m <sup>2</sup> )	0.95	[0.94-0.96]	<0.001
Smoking n (%)	1.96	[1.1-3.2]	0.01
Sedentary life n (%)	2.4	[1.3-4.2]	0.004
hsCRP (mg/l)	0.92	[0.7-1.1]	0.37
NLR	1.42	[1.1-1.8]	0.002
Hemoglobin (g/dl)	0.93	[0.8-1.07]	0.36

RR: relative risk, 95%CI: 95% confidence interval.

Vitamin D and PTH were introduced only as continuous variables, indeed, the relatively low incident LVH rates in the reference category (>30ng/ml), could lead to an excess in the relative risk of the other categories. Two models, progressively adjusted for confounding factors, were run:

- Model 1: adjusted for demographic factors (age and gender), and sampling season.
  - Model 2: adjusted for model 1, anthropometric indicators (BMI and WC) and bio-clinical factors (family history of cardiovascular disease, hypertension, T2DM, MS, eGFR, NLR, HDL), smoking and sedentary lifestyle.
- Results of the Cox regression are presented in Table 4.

**Table 4:** Adjusted relative risk of vitamin D and PTH levels for the incidence of LVH, derived from multivariate Cox proportional regression:

	Adjusted RR	95%CI	p
<b>Model 1</b>			
25OHD (ng/ml)	0.95	[0.92-0.98]	0.005
PTH (pg/ml)	1.021	[1.000-1.042]	0.047
<b>Model 2</b>			
25OHD (ng/ml)	0.96	[0.93-0.99]	0.04
PTH (pg/ml)	1.025	[1.009-1.05]	0.01

In both models, vitamin D was significantly and inversely associated with a higher risk of LVH, independently of all the confounding factors included in the multiple adjustment. In the fully adjusted model, an increase of one unit in 25OHD (1ng/ml) reduced the risk of LVH incidence by 4%. Conversely, PTH was positively and significantly associated with the risk of LVH; in the fully adjusted model, a one-unit increase in PTH (1pg/ml) was responsible for a 0.25% increase in the risk of developing LVH, independently of all the included confounding factors.

**3-7- Determining the 25OHD and PTH cut-off for predicting the risk of LVH incidence:**

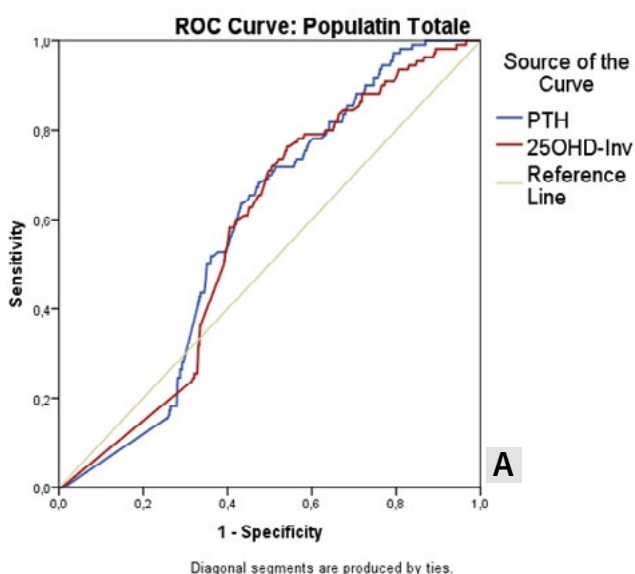
The ROC curve was used to determine the threshold values of 25OHD and PTH significantly associated with a higher risk of LVH. The predictive performance of these two parameters was analyzed in the total population, then in the population stratified according to age of cardiovascular risk; 50 years for men and 60 years for women.

Given the inverse relationship between 25OHD and LVH, this parameter was introduced as the inverse (1/25OHD). The ROC curves are shown in figure 3 (a-c), the cut-offs and their predictive capacities are presented in table 5.

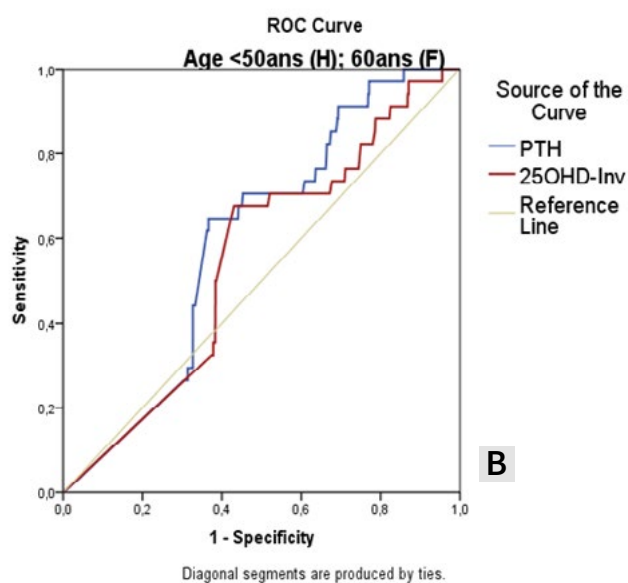
**Table 5:** Cut-off and performance of 25OHD (ng/ml) and PTH (pg/ml) in predicting the incidence of LVH:

	AUC	95%CI	p	Cut-Off	Se (%)	Sp (%)	YI
<b>Total Population</b>							
25OHD	0.57	[0.53-0.62]	0.009	11.3	78.2	43.3	0.21
PTH	0.58	[0.54-0.62]	0.004	32.9	68.2	52.7	0.21
<b>Age classes</b>							
<b>&lt;50years (Men), &lt;60years (Women)</b>							
25OHD	0.55	[0.46-0.64]	0.31	-	-	-	-
PTH	0.59	[0.50-0.67]	0.05	-	-	-	-
<b>≥50years (Men), ≥60years (Women)</b>							
25OHD	0.64	[0.58-0.69]	<0.0001	10.9	78.9	52.9	0.32
PTH	0.61	[0.55-0.67]	0.001	32.9	67.1	59.2	0.26

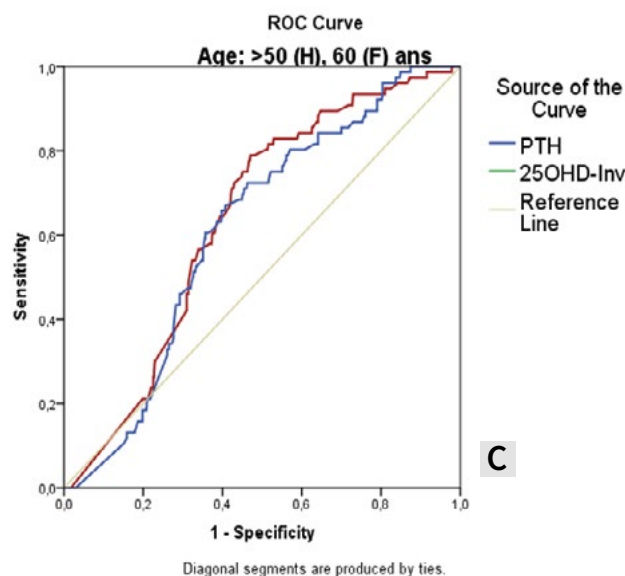
AUC: Area under the curve, YI: Youden Index, Se: sensitivity, Sp: specificity.



**A**



**B**



**C**

**Figure 3:** ROC curves for 25OHD (ng/ml) and PTH (pg/ml) in predicting the incidence of LVH in the total population (Fig.3.a), in subjects <50y (men) and <60y (women) (Fig.3.b), and in subjects ≥50y (men) and ≥60y (women) (Fig.3.c).

In the total population, the AUCs of 25OHD and PTH were significant. The cut-off point for 25OHD was 11.3ng/ml, with levels below this value having a sensitivity of 78% and a specificity of 43.3% for predicting the risk of LVH. For PTH, the defined cut-off was 32.9pg/ml, and levels above this threshold had a sensitivity of 68.2% and a specificity of 52.7% in predicting the risk of LVH. When stratified by age of cardiovascular risk, the predictive power of these two parameters lost their significance in men under 50 and women under 60. The risk attributed to lower vitamin D and higher PTH on the incidence of LVH was more pronounced in men and women over 50 and 60 respectively.

## DISCUSSION

In our study, a significant and independent longitudinal association was found between circulating levels of 25OHD, PTH and the incidence of LVH. Indeed, the results of the multi-variate analysis, adjusted for traditional risk factors, show that a 1ng/ml increase in 25OHD was accompanied by a 4% independent reduction in the risk of LVH, and that a 1pg/ml increase in PTH increased this risk by 0.25%.

Our results are in line with most epidemiological studies, both cohort and case-control, having prospectively analyzed the association between baseline vitamin D and PTH levels and the incidence of cardiovascular events. In a North American study including 41,497 subjects representative of the general population followed for a period of 9 years, the authors found that severe vitamin D deficiency, defined at a threshold of 15ng/ml, was independently associated with a 45% increase in the risk of ACS, a 78% increase in the risk of stroke, and a 2-fold increase in the risk of LVH and HF<sup>(19)</sup>. In another Chinese case-control study, involving 271 subjects aged over 65, the authors had reported a negative correlation between vitamin D levels and left ventricular mass index; an indicator of LVH, and pulse wave velocity; an indicator of arterial stiffness. The latter two parameters also had a positive correlation with PTH levels<sup>(20)</sup>. In another North American case-control study nested within a cohort study, the authors found that subjects with 25OHD levels <20ng/ml had a 85% higher risk of a cardiovascular event, compared to subjects with 25OHD levels >30ng/ml<sup>(21)</sup>. A further study, including 1127 subjects, focused on the long-term effect of more than 30 years' follow-up on the magnitude of the association between baseline vitamin D levels and the incidence of cardiovascular events, and also examined the effect of follow-up duration on this association. The authors reported, after 17 years of follow-up, that subjects with the lowest levels of vitamin D had 29% greater cardiovascular risk, 3.3 times greater risk of stroke, and 96% greater risk of cardiovascular mortality<sup>(22)</sup>.

Several pathophysiological mechanisms explain the direct involvement of vitamin D deficiency in modifying cardiac cell structure and function. For instance, calcitriol has been shown to directly suppress the renin-encoding gene responsible for the proliferation and growth of vascular smooth muscle cells and cardiomyocytes<sup>(10,16)</sup>. Similarly, in animal models, the lack of VDR has been found to enhance stimulation of the renin-angiotensin system, leading to hypertension and, more specifically, LVH. Furthermore, calcitriol has been shown to inhibit natriuretic peptide secretion in ventricular myocytes. For the record, the natriuretic peptide gene is overexpressed in the case of myocardial hypertrophy<sup>(10,16)</sup>.

Several interventional studies have been conducted to assess the effect of vitamin D supplementation on cardio-protection and cardiovascular risk reduction, although the results are not yet conclusive. The highly heterogeneous findings encountered can be attributed to the heterogeneity of the study protocols, the included population, the initial cardiovascular risk, the prescribed doses of vitamin D, the duration of follow-up, and the effects sought. Overall, most interventional studies failed to report any possible beneficial effect. For example, a double-blind clinical trial analyzing the effect of calcitriol supplementation versus placebo reported no improvement in ventricular mass index or other biomarkers of cardio-renal risk in patients with T2DM, mild LVH and stable CKD (4). A meta-analysis, including 51 randomized double-blind clinical trials, found no beneficial effect of vitamin D supplementation on the risk of MI, stroke and cardiovascular mortality (23). Another, larger meta-analysis, including 45 randomized, double-blind, clinical trials with over 83290 participants, 41669 of whom had received vitamin D, and 41622 of whom had received a placebo, in this analysis, the authors reported no beneficial effect of vitamin D supplementation on the risk of stroke incidence, MI and cardiovascular mortality (24).

In this study, although the strength of the analysis lies in its prospective and longitudinal design, sample size and adjustment for most of the known confounding factors, using robust and effective statistical tests, some limitations should nonetheless be mentioned, most notably the lack of measurement of certain emerging cardiovascular risk markers, particularly those linked to inflammatory conditions and oxidative stress (oxidized LDL, homocysteine, myeloperoxidase...) and the lack of assessment of sub-clinical markers of atherosclerosis pathology.

## CONCLUSION

In our study, a longitudinal association was demonstrated between low vitamin D levels, high PTH levels and the occurrence of LVH. In scientific research, differentiating a causal effect from the effect of a simple statistical association is the major challenge of epidemiological studies, including those with a prospective, longitudinal design. Our study, being observational in nature, does not escape this constraint, despite its sample size and statistical power. Large-scale interventional studies, such as randomized, placebo-controlled clinical trials, with sufficient follow-up duration, are essential to be able to conclude on the cardio-protective effect of vitamin D.

## DECLARATIONS

**Conflict of interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financial source:** This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

**Acknowledgements:** We wholeheartedly thank all patients and subjects for their generous participation in the present work.

## REFERENCES:

1. Gnudi L, Fountoulakis N, Panagiotou A, Corcillo A, Maltese G, Rife MF, et al. 1- Effect of active vitamin-D on left ventricular mass index: Results of a randomized controlled trial in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Am Heart J*. juill 2023;261:1-9.
2. Aceña Á, Pello AM, Carda R, Lorenzo Ó, Gonzalez-Casas ML, Blanco-Colio LM, et al. 2- Parathormone levels are independently associated with the presence of left ventricular hypertrophy in patients with coronary artery disease. *J Nutr Health Aging*. juin 2016;20(6):659-64.
3. Hyeon J, Kim S, Ye BM, Kim SR, Lee DW, Lee SB, et al. 3- Association of 1,25 dihydroxyvitamin D with left ventricular hypertrophy and left ventricular diastolic dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Remuzzi G, éditeur. PLOS ONE*. 9 mai 2024;19(5):e0302849.
4. Bennouar S, Cherif AB, Kessira A, Bennouar DE, Abdi S. Association and interaction between vitamin D level and metabolic syndrome for non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes Metab Disord*. déc 2021;20(2):1309-17.
5. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. 8l- Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease. *Circulation*. 29 janv 2008;117(4):503-11.
6. Dudenkov DV, Mara KC, Maxson JA, Thacher TD. 10l- Serum 25-hydroxyvitamin D values and risk of incident cardiovascular disease: A population-based retrospective cohort study. *J Steroid Biochem Mol Biol*. oct 2021;213:105953.
7. Aljefree N, Lee P, Alsaqqaf J, Ahmed F. 25l- Association between Vitamin D Status and Coronary Heart Disease among Adults in Saudi Arabia: A Case-Control Study. *Healthcare*. 17 oct 2016;4(4):77.
8. Grübler MR, März W, Pilz S, Grammer TB, Trummer C, Müllner C, et al. 27l- Vitamin-D concentrations, cardiovascular risk and events - a review of epidemiological evidence. *Rev Endocr Metab Disord*. juin 2017;18(2):259-72.
9. Milazzo V, De Metrio M, Cosentino N, Marenzi G, Tremoli E. 29l- Vitamin D and acute myocardial infarction. *World J Cardiol*. 2017;9(1):14.
10. Cormier C, Courbebaisse M. 15f- Influence de la vitamine D sur le risque cardiovasculaire. *Presse Médicale*. oct 2013;42(10):1364-70.
11. Muscogiuri G, Annweiler C, Duval G, Karras S, Tirabassi G, Salvio G, et al. 19f- Vitamin D and cardiovascular disease: From atherosclerosis to myocardial infarction and stroke. *Int J Cardiol*. mars 2017;230:577-84.
12. Cheng TYD, Millen AE, Wactawski-Wende J, Beresford SAA, LaCroix AZ, Zheng Y, et al. 12a- Vitamin D Intake Determines Vitamin D Status of Postmenopausal Women, Particularly Those with Limited Sun Exposure. *J Nutr*. mai 2014;144(5):681-9.
13. Nakashima A, Yokoyama K, Yokoo T, Urashima M. 23c- Role of vitamin D in diabetes mellitus and chronic kidney disease. *World J Diabetes*. 2016;7(5):89.
14. Chen S, Sun Y, Agrawal DK. 23d- Vitamin D deficiency and essential hypertension. *J Am Soc Hypertens*. nov 2015;9(11):885-901.
15. Lopez AG, Kerlan V, Desailoud R. 9f- Non-classical effects of vitamin D: Non-bone effects of vitamin D. *Ann Endocrinol*. févr 2021;82(1):43-51.
16. Cormier C, Courbebaisse M, Maury E, Thervet E, Souberbielle JC. 17f- Influence de la vitamine D sur le risque cardiovasculaire. *J Mal Vasc*. juill 2010;35(4):235-41.
17. Cianferotti L, Bertoldo F, Bischoff-Ferrari HA, Bruyere O, Cooper C, Cutolo M, et al. 18f- Vitamin D supplementation in the prevention and management of major chronic diseases not related to mineral homeostasis in adults: research for evidence and a scientific statement from the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO). *Endocrine*. mai 2017;56(2):245-61.
18. Bennouar S, Bachir Cherif A, Makrelouf M, Ait Abdelkader B, Taleb A, Abdi S. Reconsidering vitamin D optimal values based on parathyroid hormone levels in a North Algerian cohort: stratification by gender and season. *Arch Osteoporos*. déc 2022;17(1):100.
19. Anderson JL, May HT, Horne BD, Bair TL, Hall NL, Carlquist JF, et al. 1l- Relation of Vitamin D Deficiency to Cardiovascular Risk Factors, Disease Status, and Incident Events in a General Healthcare Population. *Am J Cardiol*. oct 2010;106(7):963-8.
20. Chang J, Ye XG, Hou YP, Wu JL, Li SL, Sun QM. 40l- Vitamin D Level is Associated with Increased Left Ventricular Mass and Arterial Stiffness in Older Patients with Impaired Renal Function. *Med Sci Monit*. 22 déc 2015;21:3993-9.
21. Judd SE, Morgan CJ, Panwar B, Howard VJ, Wadley VG, Jenny NS, et al. 41l- Vitamin D deficiency and incident stroke risk in community-living black and white adults. *Int J Stroke*. janv 2016;11(1):93-102.
22. Judd SE, Morgan CJ, Panwar B, Howard VJ, Wadley VG, Jenny NS, et al. 13l- Vitamin D deficiency and incident stroke risk in community-living black and white adults. *Int J Stroke*. janv 2016;11(1):93-102.
23. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, Fatourechi MM, Alkatib AA, Almandoz JP, et al. 3l- Vitamin D and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 juill 2011;96(7):1931-42.
24. Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y, Barbarawi O, Dhillon H, Swaid B, et al. 14l- Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Disease Risks in More Than 83 000 Individuals in 21 Randomized Clinical Trials: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 1 août 2019;4(8):765.

# Results and limits of multifocal osteonecrosis treatment

## Résultats et limite du traitement des ostéonécroses multifocales

K. Allache, MA. Benzemrane, Hamzaoui

### ABSTRACT

**Introduction :** Multifocal osteonecrosis represents epiphyseal bone necrosis of more than three anatomical sites, some areas of necrosis are discovered late, which complicates management.

**Objective:** to know the results of conservative treatment of multifocal osteonecrosis

**Material and method :** By exploiting a series of patients with ONFH (osteonecrosis of the femoral head), we are able to distinguish multifocal necrosis with a clinical and radiological follow-up of at least two years with treatment by simple decompression drilling for ONFH and under a functional treatment by weight-bearing for the other sites of osteonecrosis except the femoral head.

Our series of 57 patients all with ONFH; including 4 patients with 3 or more different necrosis sites.

**Results :** Seven percent is the rate of multiple osteonecrosis in our series.

The three patients present the multifocal necroses of different seats of the hip, the femoral condyle, the upper radial epiphysis of the elbow and the shoulder in different ways.

Three cases of osteonecrosis are complicated by osteoarthritic degradation and required prosthetic replacement (two shoulders and one hip) which represents a rate of 50% worsening for a percentage of 33.96% for hip necrosis.

**Discussion :** Our figures are close to those of the literature concerning multiple osteonecrosis, it varies from 3% (LaPorte 1998) to 5.2% (Wei Sun 2016) with a rate of 7.7% at the pre-collapse stage.

Offloading seems to be more effective for the lower limb where the weight of the body is lightened, on the other hand for the upper limb there is no offloading and the epiphyses at this level are exposed to more pressure which has as an effect of accelerating the process of necrosis.

**Conclusion :** Multiple osteonecroses are a rare pathological entity whose diagnosis is often late and the management remains uncodified today.

**Key words:** multifocal osteonecrosis, non-surgical treatment, osteoarthritis.

### RÉSUMÉ

**Introduction :** Les ostéonécroses multifocales représentent les nécroses osseuses épiphysaires de plus de trois sites anatomiques, certains foyers de nécrose sont découverts tardivement ce qui complique la prise en charge.

**Objectif :** connaître les résultats du traitement conservateur des ostéonécroses multifocales

**Matériel et méthode :** En exploitant une série de malades atteints d'ONTF (ostéonécrose de la tête fémorale), nous arrivons à distinguer les nécroses multifocales avec un suivi clinique et radiologique de deux ans au minimum avec un traitement par forage simple de décompression pour les ONTF et sous un traitement fonctionnel par mise en décharge pour les autres sites d'ostéonécroses hors la tête fémorale.

Notre série de 57 patients tous atteints d'ONTF ; dont 4 patients ont 3 sites ou plus de nécroses différents.

**Résultats :** Sept pour cent est le taux des ostéonécroses multiples dans notre série.

Les trois patients présentent les nécroses multifocales de différents sièges de la hanche, du condyle fémorale, de l'épiphyse radiale supérieure du coude et de l'épaule de façon différente

Trois cas d'ostéonécrose sont compliqués de dégradation arthrosique et ont nécessité un remplacement prothétique (deux épaules et une hanche) ce qui représente un taux de 50 % d'aggravation pour un pourcentage de 33.96 % pour les nécroses de la hanche.

**Discussion :** Nos chiffres sont proches de ceux la littérature concernant l'ostéonécrose multiple, il varie de 3% (LaPorte 1998) à 5.2% (Wei Sun 2016) avec un taux de 7.7% au stade pré-effondrement.

La mise en décharge semble efficace mieux pour le membre inférieur ou le poids du corps est allégé, par contre pour le membre supérieur il n'y a pas de mise en décharge et les épiphyses à ce niveau sont exposées à plus de pression ce qui a pour effet d'accélérer le processus de nécrose.

**Conclusion :** Les ostéonécroses multiples sont une entité pathologique rare dont le diagnostic est souvent tardif et la prise en charge demeure non codifiée de nos jours.

**Mots-clés :** ostéonécrose multifocale, traitement non-chirurgical, arthrose.

### INTRODUCTION :

Les ostéonécroses multifocales représentent les nécroses osseuses épiphysaires de plus de trois sites anatomiques, certains foyers de nécrose sont découverts tardivement ce qui complique la prise en charge<sup>[1]</sup>.

L'ostéonécrose multifocale est estimée à 10-20 mille cas par an aux États-Unis<sup>[2]</sup>.

Il s'agit d'une affection clinique rare, que l'on retrouve chez environ 3 % des patients atteints d'ostéonécrose<sup>[1] [3]</sup>

La nécrose de la hanche est la plus commune dans les ostéonécroses multifocales suivie par le genou, l'épaule, la cheville, le coude et le poignet<sup>[1]</sup>

La bilatéralité lors des ostéonécroses multifocales touche communément la hanche dans 98 %, le genou dans 87 % et 83 % pour l'épaule<sup>[1]</sup>

Le taux exact des ONMF est sous-estimé, car la plupart des lésions sont asymptomatiques. En plus, ils sont vus par plusieurs spécialistes.<sup>[1]</sup>

### MATÉRIEL ET MÉTHODE :

Notre étude est rétrospective et prospective dans le temps comportant 57 patients tous atteints d'une nécrose de la tête fémorale dont 4 patients avec au moins 3 sites de nécroses différents donc 4 cas d'ostéonécroses multifocales.

Le traitement fonctionnel par mise en décharge été appliqué à tous les patients ajouté un forage de décompression simple pour les hanches nécrosées.

Conformément à ce qui se passe dans la littérature les autres sites de nécrose été respecté, car soit asymptomatique ou découverte à un stade très précoce.

Le forage de décompression de la tête fémorale, consiste à réaliser au moyen d'une mèche de 7 cm un trou à partir de la région sous trochantérienne jusqu'à la zone nécrotique généralement de situation supéro-antérieure, sous contrôle fluoroscopique. Ce geste agissant sur les phénomènes physiopathologiques à savoir l'œdème ce qui va contribuer favorablement en diminuant la pression à ce niveau ce qui va améliorer la vascularisation et ralentir le processus de dégradation de la tête fémorale tout en conservant le capital osseux.

On considère que l'évolution est faite vers l'échec si la tête fémorale développe une dégradation arthrosique ce qui va nécessiter la mise en place d'une arthroplastie.

Une surveillance clinique et radiologique était nécessaire afin de s'assurer de l'efficacité du traitement

L'objectif de notre étude était de connaître les résultats du traitement non-chirurgical des ostéonécroses multifocales.

### RÉSULTATS

La répartition des étiologies était comme montrée sur le graphe. :

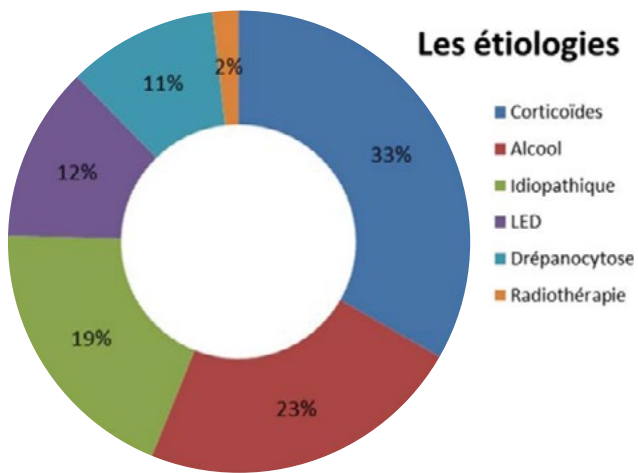


Figure 1 : la répartition des différents cas d'ostéonécroses

Les trois patients présentent les nécroses suivantes : le premier patient une femme de 32 ans drépanocytaire avec nécrose de : l'épaule droite, des 2 hanches et 2 genoux. (figure 1)

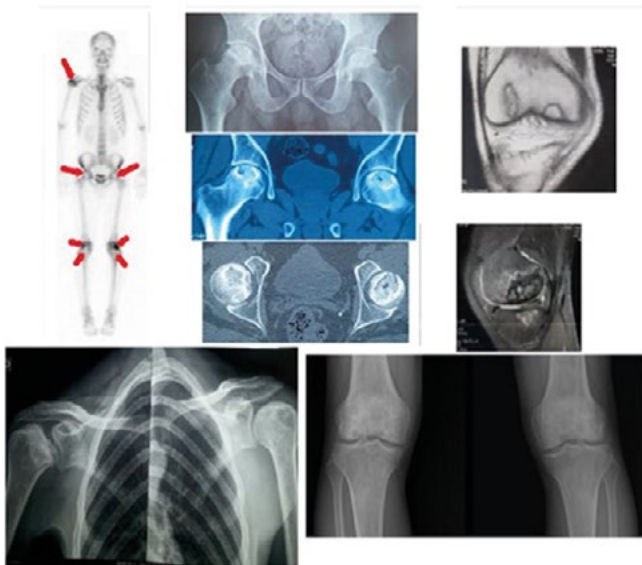


Figure 2 : radiologie du patient numéro 1

Le second patient présente un homme de 40 ans avec une nécrose idiopathique du coude gauche, hanche droite, des 2 genoux et des chevilles. (figure 3)



Figure 3 : radiologie du patient numéro 2

Une femme de 33 ans sous les corticothérapies à longue durée avec nécrose bilatérale de coudes, hanches et genoux. (figure 4)

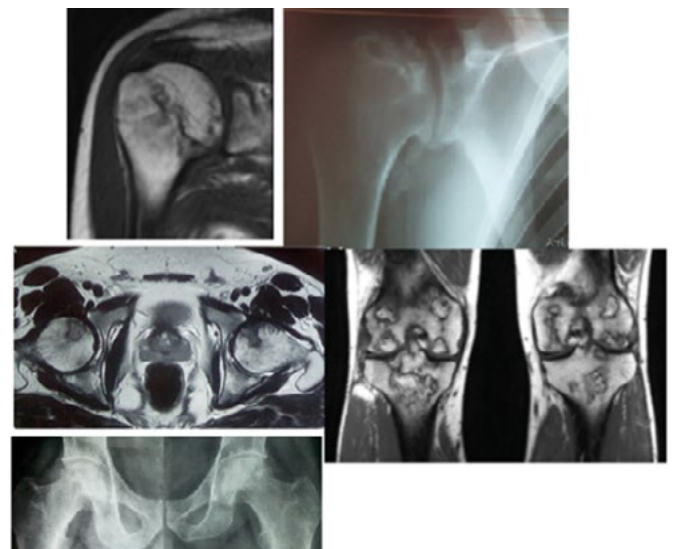


Figure 4 : radiologie du patient numéro 3

Le dernier cas d'origine alcoolique avec nécrose de l'épaule droite, des 2 hanches et des 2 genoux. (figure 5)



Figure 5 : radiologie du patient numéro 4

Sept pour cent est le taux des ostéonécroses multiples dans notre série. 18 têtes fémorales ont développé une dégradation arthrosique ce qui a nécessité la mise en place d'une arthroplastie totale de la hanche. Trois cas d'ostéonécrose sont compliqués de dégradation arthrosiques et ont nécessité un remplacement prothétique ; deux épaules et une hanche. (figure 6)



Figure 6 : l'évolution vers l'aggravation des cas des nécroses multifocales  
La répartition de l'âge, du sexe, des étiologies, la clinique et l'évolution est représenté sur le tableau 1 :

Tableau 1 : La répartition de l'âge, du sexe, des étiologies et l'évolution clinique et radiographique

Variables	ONMF (n=4)	ON (n=53)	Total (n=57)	p-value
Age (année)	34+/- 4.08	35.4+/-10.97	35.30+/-10.62	0.07
Sexe (M/F)	2(50%)/2(50%)	18(34%)/35(66%)	20(35.1)/37(64.9)	0.51
Ctc	1(25)	25(47.2%)	26(45.6%)	0.37
Alcool	1(25)	11(20.8)	12(21.1)	0.62
Drépano	1(25)	5(9.4)	6 (10.5)	0.36
Idiopathique	1(25)	11(20.8)	12(21.1)	0.62
LED	0	7	7(12.3)	0.58
Radiothérap	0	1	1(1.8)	0.93
Douleur/10	7+/- 1.41	6.92+/- 1.43	6.93+/- 1.33	0.86
Suivie	2+/- 4.08	3.49+/- 1.8	3.42+/- 1.76	0.92
Dégradation	2/4 (50%)	18/53 (33.96%)	20/57(35.08%)	0.71

L'évolution des quatre patients est résumée sur le tableau suivant :

**Discussion :**

Nos chiffres sont proches de ceux de la littérature concernant l'ostéonécrose multiple, il varie de 3 % (LaPorte 1998) à 5.2 % (Wei Sun 2016) avec un taux de 7.7 % au stade pré-effondrement. Concernant le siège des ostéonécroses multifocales les pourcentages trouvaient par Mont et al sont représentés sur la figure 7

Tableau 2 : Les informations relatives aux cas de nécrose multiples

Patients	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4
Sexe	F	M	F	M
Age	32	40	33	31
Etiologie	Drépanocytose	Idiopathique	Corticoïde	Alcool
Hanche	2	2	2	2
Genou	2	2	2	2
Coude	-	1	1	-
Epaule	1	-	-	1
Cheville	-	1	-	1
Dégradation	Epaule	Non	Non	Hanche/épaule

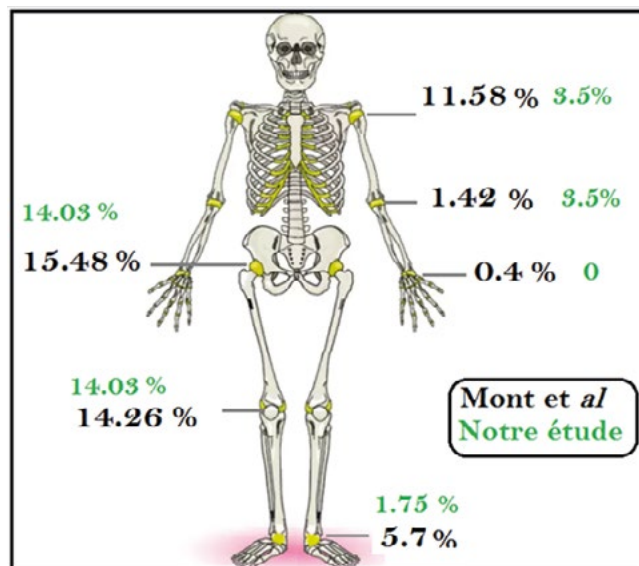


Figure 7 : comparaisant entre notre étude et celle de Mont et al de 1999 pour la répartition des sièges des ostéonécroses multifocale



Figure 8 : Courbe de survie des ostéonécroses multifocales

Concernant le taux d'aggravation des nécroses de la tête fémorale, un taux de 20 % est apporté par D'Ambrosi 2018 [4] et 15 % par l'étude de BOZIC et al. [5] Pour les nécroses multifocales, il n'y a pas eu de résultats dans la littérature concernant le taux d'échec thérapeutique et cela est dû au caractère asymptomatique de leur évolution et leur découverte à un stade plus avancé de la maladie à savoir le remplacement prothétique. [1]

La survie calculée pour les groupes des ostéonécroses multifocales est représentée sur les courbes de survie suivantes : sur la courbe des nécroses multifocales (Figure 7) la survie est divisée en deux ce qui est expliqué par le taux de dégradation arthrosique de 50 % pour la courbe des nécroses de la hache (Figure 8) la survie est représenté par un escalier donc elle est prolongé dans le temps.

La mise en décharge semble efficace mieux pour le membre inférieur ou le poids du corps est allégé, par contre pour le membre supérieur il n'y a pas de mise en décharge et les épiphyses à ce niveau sont exposées à plus de pression ce qui a pour effet d'accélérer le processus de nécrose.

### CONCLUSION

Les ostéonécroses multiples sont une entité pathologique rare dont le diagnostic est souvent tardif et la prise en charge demeure non codifier de nos jours.

### BIBLIOGRAPHIE

- 1- M. A. Mont, L. C. Jones, and D. M. LaPorte, "Symptomatic multifocal osteonecrosis. A multicenter study. Collaborative Osteonecrosis Group," *Clinical Orthopaedics and Related Research*, vol. 369, pp. 312-326, 1999.
- 2- Zalavras CG, Lieberman JR. Osteonecrosis of the Femoral Head: Evaluation and Treatment. *Osteonecrosis of the Femoral Head. Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2014;22(7):455-464.
- 3- LaPorte DM, Mont MA, Mohan V, Jones LC, Hungerford DS. Multifocal osteonecrosis. *J Rheumatol*. 1998;25(10):1968-74.
- 4- D'Ambrosi R, Biancard E, Massari G, Ragone V. Survival Analysis after Core Decompression in Association with Platelet-Rich Plasma, Mesenchymal Stem Cells, and Synthetic Bone Graft in Patients with Osteonecrosis of the Femoral Head. *THIEME*. 12 févr 2018;6(1):16-22.
- 5- BOZIC, KEVIN J, ZURAKOWSKI, DAVID, THORNHILL, THOMAS S. Survivorship Analysis of Hips Treated with Core Decompression for Nontraumatic Osteonecrosis of the Femoral Head. *JBJS*.févr 1999;81(2):200-9.

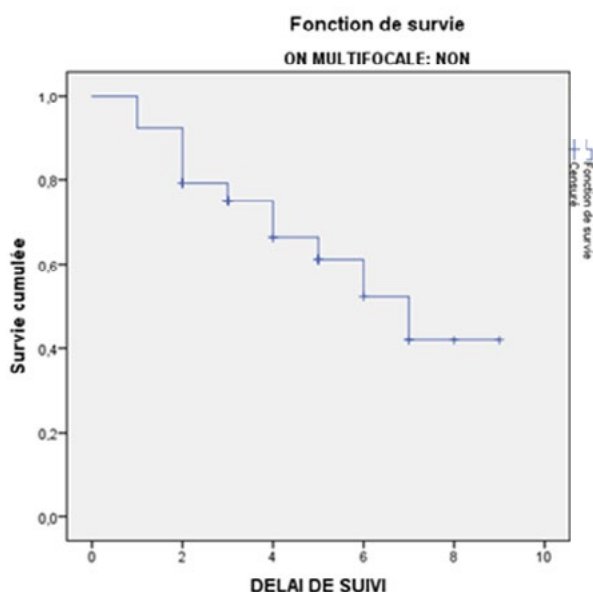


Figure 8 : Courbe de survie des ostéonécroses de la hanche

Tableau 3 : les caractéristiques des ostéonécroses multifocales

Etude	Effectif	Age	Sexe	Suivi	Articulations	Etiologies	Traitement
Fajardo-hemosillo et al 2013	1	24	F	3.3	Tibia, fibula, talus	LED, CTC	NS
Gonzalez-Gracia et al 2012	1	49	M	NS	Hanche, genou, cheville	HIV	NS
Miettunen et al 2012	11	54	NS	NS	Hanche, genou, cheville	chimio	-
Sinclair et al 2010	1	42	F	NS	Hanche, genou, talus	-	forage
Flouzat-Lachaniete et al 2009	49	46	-	15	Hanche, genou, épaule, cheville	Drépanocy	NS
Solarino et al 2008	1	42	M	NS	Hanche, genou, épaule, cheville	HIV	NS
Gutierrez et al 2006	3	NS	NS	NS	Hanche, genou, épaule,	HIV	NS
Mullan et al 2002	1	42	M	NS	Hanche, genou, épaule, cheville	HIV	NS
Collaborative study group 1999	101	36	NS	NS	Hanche, genou, épaule, cheville, pied	Multiple facteurs	NS
LaPorte et al 1998	32	34	F	NS	Hanche, genou, épaule, cheville	Multiple facteurs	NS
Notre étude	4	35	F=M	2	Hanche, genou, épaule, cheville	Multiple facteurs	NS

Sur le tableau suivant nous comparant nos résultats avec ceux de la littérature concernant les caractéristiques des ostéonécroses multifocales

# Management of the return to dialysis after loss of the graft in kidney transplantation.

## Gestion du retour en dialyse après perte du greffon en transplantation rénale.

S. Lahfaya, F. Chater, N. Benkacimi, M. Boudlal, A. Merabet, I. Mameri, M.E.K. Bouaich, A. Hasrouf, T. Serbah, A. Alilat, A. Boukeffoussa, M. Kastali

Service de Néphrologie, Etablissement Hospitalier Spécialisé en Transplantation d'Organes et de Tissus de Blida, Faculté de Médecine de Blida, Université Blida 1.

### ABSTRACT

Kidney transplantation remains the gold standard treatment for end-stage renal disease. Despite advances in the field, long-term graft survival has plateaued, and a significant number of patients return to dialysis, often requiring retransplantation. Graft half-life has remained relatively stable at around 15 years for deceased donor kidneys and 20 years for living donor kidneys. Management of graft failure, including immunosuppression modulation and the decision to remove a failing graft, remains controversial. The transition from kidney transplantation to dialysis is a critical period associated with a higher risk of complications, particularly cardiovascular and infectious morbidity and mortality. Clinical practices vary widely for the management of these patients, both before and immediately after returning to dialysis.

**Keywords:** Failed kidney transplant, immunosuppression, transplantectomy, retransplantation, allosensitization.

### RÉSUMÉ

La transplantation rénale est le traitement de choix de l'insuffisance rénale chronique terminale. Malgré les progrès enregistrés dans ce domaine, la survie à long terme des greffons reste stable, et un nombre significatif de patients retournent en dialyse et nécessitent probablement une deuxième greffe. La demi-vie des greffons est restée relativement fixe, aux alentours de 15 ans pour les reins de donneurs décédés et de 20 ans pour les donneurs vivants. La gestion de l'échec de greffe, incluant la modulation de l'immunosuppression et l'indication de transplantectomie, demeure controversée. Le passage de la greffe rénale à la dialyse est une période critique, associée à un risque accru de complications notamment une morbidité et une mortalité cardiovasculaire et infectieuse plus élevées. Les pratiques cliniques varient considérablement pour la prise en charge de ces patients, tant avant que juste après le retour en dialyse.

**Mots-clés :** Echec de greffe, immunosuppression, transplantectomie, retransplantation, alloimmunisation.

### I. INTRODUCTION

La transplantation rénale, traitement de référence pour l'insuffisance rénale terminale, a vu ses indications s'élargir grâce aux progrès de l'immunosuppression et au développement des dons de reins à partir de donneurs vivants, entre autres les donneurs vivants non apparentés et les dons croisés. Si les résultats à court terme sont excellents grâce aux progrès des traitements immunosuppresseurs [1], la survie à long terme des greffons stagne. Un nombre significatif de patients retourne en dialyse. Après 5 ans de suivi, 10 à 15 % des patients greffés retournent en dialyse ou nécessitent une nouvelle transplantation ; ce chiffre augmente à 23 % à 10 ans. La demi-vie des greffons est restée relativement fixe, aux alentours de 15 ans pour les reins de donneurs décédés et de 20 ans pour les donneurs vivants. L'échec de greffe rénale est devenu une cause majeure d'entrée en dialyse. Aux États-Unis, près de 5 000 patients reprennent la dialyse chaque année suite à une perte de greffon, représentant environ 4 à 5 % des nouveaux cas de dialyse, constituant ainsi la quatrième cause d'initiation de la dialyse après le diabète, l'hypertension et les glomérulonéphrites, parmi eux, 15 % recevront un nouveau greffon [2]. En France, ce taux atteint 10%. La majorité des causes aiguës de perte de greffon, dans les six premiers mois postopératoires, est dominée par les rejets aigus, les complications chirurgicales vasculaires ou urologiques. Les pertes tardives sont, la plupart du temps, dues au décès du patient avec un greffon fonctionnel ou secondaires à une néphropathie chronique d'allogreffe [3].

### II. DEVENIR DES PATIENTS APRÈS ÉCHEC DE LA GREFFE

Les patients commençant la dialyse après un échec de la greffe posent des problèmes spécifiques, plusieurs questions concernent la gestion des im-

munosuppresseurs, l'indication d'une transplantectomie, le début et la modalité de dialyse. Malgré la croissance du nombre des patients dialysés après un échec de transplantation, il n'y a pas de recommandations concernant la réponse à ces questions ni sur la prise en charge optimale de ces patients, alors que dès les années 2000, une mortalité trois fois plus importante avait été rapportée chez les patients dialysés après un échec de transplantation par rapport à ceux conservant un greffon fonctionnel [4]. Dans une méta-analyse de 40 publications incluant 249716 participants, la mortalité était maximale durant les 12 premiers mois après retour en dialyse (12 %) et avait diminué progressivement à 6 % la deuxième année et 5 % les années suivantes [5]. Cette mortalité est essentiellement due aux complications cardiovasculaires (35 à 45 %) et infectieuses (16 à 17 %) [4,6].

### III. INDICATIONS ET MODALITÉS DE LA DIALYSE APRÈS ÉCHEC DE LA GREFFE

Le choix du moment opportun pour instaurer une dialyse après l'échec d'une transplantation rénale n'est pas clairement établi. Les patients, ayant bénéficié d'une meilleure qualité de vie pendant la période de transplantation, sont souvent réticents à retourner en dialyse [6]. Les professionnels de santé, quant à eux, peuvent être amenés à retarder le début de la dialyse en raison de l'espoir d'une récupération de la fonction du greffon, ainsi que des risques accrus de morbidité et de mortalité associés à la dialyse post-transplantation. Ne disposant pas de recommandations spécifiques en ce qui concerne les modalités de retour en dialyse chez ces patients, les recommandations classiques pour l'initiation de la dialyse de façon générale sont appliquées, soit un débit de filtration glomérulaire autour de 8 à 10 ml/mn pour 1,73 m<sup>2</sup> [7,8]. Plus récemment, une revue de données du Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR) (747 échecs de transplantation rénale avec mise en dialyse avec un Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) suggèrent qu'un début précoce de la dialyse (DFG > 10 ml/min) entraîne des résultats médiocres : chaque augmentation de 1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de DFG est associée à un risque plus élevé de décès de 6 %, en particulier chez les patients les plus jeunes [9]. Le moment du début de la dialyse doit être basé sur des données cliniques et les symptômes liés à la progression de l'insuffisance rénale plutôt que l'évaluation du DFG seul. Il n'existe pas de consensus sur la meilleure modalité de dialyse (dialyse péritonéale ou hémodialyse) après échec de greffe. Le choix est souvent laissé à l'appréciation de l'équipe soignante et du patient, bien que l'hémodialyse soit la modalité la plus fréquemment prescrite.

### IV. LA RETRANSPANTATION

En 2017 aux USA, le nombre de patients qui attendait une deuxième greffe sur les listes d'attente était de 12,1 % [10], tandis qu'en Europe, le chiffre était d'environ 17,8 %. Le taux de mortalité est significativement plus faible chez les patients ayant bénéficié d'une retransplantation par rapport à ceux maintenus en dialyse [11,12]. La retransplantation préemptive semble être la meilleure option pour minimiser la morbidité associée à la reprise de la dialyse et d'améliorer les résultats cliniques. Une analyse récente d'une cohorte USRDS de 17 584 receveurs d'une seconde transplantation rénale, dont 20 % ont reçu une retransplantation préemptive, a montré que les receveurs préemptifs ont eu moins de rejet aigu (12 % versus 16 % ; P < 0,0001) et un taux moindre de retard de reprise de fonction du greffon (DGF) (8 % versus 23 % ; P < 0,0001) [13]. Une retransplantation préemptive a été associée à un risque plus faible d'échec d'allogreffe quelle qu'en soit la cause (HR 0,88) et une mortalité moindre avec un greffon fonctionnel, mais un risque similaire de perte de greffon censurée par le décès (HR 0,98) [13].

### V. ALLO-IMMUNISATION ET GESTION DE L'IMMUNOSUPPRESSION

L'un des principaux défis de la prise en charge d'un patient greffé dont le rein

ne fonctionne plus est de déterminer le moment optimal pour arrêter le traitement immunosuppresseur (IS). Les arguments en faveur de la poursuite de ce traitement incluent la préservation de la fonction rénale résiduelle, la réduction d'incidence du syndrome d'intolérance au greffon, la diminution de la sensibilisation et la prévention de l'insuffisance surrénalienne secondaire à l'arrêt de la corticothérapie [14]. La raison la plus importante permettant d'arrêter les médicaments immunosuppresseurs chez cette catégorie de patients est le risque infectieux élevé, l'augmentation des pathologies tumorales et des facteurs de risque cardio-vasculaires, sans oublier l'impact négatif sur le métabolisme osseux. L'insuffisance rénale va entraîner des modifications de la pharmacocinétique des IS induisant souvent une augmentation des taux sanguins résiduels. Bien que les inhibiteurs de la calcineurine ne soient pas métabolisés ou excrétés par les reins, leur neurotoxicité peut aggraver les effets neurologiques de l'urémie [15].

L'arrêt de l'immunosuppression expose ces patients à un risque accru d'allo-immunisation, réduisant considérablement leurs chances de bénéficier d'une nouvelle transplantation. Une étude rétrospective de 119 patients en échec de greffe rénale a montré que le pourcentage de ceux qui étaient hautement sensibilisés est passé de 21 % au moment de l'échec de la greffe à 68 % après l'arrêt de l'immunosuppression ; en revanche, seulement 8 % des patients qui ont maintenu l'immunosuppression sont devenus hautement sensibilisés [16]. Pour minimiser ces risques et en l'absence de recommandations spécifiques, certaines équipes ont tendance à arrêter les drogues antiprolifératives (azathioprine, mycophénolate) et diminuer de moitié la posologie des anticalcineurines, qui seront maintenues 6 à 8 semaines en fonction du profil immunologique du patient. Dans un deuxième temps, les stéroïdes seront stoppés progressivement en les diminuant de 1 à 2.5 mg chaque mois [3]. Pour d'autres équipes, chez les patients qui ont un projet de retransplantation dans l'année suivant le début de dialyse, l'ajustement de l'immunosuppression commence par l'arrêt immédiat des antimétabolites, la dose d'inhibiteur de la calcineurine (tacrolimus ou cyclosporine) est réduite à une fois par jour le matin. Pour les patients prenant du tacrolimus, la cible minimale sur 24 heures est de 2 à 5 ng/ml ; pour ceux qui sont traités par la cyclosporine, la cible est à un niveau minimal sur 24 heures de 50 à 75 ng/ml, cette dose est maintenue jusqu'au moment de la retransplantation. La prednisone est poursuivie à 5 mg/jour jusqu'au moment de la retransplantation [17].

## VI. PLACE DE LA TRANSPLANTECTOMIE

La question de la néphrectomie d'un greffon rénal défaillant fait l'objet de controverses. Les arguments en faveur de la conservation du greffon reposent sur des bénéfices potentiels tels que la production d'érythropoïétine, l'hydroxylation du calcitriol, le maintien d'une diurèse résiduelle et une réduction du risque de sensibilisation (Ac anti-HLA et DSA) [18] qui varie de 8.3 % à 97 % en fonction des séries après néphrectomie du greffon [19]. Cependant, d'autres études suggèrent que la présence du greffon pourrait aggraver la malnutrition et l'inflammation, avec des conséquences potentiellement néfastes sur la santé à long terme.

Plusieurs études ont comparé des groupes de patients dialysés avec perte de greffon ayant bénéficié d'une néphrectomie avec des patients dialysés ayant gardé leur greffon. En effet, la transplantectomie était associée à une amélioration de l'état nutritionnel, de l'inflammation et une baisse de la résistance à l'érythropoïétine [20]. Les patients qui perdent précocement leur greffon (défini comme un retour à la dialyse dans l'année suivant la greffe) sont beaucoup plus susceptibles de développer une complication liée au greffon nécessitant une néphrectomie par rapport à ceux qui ont un échec tardif de l'allogreffe, indépendamment du retrait des médicaments immunosuppresseurs [21].

## VII. MORTALITÉ DES PATIENTS

Les données épidémiologiques montrent que les patients qui reprennent la dialyse après une transplantation rénale présentent un taux de mortalité excessivement élevé, supérieur à celui des patients dialysés de première intention [22, 23]. Une étude des données du Registre scientifique des receveurs de greffes (SRTR) a mis en évidence une augmentation de 78% de la mortalité chez les patients qui sont retournés en dialyse après une greffe par rapport à ceux inscrits sur la liste d'attente de greffe [23]. Lorsque les résultats ont été analysés à différents intervalles après l'échec de la greffe, la plus forte augmentation de la mortalité a été enregistrée au cours de la première semaine après le retour en dialyse. Une étude conduite en Algérie en 2018 a mis en évidence une association statistiquement significative ( $p < 0.001$ ) entre le retour en dialyse et le décès des patients. Il a été observé que près d'un tiers des patients décédaient dans les semaines suivant la reprise de l'hémodialyse, certains même après une seule séance, soulignant l'urgence de trouver des solutions pour améliorer le pronostic de ces patients. [24] (Tableau 1, Figure 1).

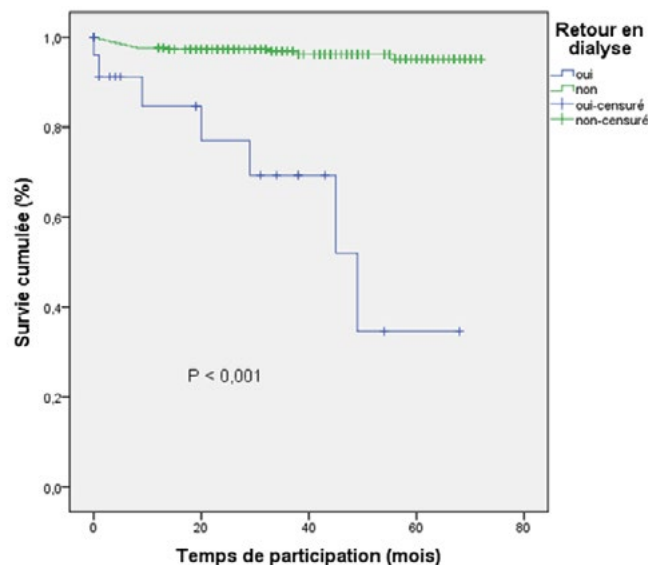
## VIII. CONCLUSION

L'échec de greffe constitue un tournant majeur dans le parcours de soins des patients. La complexité de leur prise en charge nécessite la mise en place de recommandations basées sur des études cliniques multicentriques. Ces

recommandations devraient porter sur le choix moment et du mode de dialyse, la stratégie d'adaptation de l'immunosuppression et la question de la néphrectomie, tout en insistant sur l'importance d'une prise en charge coordonnée entre les équipes de dialyse et de transplantation pour faciliter cette période de transition.

**Tableau 1 :** Résultats de l'étude réalisée en 2018 en Algérie relatifs à la relation entre le retour en dialyse et le décès des patients [24].

Retour en dialyse	Effectif	Décès	Survie des patients	P
Oui	25	7	34.6	<b>&lt; 0.001</b>
Non	374	13	95.1	



**Figure 1 :** Survie des patients en fonction du retour en dialyse [24].

## RÉFÉRENCES

- Wolfe R, Ashby V, Milford E, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999 ; 341:1725-30.
- Collins AJ et al. US Renal Data System 2011 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis*. 2012 ; 59(1):A7.
- Ph. Remy, Ph. Grimberg, V. Audart, M. Matignon, D. Dahmane, B. Bentarrat, D. Sahali, Ph. Lang : Retour en dialyse des patients en échec de transplantation rénale ou chronique d'une mort néphronique annoncée. *Service de Néphrologie Dialyse et Transplantation Henri Mondor – Créteil*.
- Kaplan B, Meier-Kriesche H-U. Death after graft loss: an important late study endpoint in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2002 ; 2:970-4.
- Kabani R, Quinn RR, Palmer S, Lewin AM, Yilmaz S, Tibbles LA, et al. Risk of death following kidney allograft failure: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Nephrol Dial Transpl* 2014 ; 29:1778-86.
- Gill JS, Abichandani R, Kausz AT, Pereira BJG. Mortality after kidney transplant failure: the impact of non immunologic factors. *Kidney Int* 2002 ; 62:1875-83.
- Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon ME, et al. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2000 ; 11 :S1-S86.
- Marcén R, Pascual J, Tato AM, et al. Renal transplant recipient outcome after losing the first graft. *Transplant Proc* 2003 ; 35: 1679-81.
- Molnar MZ, Streja E, Kovesdy CP et al. Estimated glomerular filtration rate at reinitiation of dialysis and mortality in failed kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27: 2913-2921.
- Hart A, Smith JM, Skeans MA et al. OPTN/SRTR 2017 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant* 2019 ; 19: 19-123.
- Marcen R, Teruel JL. Patient outcomes after kidney allograft loss. *Transplant Rev (Orlando)* 2008 ; 22: 62-72.
- Coupeul S, Giral-Classe M, Karam G et al. Ten-year survival of second kidney transplants: impact of immunologic factors and renal function at 12 months. *Kidney Int* 2003 ; 64: 674-680
- Johnston O, Rose CL, Gill JS et al. Risks and benefits of preemptive second kidney transplantation. *Transplantation* 2013; 95: 705-710.
- Pham PT et al. Management of patients with a failed kidney transplant: Dialysis reinitiation, immunosuppression weaning, and transplantectomy. *World J Nephrol*. 2015 ; 4(2):148-59.
- Burn DJ, Bates D. Neurology and the kidney. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 ; 65(6):810.
- Goldfarb, Independent of nephrectomy, weaning immunosuppression leads to late sensitization after kidney transplant failure. *DAJ Urol*. 2013 Jun ; 189(6) :2221. doi : 10.1016/j.juro.2013.01.040. Epub 2013 Jan 18.
- Brent W Miller, MD Daniel C Brennan, MD, FACP. Kidney transplantation in adults : Management of the patient with a failed kidney transplant
- Adeyi OA, Gimita AL, Howe J, et al. Serum analysis after transplant nephrectomy reveals restricted antibody specificity against structurally defined HLA class I mismatches. *Transpl Immunol* 2005; 14:53-62.
- Del Bello et al. Donor-Specific Antibodies after Ceasing Immunosuppressive Therapy, with or without an Allograft Nephrectomy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 ; 7(8) :1310-9.
- Gomez L et al. Presence of a Failed Kidney Transplant in Patients Who Are on Hemodialysis Is Associated with Chronic Inflammatory State and Erythropoietin Resistance. *J Am Soc Nephrol*. 2004 ; 15(9) :2494-501.
- O Johnston, C Rose, D Landsberg, W A Gourlay, J S Gill: Nephrectomy after transplant failure: current practice and outcomes. *Am J Transplant* 2007 Aug ; 7(8) :1961-7, doi : 10.1111/j.1600-6143.2007.01884.x.
- Bruce Kaplan, Herwig-Ulf Meier-Kriesche: Death after graft loss: an important late study endpoint in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2002 Nov; 2(10):970-4 doi: 10.1034/j.1600-6143.2002.21015.x.
- Panduranga S Rao I, Douglas E Schaubel, Xiaoyu Jia, Shiqian Li, Friedrich K Port, Rajiv Saran : Survival on dialysis post-kidney transplant failure: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients, *Am J Kidney Dis* 2007 Feb;49(2):294-300. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.11.022.
- Lahfaya S : Evaluation de la transplantation rénale à partir de donneurs vivants HLA différents ; étude multicentrique comparative [thèse]. Université Saad Dahleb Blida.

# The responsibility of horizontal mandibular growth in the appearance of lower tertiary dental overall

## La responsabilité de la croissance mandibulaire horizontale dans l'apparition de l'encombrement dentaire tertiaire inférieur.

S. Meddah

### ABSTRACT

**Introduction :** Overlapping or crowding tends to increase over time. Primary crowding is the result of a lack of harmony between the relative proportions of jaws and teeth. The secondary crowding coincides with the evolution of the canines then of the second molars and finally the tertiary crowding, which can be among other things the consequence of the evolution of the wisdom teeth <sup>(1)</sup> or of the horizontal mandibular growth.

**Objective :** The main objective of our study is to analyze the effect of horizontal mandibular growth by comparing crowding or lower anterior dento-maxillary disharmony (DDM) relative to different directions of mandibular growth. Materials and method : The population targeted by our study concerns young adolescents from 15 to 17 years old, without dental crowding of the lower incisors, who have never undergone orthodontic treatment; whose number is 66 patients.

**Results :** The direction of mandibular growth was for most patients of the "medium" type, down and forward with a percentage of 72%, it was horizontal in only 13.6% of cases. Our study showed the presence of a significant difference between mandibular growth and increased anterior tooth crowding. ( $p = 0.001$ ) Horizontal mandibular growth was the most implicated with a value of -1.94, according to the ANOVA test.

**Discussion :** Several studies have confirmed this result. Charron and Reyhler have implicated horizontal mandibular growth in the development of anterior crowding of the lower teeth <sup>(2,3)</sup>. Indeed the mandibular anterior rotation causes, during its late growth in particular, an inferior dental folding by incisor blockage thus increasing the score of the anterior MDD.

**Key words :** mandibular growth, lower dental crowding, tertiary MDD

### RÉSUMÉ

**Introduction :** Le chevauchement ou l'encombrement dentaire à tendance à s'accroître avec le temps. L'encombrement primaire est la conséquence d'un manque d'harmonie entre les proportions relatives des mâchoires et des dents. L'encombrement secondaire coïncide avec l'évolution des canines puis des deuxième molaires et enfin l'encombrement tertiaire, qui peut être entre autre la conséquence de l'évolution des dents de sagesse <sup>(1)</sup> ou de la croissance mandibulaire horizontale.

**Objectif :** L'objectif principal de notre étude est d'analyser l'effet de la croissance mandibulaire horizontale en comparant l'encombrement ou la dysharmonie dento-maxillaire (DDM) antérieure inférieure relative aux différentes directions de croissance mandibulaire.

**Matériels et méthode :** La population ciblée par notre étude concerne les jeunes adolescents de 15 à 17 ans, n'ayant pas d'encombrement dentaire des incisives inférieures, qui n'ont jamais subi un traitement orthodontique ; dont le nombre est de 66 patients.

**Résultats :** La direction de croissance mandibulaire était pour la plupart des patients de type « moyenne », en bas et en avant avec un pourcentage de 72%, elle n'était horizontale que pour 13,6 % des cas. Notre étude a montré la présence d'une différence significative entre la croissance mandibulaire et l'augmentation de l'encombrement dentaire antérieur. ( $p = 0,001$ ) La croissance mandibulaire horizontale était la plus incriminée avec une valeur de -1,94, selon le test de l'ANOVA.

**Discussion :** Plusieurs études ont confirmé ce résultat. Charron et Reyhler ont incriminé la croissance mandibulaire horizontale dans l'apparition de l'encombrement antérieur des dents inférieures <sup>(2,3)</sup>. En effet la rotation antérieure mandibulaire provoque, lors de sa croissance tardive notamment, un plissement dentaire inférieure par blocage incisive augmentant ainsi le score de la dysharmonie dento-dentaire ou DDM antérieure.

**Mots clés :** croissance mandibulaire, encombrement dentaire inférieur, DDM tertiaire.

### INTRODUCTION

En orthodontie, lorsque l'on parle de l'encombrement, il s'agit de la dysharmonie dento-maxillaire (DDM) ou dysharmonie dents arcades par manque de place. C'est la plus fréquente parmi toutes les anomalies orthodontiques, elle est de 60% à 65% d'après Pruvost <sup>(4)</sup>, et de 60% à 80% d'après Tweed <sup>(5)</sup>.

Le chevauchement ou l'encombrement dentaire à tendance à s'accroître avec le temps. On distingue :

- Un encombrement primaire, conséquence d'un manque d'harmonie entre les proportions relatives des mâchoires et des dents, d'origine partiellement génétique,
- Un encombrement secondaire qui coïncide avec l'évolution des canines puis des deuxième molaires,
- Enfin un encombrement tertiaire, qui peut être entre autre la conséquence de l'évolution des dents de sagesse <sup>(1)</sup>.

Néanmoins la dent de sagesse n'est pas à elle seule responsable de l'encombrement tertiaire. Plusieurs facteurs sont incriminés tel la croissance horizontale de la mandibule qui peut provoquer une inclinaison linguale des incisives inférieures provoquant ainsi un encombrement ou une DDM des incisives inférieures.

### OBJECTIF DE L'ÉTUDE :

L'objectif principal de notre étude est d'analyser l'effet de la croissance mandibulaire horizontale en comparant l'encombrement ou la dysharmonie dento-maxillaire (DDM) antérieure inférieure relative aux différentes directions de croissance mandibulaire.

### PATIENTS ET MÉTHODES :

La population ciblée par notre étude concerne les jeunes adolescents de 15 à 17 ans, n'ayant pas d'encombrement dentaire des incisives inférieures, qui n'ont jamais subi un traitement orthodontique. Il s'agit d'un recrutement réalisé sur la base de consultation d'une population non orthodontique, issue des élèves de première année secondaire.

**1- Méthodes appliquées :** Il s'agit d'une étude cohorte observationnelle analytique qui sera constituée des élèves des lycées choisis par un sondage en grappe à 2 degrés.

2- Taille de l'échantillon :

La population ciblée par notre étude concerne les jeunes adolescents de 15 à 17 ans, n'ayant pas d'encombrement dentaire des incisives inférieures, qui n'ont jamais subi un traitement orthodontique ; dont le nombre est de 66 patients.

**3- Critères d'inclusion :**

- Les deux genres sont inclus : notre étude inclus aussi bien les filles que les garçons, dans le même intervalle d'âge choisi auparavant ;
- Sujets n'ayant jamais subi un traitement orthodontique : l'objectif de notre travail est d'estimer l'effet de l'évolution des dents de sagesse naturellement en dehors de tout déplacement orthodontique ;
- Présence de toutes les dents permanentes sur l'arcade, sauf les dents de sagesse : pour étudier l'impact de l'évolution de la dent de sagesse sur la région incisivo-canine antérieure. La présence de toutes les dents permanentes est primordiale ;
- DDM entre 0mm et -05mm : le score de la DDM au début d'étude ne doit pas être très important d'où le risque de fausser nos résultats d'étude.

**4- Eléments de non inclusion :**

- Maladies d'ordre général ;
- Grands syndromes ;
- Présence des dents délabrées.

### 5- Critères de jugement :

La direction de croissance mandibulaire est déterminée selon l'angle FMA de Tweed, formé par le plan de Francfort et le plan mandibulaire. Pour une croissance mandibulaire moyenne cet angle FMA doit être d'une valeur de  $22^\circ \pm 6^\circ$ . Il s'agit d'une croissance postérieure lorsque sa valeur est augmentée et d'une croissance antérieure lorsque sa valeur est diminuée.

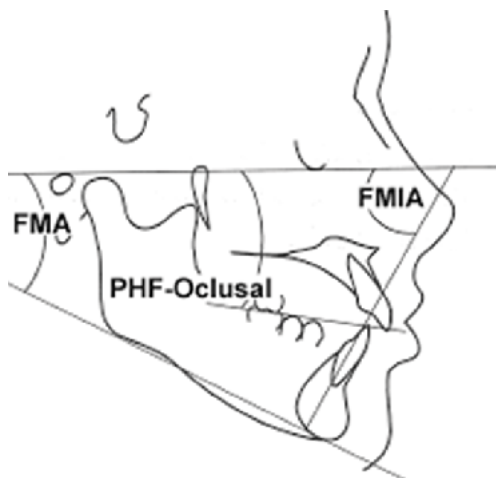


Figure 1 : L'angle FMA de Tweed

## RÉSULTATS :

### 1-Répartition des patients selon la direction de croissance mandibulaire :

La direction de croissance mandibulaire était pour la plupart des patients de type « moyenne », en bas et en avant avec un pourcentage de 72%.

Tableau I : Répartition des patients selon la direction de croissance mandibulaire

Croissance mandibulaire	Effectif	Pourcentage
Moyenne	48	72,7
Verticale	9	13,6
Horizontale	9	13,6
Total	66	100

La comparaison des moyennes selon la direction de croissance mandibulaire montre une différence significative avec la différence de la DDM inférieure antérieure aux deux temps T0 et T2. ( $p = 0,001$ )

La moyenne la plus importante est celle de la direction de croissance horizontale avec une valeur de  $-1,94$

### 3- La corrélation entre la croissance mandibulaire et l'augmentation de l'encombrement dentaire :

Notre étude a montré la présence d'une différence significative entre la crois-

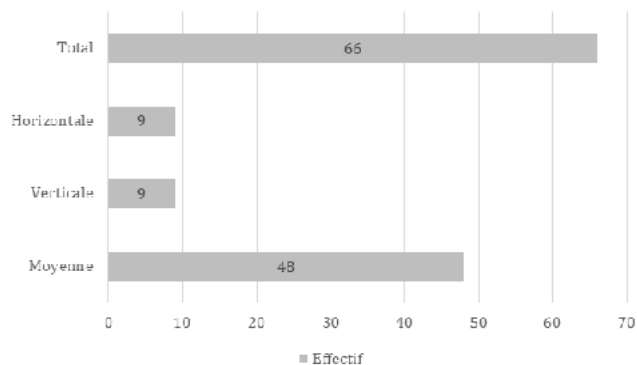


Figure 02 : Répartition des patients selon la direction de croissance mandibulaire.

### 2- L'analyse des valeurs de la différence de la DDM inférieure antérieure entre T0 et T2 avec la direction de croissance mandibulaire :

Tableau II : Tableau ANOVA pour comparaison des moyennes de la différence de l'encombrement inférieur antérieur et la croissance mandibulaire

		Somme des carrés	Df	Moyenne des carrés	F	Signification
DDMinf.Ant * Croissance Mandibulaire	Inter-groupes	14,058	2	7,029	7,573	,001
	Intra-classe	58,472	63	,928		
Total		72,530	65			

sance mandibulaire et l'augmentation de l'encombrement dentaire antérieur. ( $p = 0,001$ )

La croissance mandibulaire horizontale était la plus incriminée avec une valeur de  $-1,94$ , selon le test de l'ANOVA.

Tableau III : Tableau de bord des moyennes de la croissance mandibulaire DDMinf.Ant

Croissance Mandibulaire	Moyenne	N	Ecart-type
Moyenne	-,6250	48	,91384
Verticale	-,5000	9	,96825
Horizontale	-1,9444	9	1,21049
Total	-,7879	66	1,05634

## DISCUSSION :

Plusieurs études ont confirmé ce résultat. Charron et Reychler ont incriminé la croissance mandibulaire horizontale dans l'apparition de l'encombrement postérieur<sup>(2,3)</sup>.

En effet la rotation antérieure mandibulaire provoque, lors de sa croissance tardive notamment, un plissement dentaire inférieure par blocage incisive augmentant ainsi le score de la DDM antérieure.

Guenane en 2008 avait étudié le pronostic d'évolution et la stratégie thérapeutique de la dent de sagesse mandibulaire, à partir d'une évaluation clinique et radiologique ; elle a précisé que l'extraction prophylactique de la dent de sagesse mandibulaire n'est pas systématique, et que la collaboration entre le pathologiste et l'orthodontiste est primordiale pour évaluer grâce à une prévision à maturité les chances d'une éruption normale non compliquée des dents de sagesse inférieures, ou alors la catégorique extraction à instituer, à programmer dans le temps<sup>(6)</sup>.

En 1981, Lerondeau, Schnirer, Verdier et Scheffer, ont conclu que l'encombrement des incisives inférieures serait en relation avec une lingversion due à une hypertonicité de la lèvre inférieure pendant la période pré et post- pubertaire<sup>(7)</sup>. Chambas en 1997, a établi une classification de l'étiopathogénie des inclusions des dents de sagesse, il incrimine comme étiologie primaire squelettique, l'insuffisance du volume de l'arcade ou la brachygnathie<sup>(8)</sup>.

## CONCLUSION :

Ainsi l'ensemble de ces paramètres, La DDM postérieure, obligatoirement à évaluer dans tous les cas, les parafunctions en particulier l'onychophagie, l'axe de la dent de sagesse notamment l'inférieure, et son orientation, l'espace rétromolaire et sa dimension réduite, la croissance mandibulaire dans sa direction notamment horizontale devrait nous interpeller et une évaluation minutieuse de cet ensemble serait certainement décisive dans la conduite à tenir devant tout chevauchement mandibulaire antérieur.

## RÉFÉRENCES

- 1/ A. Pujol. Dysharmonie dentomaxillaire ou dysharmonie dents-mâchoires, EMC Médecine buccale[28-636-A-10], 2014 :1.
- 2/ Charron M.C. Y a-t-il une relation entre l'encombrement incisivo-canine et l'éruption de la 3e molaire ? Orthodontie Française 1977, vol 48-T1 : 217.
- 3/ Reychler A. Notions d'orthopédie dento-faciale.Boeck University, 1991 : 1639-1724.
- 4/ Pruvost R. Manuel d'orthodontie, méloine Paris, 1966 : 142.
- 5/ Tweed C.H. The diagnostic facial triangle in the control of treatment objectives.Clinical orthodontics, St Louis CV Mosby 1966: 342.
- 6/ Guenane Y. La troisième molaire mandibulaire en évolution : pronostic d'évolution et stratégie thérapeutique à partir d'une évaluation clinique et radiologique. Thèse pour le Diplôme du doctorat en science médicale, faculté d'Alger 2007-2008 :169-171.
- 7/ Le Rondeau JC, Schnirer MC, Verdier L, Scheffer P. La gectomie des dents de sagesse est-elle utile en orthodontie. Rev Stomatol Chir Maxillo Fac 1991, vol 82(2) : 132-135.
- 8/ Chambas C. Désinclusion et mise en place des dents retenues. EMC1997, stomatologie[23-492-A-10] : 1-4.

# Use of a prospective risk analysis method to improve the safety of the labeling process of Labile Blood Products in CTSA in Algiers

## Utilisation d'une méthode d'analyse prospective des risques pour améliorer la sécurité du processus d'étiquetage des produits sanguins labiles (PSL) au centre de transfusion sanguine (CTSA)

S.O Djermoune<sup>1</sup>, S.Merah<sup>2</sup>, H. Bey<sup>2</sup>, K.Maouche<sup>2</sup>, Messadia<sup>2</sup>, A.Ould Rabah<sup>3</sup>

1: Professeur en pharmacie galénique faculté de médecine université de Blida  
1, 2 : médecins et pharmaciens pilote de processus au CTCA ;  
3 : Directeur général du CTSA.

### ABSTRACT

Used properly, blood transfusion can save lives and improve health. However, like any therapeutic intervention, it can cause adverse effects, in the recipient, immunological or infectious type. Our study took place within the framework of the ISO 9001: 2015 certification project of the direction of the blood transfusion center of the army.

Our goal is to provide professionals with a forward-looking method of FMECA type risk analysis (ISO31000: 2009), to systematically identify and measure the criticality of the potential failure modes of the process, their effects (consequences), their causes as well as improvement measures (prevention, recovery, mitigation of consequences or reorganization of the system).

The scope of our study concerns the labeling process of PSL. The latter was conducted in 17 steps and presented 17 potential failure modes. The average IC of the 17 identified failure modes was evaluated at 120. To reduce this level of risk, the CTSA management reorganized the process by setting up, inter alia, a computerized system. Thus, this reorganization of the "PSL Labeling Process" reduced its steps from 17 to 10 steps. IC developments after process improvements and sums of criticality indices were compared. Thus, the sums of the criticality indexes (CI) went from 2045, in manual system, to 66 following the computerization of the system. The suggested reduction in risk criticality is very significant and is (- 97%).

**Key Word:** FMECA, process, risk management, labile blood products, ISO9001:2015

### RÉSUMÉ

Utilisée correctement, la transfusion sanguine peut sauver des vies et améliorer la santé. Cependant, comme toute intervention thérapeutique, elle peut entraîner des effets indésirables, chez le receveur, de type immunologiques ou infectieux. Notre étude s'est déroulée en 2017 dans le cadre du projet de certification aux normes ISO 9001 :2015 de la direction du centre de transfusion sanguine de l'armée.

Notre objectif est de mettre à la disposition des professionnels une méthode prospective d'analyse des risques de type AMDEC (ISO31000 : 2009), pour identifier et mesurer systématiquement la criticité des modes de défaillances potentiels du processus, leurs effets (conséquences), leurs causes ainsi que les mesures d'amélioration à apporter (prévention, récupération, atténuation des conséquences ou réorganisation du système).

Le périmètre de notre étude concerne le processus d'étiquetage de PSL. Ce dernier se déroulait en 17 étapes et présentait 17 modes de défaillances potentiels. L'IC moyen des 17 modes de défaillance identifiés a été évalué à 120. Pour réduire ce niveau de risque, la direction du CTSA à réorganiser le processus en mettant en place notamment, un système informatisé. Ainsi, cette réorganisation du « Processus étiquetage des PSL » a permis de réduire ses étapes de 17 à 10 étapes. Les évolutions des IC après les améliorations apportées au processus et les sommes des indices de criticité ont été comparées. Ainsi, les sommes des indices de criticité (IC) sont passées de 2045, en système manuel, à 66 suite à l'informatisation du système. La réduction de la criticité des risques suggérée, est très significative et est de (- 97%).

**Mots clé :** AMDEC, processus, gestion des risques, PSL, ISO9001 :15

### INTRODUCTION

La transfusion des PSL n'est pas sans risque notamment pour le receveur. Ces risques sont classés d'une part, en risques immunologiques (incompatibilités

immunologiques ABO et non-ABO, l'allergie, le purpura post-transfusionnel, la GVH [Graft versus Host (réaction du greffon contre l'hôte)]. D'autre part, en risques infectieux (Viraux (VIH, VHB, VHC, HTLV I/II, CMV, parvovirus B19, EBV, West Nile virus, l'IBTT (Infection Bactérienne Transmise par Transfusion telle que la syphilis), Parasitaires (paludisme, trypanosomiase américaine) et Agents transmissibles non conventionnels (vMCJ)). En outre, peuvent survenir des complications de surcharge (TACO [Transfusion Associated Circulatory Overload (Oedème pulmonaire de surcharge)], le TRALI [Transfusion related acute lung injury (Edème pulmonaire lésionnel lié à la transfusion)], l'hémolyse drépanocytaire et l'hémossidrose <sup>[1]</sup>

Le suivi des déclarations de décès imputables à la transfusion (imputabilité probable (2)

ou certaine (3) constitue un des indicateurs de l'hémovigilance et de sécurité transfusionnelle. Nous ne disposons pas de données d'hémovigilance algériennes, cependant on peut donner comme exemple d'Événements Indésirables Receveurs (EIR) les déclarations de décès imputables à la transfusion déclarés en France et dans l'Union européenne (UE) (France comprise). Ces déclarations ont fait l'objet d'une analyse rétrospective pendant la période 2010-2013. Il ressort de cette étude que le TACO est le principal diagnostic en cause en France (10 décès) et dans l'UE (19 décès). Les diagnostics TACO, incompatibilités immunologiques ABO et non-ABO représentent plus de 53 % des causes de décès post-transfusionnels déclarés dans l'UE. Les diagnostics incompatibilité ABO, TRALI et Allergie sont en nette diminution en France, mais restent parmi les principaux diagnostics déclarés dans l'UE (respectivement 19, 13 et 5) ; le diagnostic IBTT reste stable sur la période étudiée ; aucun décès n'a été déclaré en France en lien avec une transfusion de plasma. <sup>[2]</sup>

Les complications de la transfusion sont liées à la qualité intrinsèque du produit lui-même, à la diversité génétique, à la maladie du patient receveur, à l'iatrogénie, ou à la conjugaison de ces différents facteurs.

L'objectif de notre travail est d'utiliser la méthode prospective d'analyse des risques de type AMDEC (Analyse des Modes de Défaillances de leurs Effets et de leurs Criticités) pour améliorer la sécurité du processus de production des Produits Sanguins Labiles (PSL) produit au niveau du CTSA. Le périmètre de la présente étude est le processus étiquetage des PSL.

Ainsi, l'AMDEC nous a permis, d'une part, d'identifier et d'évaluer les risques et, d'autre part, de mesurer l'impact potentiel sur la sécurité du patient d'une organisation informatisée du processus d'étiquetage des PSL.

### MATÉRIELS ET MÉTHODES

Nous avons conduit notre analyse prospective des risques en 2017 au centre de transfusion sanguine de l'armée (CTSA). Ces principales tâches sont le recrutement des donneurs, la collecte, le traitement, le stockage et la distribution du sang.

En Algérie, il existe le Centre de Transfusion Sanguine de l'armée et trois échelons de structures civiles à savoir le centre de wilaya de transfusion sanguine (ou centre de transfusion pour certaines wilayas) et les postes de transfusion sanguine et banque de sang <sup>[3]</sup>

Pour mener notre étude nous avons utilisé l'AMDEC (Analyse des Modes de Défaillances de leurs Effets et de leurs Criticités ou Failure Modes and Criticality Effect Analysis (FMECA) est l'un des outils adaptés par l'Institute for Healthcare Improvement <sup>[4]</sup> pour aider les établissements de santé à améliorer la sécurité des patients en optimisant leur propre organisation. C'est une méthode décrite par les normes ISO31000 : 2009, qui s'appliquent bien aux processus du



de vérification de la concordance groupage « étiquette poche »/ registre étiquetage/ fiche suivi donneurs il y a risque de confusion du groupe ABO (IC=96).

**Identification des causes des modes de défaillances et estimation de l'impact des mesures d'amélioration (AMDEC après).**

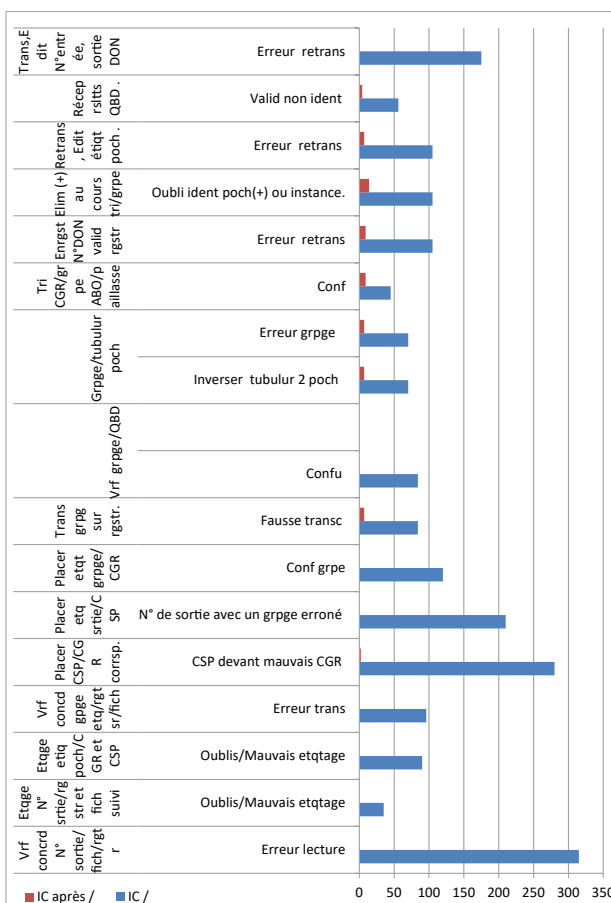
Les principales causes des modes de défaillance potentiels identifiées par l'équipe pluridisciplinaire médecins, pharmaciens et personnel paramédical acteurs du processus qui ont mené l'AMDEC sont des erreurs humaines (oublis, confusion, manque de concentration)

Les améliorations envisagées par l'équipe pluridisciplinaire pour réduire les niveaux de criticité des risques potentiels par l'analyse « AMDEC après » a suggéré de réorganiser le « Processus étiquetage des CGR et CSP » de 17 étapes à 10 étapes. Sept étapes ont été supprimées suite à la réorganisation et à l'informatisation du processus. Les étapes qui ont été supprimées sont :

1. Retranscription et Edition des étiquettes « N° DON » et « N° sortie » DON ;
2. Retranscription et Edition des étiquettes des poches ;
3. Mise en place des étiquettes « N° de sortie » en regard du CSP ;
4. Mise en place « Etiquette poche » en dessous de chaque CGR ;
5. Etiquetage du « N° sortie » des : CGR, CSP, registre d'étiquetage et fiche de suivi ;
6. Vérification concordance « N° sortie » entre fiche de suivi et registre d'étiquetage ;
7. Mise en place CSP : concentrés de plaquettes standards devant CGR correspondants ;

L'IC moyen suggéré après mesures d'amélioration est de IC Moy = 7,33

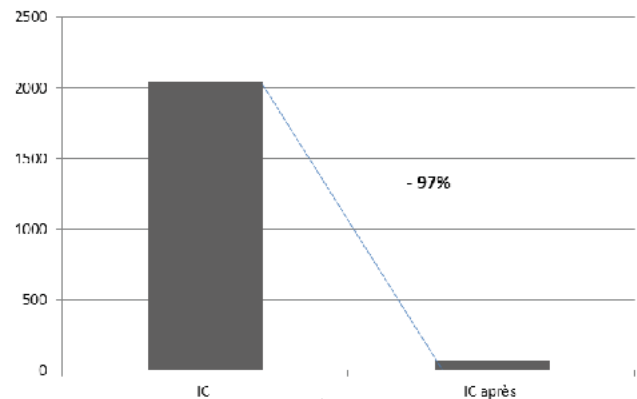
Les évolutions des IC après les améliorations apportées au processus (fig.2) et les sommes des indices de criticité ont été comparées. Ainsi, les sommes et est des indices de criticité (IC) sont de 2045 avant amélioration et de 66 après amélioration du processus (fig.3). La réduction de la criticité des risques suggérée est très significative de - 97% .



**Figure 02 :** Réduction de la criticité des modes de défaillance après réorganisation informatisée du processus d'étiquetage des PSL  
Reduction of the criticality of failure modes after computerized reorganization of the PSL labeling process

**DISCUSSION**

Dans la mesure où le processus d'étiquetage des PSL est fortement basé sur la fiabilité humaine, les causes des modes de défaillance potentiels ont été reconnues comme étant la confusion et/ou l'oubli par l'opérateur soit des erreurs humaines. De ce fait, l'informatisation du processus a permis de réduire



**Figure 3 :** Impact des mesures d'amélioration sur le « Processus étiquetages des PSL »  
Impact of improvement measures on the "PSL labeling process"

le nombre d'étapes du processus (Fig. 2) ainsi que des réductions significatives des indices de criticité de chacune des étapes du processus réorganisé.

En effet, concernant l'étape d'élimination des poches positives au moment du tri selon le groupe ABO, le risque d'oublier d'identifier les poches positives ou en instance d'analyse a été évalué avec un indice de criticité (IC=105). Ce dernier risque est réduit à un (IC=14) en apportant les améliorations suivantes : tracer les poches positives sur le réseau pour pouvoir les supprimer avant de faire le tri des poches par groupe sanguin plus un double contrôle de l'élimination des poches positives après étiquetage . Concernant l'étape de transcription manuelle des «N° DON » valides sur le registre d'étiquetage des PSL (CGR et CSP) le risque d'une mauvaise retranscription a été évalué avec (IC=105) est réduit à (IC= 7) par la maîtrise de la traçabilité sur réseau informatique.

Les sommes des indices de criticité ont été comparées. Ainsi, les sommes des indices de criticité (IC) sont de 2045 avant amélioration et de 66 après amélioration du processus (fig.3). La réduction de la criticité des risques suggérée est très significative et est de - 97% .

**CONCLUSION :**

La transfusion sanguine, en tant que telle, n'est pas sans danger, les risques pour le receveur peuvent être d'ordre immunologiques, infectieux et/ ou une contamination par des agents transmissibles non conventionnels (vMCJ). En outre, peuvent survenir des complications de surcharge (TACO [Transfusion Associated Circulatory Overload (Oedème pulmonaire de surcharge)], le TRALI [Transfusion related acute lung injury (Edème pulmonaire lésionnel lié à la transfusion)], l'hémolyse drépanocytaire et l'hémোসidérose. Ainsi, la maîtrise des risques encourus par le patient à tous les niveaux du processus transfusionnel demeure obligatoire afin de minimiser le nombre de victimes. A cet égard, force est de reconnaître que seule une démarche systémique de gestion des risques transfusionnels permettrait d'aboutir à améliorer continuellement la sécurité des patients.

Dance ce contexte de risque, le périmètre de notre analyse prospective des risques type AMDEC a été menée sur le processus d'étiquetage des PSL du CTS. L'AMDEC nous a permis d'une part, de décrire et de partager le processus avec les différents acteurs du processus médecins, pharmaciens et personnel paramédical et d'autre part de prendre conscience de sa complexité et de sa pluridisciplinarité. Par ailleurs, nous avons répertorié 17 modes de défaillances potentiels avec un IC moyen estimé à un (IC =120) considéré comme inacceptable car supérieur à la valeur limite d'acceptabilité (IC=100) qui utilise la table de cotation de Williams.

La réflexion menée par les acteurs du processus quant aux causes de ce niveau de criticité du risque a identifié les erreurs humaines tels que, l'oubli, la confusion par manque de concentration comme causes des modes de défaillance potentiels.

L'AMDEC a suggéré, un gain potentiel de sécurité de 97% dans la criticité du processus, par la mise en place d'un système d'organisation du processus d'étiquetage des PSL informatisé. Notre étude a permis de mettre en place une dynamique active et continue d'analyse et de réduction des risques au CTSA ce qui va permettre d'augmenter la sécurité des patients.

**BIBLIOGRAPHIE :**

- 1 : L. Nguyen , Y. Ozier, Risques transfusionnels, Réanimation (2008) 17, 326—338, Elsevier Masson. doi:10.1016/j.reaurg.2008.03.009
- 2 : I. Sandid et al, « Analyse rétrospective des décès déclarés en hémovigilance, au niveau national et dans l'union européenne entre 2010 et 2013 et imputable à la transfusion sanguine », Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Saint-Denis, France
- 3 : Arrêté n° 198 du 15 février 2006 portant création, organisation et définition des attributions des structures de transfusion sanguine, Ministère de la santé et de la population et de la réforme hospitalière, Agence nationale du sang.
- 4: Institute for healthcare improvement. "Failure modes and effects analysis (FMEA)." From <http://www.>

ihi.org/IHI/Topics/PatientSafety/SafetyGeneral/Measures/ consulté le  
24 février 2017

5: Marey A, Coupez B, Gruca L, Vannier V, Renom P, Wibaut B, Rugeri L, Cossement C, Cosson A. [Impact of a quality approach for transfusion safety on prescription, circuit optimization, traceability] *Transfus Clin Biol* 1997;4(5):469-84

6: Builles N, Perraud M, Reverdy ME, Burillon C, Crova P, Brun F, Chapuis F, Damour O. Reducing contamination when removing and storing corneas: a multidisciplinary, transversal, and environmental approach. *Cornea* 2006;25(2):185-92

7: Bonnabry P, Cingria L, Ackermann M, Sadeghipour F, Bigler L, Mach N. Use of a prospective risk analysis method to improve the safety of the cancer chemotherapy process. *Int J Qual Health Care* 2006;18(1):9-16

8: S.O Djermoune, M.Oukkal, R. Denine , K.Bouzid, P.Bonnabry Utilisation d'une méthode d'analyse prospective des risques pour améliorer la sécurité du processus chimiothérapie anticancéreuse dans un service d'oncologie médicale en Algérie Doi : 10.1016/j.phclin.2015.05.002

9: Coles G, Fuller B, Nordquist K, Kongsli A. Using failure mode effects and criticality analysis for high-risk processes at three community hospitals. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2005;31(3):132-40

10: Morelli P, Vinci A, Galetto L, Magon G, Maniaci V, Banfi G. FMECA methodology applied to two pathways in an orthopaedic hospital in Milan. *J Prev Med Hyg* 2007;48(2):54-9

11: Williams E. The use of failure mode effect and criticality analysis in a medication error subcommittee. *Hosp Pharm* 1994;29:331-7.

# Early laparoscopic cholecystectomy within a week of the onset of acute calculous cholecystitis. Prospective study.

## La cholécystectomie laparoscopique précoce dans la semaine du début de la cholécystite aiguë lithiasique. Étude prospective.

Z. SEOUDI\*1, T. HACHEMI1, S. LAHRECH2, H. MEZIANI2, MR. SLIMANI2, S.A. TEFFAHI2, A. KHELIF2, O. CHACHOUA2, M. MAAOUI2, A. AZOUAOU1

\* Laboratory of Cancer Research, University Blida1. Laboratoire de Recherche en Cancérologie, Faculté de Médecine de Blida.

\*\* Pathology Department, Blida/ Service d'Anatomie Pathologique BLIDA

\*\*\*Pneumology Department, Blida/ Service de Pneumologie Blida

### ABSTRACT

Acute calculous cholecystitis (ACC) is a frequent abdominal emergency whose diagnosis, classification and therapy are currently well standardized. If the Tokyo guidelines (TG) recommend early laparoscopic cholecystectomy (ELC), the adoption of the strategy is far from being easily accepted and applied in our environment. There is still a perception that ELC performance may be accompanied by a high conversions rate and complications. The purpose of the study is to evaluate the results of the CLP in our environment with our means and our capacities.

**Material - methods:** A prospective, cross-sectional single-center study, running from July 2016 to December 2018. The study included 317 patients with mild to moderate acute calculous cholecystitis, treated with ELC in accordance with Tokyo Guidelines 2013 (TG13).

**Results:** The median age was 49.53 years old. The ACC were grade I in 59% of cases and grade II in 41% of cases. Comorbidities were observed in 36,59% of cases. All procedures ended with total cholecystectomy. Intraoperative incidents were 10.73% and conversions were (0,32%). The average postoperative hospital stay was 1.83 days. The postoperative course was complicated in 11.36% of cases and the rate of readmissions, reoperation and mortality was 0%.

**Conclusion:** carried out within the first 7 days of the onset of symptoms, the ELC for mild to moderate ACC is safe and reliable.

**Keywords:** acute calculous cholecystitis, early laparoscopic cholecystectomy, conversion, complications

### RÉSUMÉ

La Cholécystite aiguë lithiasique (CAL) est une urgence abdominale fréquente dont le diagnostic, la classification et la thérapeutique sont actuellement bien standardisés. Si les lignes directrices de Tokyo (TG) recommandent la cholécystectomie laparoscopique précoce (CLP), l'adoption de la stratégie est loin d'être acceptée et appliquée facilement dans notre environnement. Il existe toujours une perception selon laquelle la performance des CLP peut être accompagnée d'un taux élevé de conversions et de complications.

Le but de l'étude est d'évaluer les résultats de la CLP dans notre environnement avec nos moyens et nos capacités.

**Matériel et méthodes :** nous présentons une étude monocentrique prospective, transversale, menée de Juillet 2016 à Décembre 2018. L'étude a inclus 317 patients atteints de CAL de gravité faible à modérée, traités par CLP conformément aux directives de Tokyo 2013 (TG13).

**Résultats :** L'âge médian était de 49,53 ans. Les CAL étaient de grade I dans 59% des cas et de grade II dans 41% des cas. Des comorbidités ont été observées dans 36,59% des cas. Toutes les interventions se sont terminées par une cholécystectomie totale. Les incidents peropératoires étaient de 10,73 % et les conversions de (0,32%). La durée moyenne d'hospitalisation postopératoire était de 1,83 jours. Les suites opératoires étaient compliquées dans 11,36 % des cas et le taux de réadmission, de réinterventions et la mortalité de 0%.

**Conclusion :** réalisée dans les 7 premiers jours du début des symptômes, la CLP pour CAL de gravité faible ou modérée est sûre et fiable.

Mots clés : cholécystite aiguë lithiasique, cholécystectomie laparoscopique précoce, conversion, complications.

### INTRODUCTION

La cholécystite aiguë lithiasique (CAL) représente jusqu'à 10% de des urgences digestives [1]. La façon optimale de traiter la CAL, en particulier le moment de la chirurgie a fait l'objet de nombreux travaux du temps de la chirurgie conven-

tionnelle et dont les conclusions avaient déjà insisté sur une chirurgie précoce [2]. Au début de l'ère de la chirurgie laparoscopique la cholécystectomie laparoscopique (CL) pour CAL était controversée. Néanmoins l'expérience acquise au fil des années a permis d'appliquer avec une réussite grandissante la laparoscopie dans les CAL. Les différentes publications ont prouvé sa faisabilité, sa sécurité, son efficacité et sa supériorité et la CL pour CAL est devenue progressivement le gold standard [2].

En 2007 les directives de Tokyo ont été publiées et réactualisées en 2013 puis en 2018, proposant des critères diagnostics, une classification et un algorithme décisionnel de prise en charge [3,4]. Les publications examinées dans plus d'une conférence de consensus préconisaient pour les CAL de gravité faible (grade I) et de gravité modérée (grade II) une CLP dans les 7 premiers jours du début des symptômes [4,5]. Cependant, l'adoption de la stratégie est loin d'être acceptée et appliquée facilement dans notre environnement. Il existe toujours une perception selon laquelle la performance des CLP peut être accompagnée d'un taux élevé de conversions et de complications en analysant

### OBJECTIF

L'objectif de ce travail est d'évaluer la faisabilité et la sécurité de la CLP dans notre environnement avec nos moyens et nos capacités en analysant la morbi-mortalité, le taux de conversions, la durée d'hospitalisation postopératoire, les réadmissions et les réinterventions.

### MATERIEL ET METHODE

Nous avons établi une étude transversale, descriptive, prospective, monocentrique, menée dans le service de chirurgie générale de l'établissement public hospitalier de Kouba, s'étalant sur une période allant du 02 juillet 2016 au 31 décembre 2018 et portant sur 317 patients opérés par approche laparoscopique précoce dans les 7 premiers jours de début des symptômes pour CAL de grade I ou II, diagnostiqués et classés selon les critères de TG13. On a inclus les patients dont l'âge était compris entre 18 et 80 ans, classés ASA I, II ou III selon les critères de l'American Society of Anesthesiology.

Nous avons exclu de ce travail les patients présentant les CAL récurrentes, les cholécystites aiguës alithiasiques, les cas suspects en préopératoire de malignité de la vésicule biliaire, de cirrhose, de lithiase de la voie biliaire principale ou de pancréatite, et enfin les sujets présentant une contre-indication au pneumopéritoine.

### PROCÉDURE OPÉRATOIRE

La CL est réalisée en utilisant une technique standard à 4 trocarts. Le pneumopéritoine est créé par open laparoscopy ombilicale et maintenu à 12 mm Hg. La libération des adhérences, l'exposition du triangle hépato-cystique sont entrepris en premier et la vision critique de sécurité est systématiquement obtenue. Le canal et l'artère cystique sont contrôlés et sectionnés sur des clips et la cholécystectomie est effectuée. Le lavage péritonéal et le drainage sont réalisés selon les conditions locales. Le spécimen est extrait dans un sac et en cas de difficulté un élargissement aponévrotique approprié est effectué. La fermeture de l'orifice de l'open laparoscopy est systématique. Lorsque cela est nécessaire, une conversion en chirurgie ouverte est réalisée. Le diagnostic pathologique est réalisé pour confirmer la CAL.

### ANALYSE STATISTIQUE

Les données ont été colligées sur des fiches d'information standardisées et saisies sur tableau (Microsoft Office Excel Professionnel plus 2007). Le traite-

ment des résultats s'est fait sur le logiciel EpiData Analysis V 2.2. Le test de khi deux était utilisé pour comparer deux pourcentages. La signification statistique a été retenue lorsque la valeur p est inférieure à 0,05.

## RESULTATS

Nous avons identifié 317 patients, admis en urgence pour CAL qui répondaient à nos critères d'inclusion. Les caractéristiques cliniques, et paracliniques des patients sont présentées dans le tableau 1. Sur l'ensemble, 316 procédures (99,68%) se sont déroulées entièrement par laparoscopie et 1 (0,32%) a été convertie en laparotomie. Les données peropératoires sont présentées dans le tableau 2.

Les suites opératoires étaient simples chez 281 patients (88,64%) et compliquées dans 36 cas (11,36%). Des complications générales dans 25 cas (7,89%) et des complications chirurgicales dans 11 cas (3,47%). La morbidité postopératoire selon la classification de Clavien et Dindo est présentée dans le tableau 3.

## DISCUSSION

La CAL est un problème thérapeutique courant chez les sujets âgés [6]. A l'ère des techniques chirurgicales avancées et de l'amélioration des soins périopératoires, la volonté d'offrir une CLP continue d'augmenter. Les récentes études ont démontré que la procédure thérapeutique peut être réalisable chez des patients âgés et/ou comorbides correctement évalués et sélectionnés [7]. Du fait de la fragilité du terrain, un âge supérieur à 80 ans et/ou un score ASA supérieur à III ont été retenus comme critères d'exclusion dans la présente étude. Alors qu'elle a été antérieurement signalée comme un facteur prédictif de mauvais résultats, l'obésité n'est plus une limite à la CLP, de nouveaux rapports ont indiqué qu'elle peut être réalisée en toute sécurité même en cas d'obésité morbide [8]. De notre part La majorité des patients inclus dans l'étude étaient en obésité modérée voir sévère et l'IMC élevé n'a pas été retenu comme facteur limitant la CLP.

L'évaluation de la gravité de la CAL doit être prise en compte non seulement pour prendre la décision d'effectuer une CLP mais aussi pour prendre en considération les difficultés opératoires et le risque de conversion. Dans les CAL de grade II, le degré d'inflammation est souvent important et une CLP pourrait être réalisée si des techniques laparoscopiques avancées sont disponibles [9]. Dans cette étude 41 % des CAL étaient de grade II, aucune différence significative n'a été notée entre les grades et le taux de conversion ( $p < 0,05$ ).

L'un des paramètres importants dans notre travail est la morbidité peropératoire en particulier les lésions iatrogènes des voies biliaires estimée dans la littérature à 0,4% [8]. Dans notre étude nous n'avons noté aucune lésion iatrogène des voies biliaires (0%). Nous soutenons comme la majorité des auteurs l'utilisation systématique de la vision critique de sécurité. Une méthode appropriée, sûre et efficace dans la prévention des lésions iatrogènes des voies biliaires [9,10]. Les lésions iatrogènes du tractus gastro-intestinal pendant la laparoscopie sont variables. La détection et le recours à une intervention chirurgicale immédiate et appropriée est nécessaire pour éviter une mortalité élevée de 3,6% [11]. Dans notre cas (0,32%) il s'agissait d'une plaie du colon transverse, survenue lors de l'extraction et réduction du spécimen au moment, la réparation a été réalisée par laparoconversion et l'évolution était favorable.

Dans la CAL, l'atmosphère est inflammatoire et le risque d'hémorragie peropératoire n'est pas négligeable. Les pertes sanguines moyennes rapportaient été de 161 ml et les accidents hémorragiques sont survenus dans 2,7% des cas, définis par des pertes sanguines de plus de 500 ml et/ou nécessité d'une transfusion [12]. Globalement les saignements ont été notés dans 15 de nos cas et les pertes sanguines moyennes étaient estimées à 42,24 +/- 71,18 ml l'95% sans dépasser les 300 ml, l'hémorragie a pu être contrôlée sans avoir eu recours à une modification technique et aucun de nos patients n'a nécessité une transfusion. Les lithiases biliaires abdominales perdues et épanchées peuvent causer divers problèmes postopératoires. De ce fait elles doivent être récupérées et peuvent même justifier la conversion [13]. Saber et collaborateurs ont observé un taux de 6,7% [14]. Pour notre part nous avons observé 13 cas (4,1%) et toutes les lithiases ont été récupérées sans recourir à la conversion. La difficulté d'extraction augmente la probabilité de perforation de l'échantillon infecté et la contamination de la plaie [15]. Toute contamination accidentelle de l'orifice d'extraction a été considérée dans notre travail comme incident chirurgical nécessitant un nettoyage approprié. Nos données sont conformes à ceux de la littérature.

La valeur du drainage abdominal après CLP reste un sujet à débat [16]. Dans la méta-analyse de 2015, le drainage préventif a été pratiqué dans 63%, mais sa pratique ne semblait pas avoir d'intérêt dans la réduction des complications après CLP [17]. Nous suggérons que le drainage doit être discuté au cas par cas et qu'il peut être nécessaire dans des conditions et des cas particuliers (risque de saignement postopératoire, de fuite de bile, des conditions inflammatoires importantes et défaut du plateau technique).

Bien que la conversion et la cholécystectomie laparoscopique subtotale (CLS) ont été proposées comme alternatives de sauvetage en cas de difficultés opératoires elles ne doivent être décidées qu'après un véritable effort pour une cholécystectomie complète et par approche laparoscopique [9]. Prévot et

collaborateurs rapportaient un pourcentage de 3% de CLS [16]. Les auteurs ont publié un taux de conversion de 19,7% dans l'ancienne revue systématique de Cochrane de 2013 [7]. Les récentes publications rapportaient des taux de plus en plus bas [18]. Plusieurs facteurs prédictifs de conversion ont été identifiés, l'âge de plus de 60 ans [19], l'obésité [19], le sexe masculin [19,20], les comorbidités [21], les antécédents de chirurgie abdominale en particulier sus-mésocolique [19], le taux élevé des globules blancs [22,23], une CRP supérieure à 165 mg/l [24], le grade de gravité [25] et l'intervalle entre l'apparition des symptômes et la date de l'intervention [26]. Parmi tous ces facteurs aucun n'a été retenu dans ce travail et aucune CLS n'a été notée (0%) Nous soupçonnons que notre taux de 0,32% pour tous grades confondus et tous « timing » confondus pourrait être une conséquence de notre volume de travail et notre expérience améliorée au fil des années, ce qui peut encourager les différentes équipes.

Les données par rapport à la morbidité postopératoires indiquaient un pourcentage de 15% [12], dominée par les infections des plaies (4,2%) et les fistules biliaires (2,6%). La méta-analyse de 2019 a rapporté un taux de 11,8% dont 1,2% de fistules biliaires [28]. Bien que notre taux de complications se rapproche de ceux de la littérature, les complications chirurgicales étaient moins importantes et moins graves.

La durée du séjour postopératoire est l'une des valeurs importantes sur le résultat de la procédure thérapeutique. Une étude citait des données moyennes de 3,3 jours [12]. De notre part cette durée était plus courte, de 1,83 ± 1,34 jours, liée essentiellement aux suites opératoires simples que nous avons obtenues. La durée de 15 jours a été notée chez une patiente ayant présenté une pneumopathie d'inhalation dont l'évolution a été favorable et sans séquelles.

Les réadmissions à l'hôpital représentent une composante importante de la qualité des soins. Un taux de réadmission dans les 30 jours après CLP de 3,7% a été noté dans une grande série américaine [29]. La tendance actuelle recommandée est d'utiliser 90 jours comme limite [30]. Sur un suivi de 12 mois, aucune réadmission n'est à signaler dans ce travail. Dans l'analyse des réinterventions, un taux de 0,9% a été rapporté dans un travail prospectif [31]. Aucune réintervention n'est à signaler dans cette série.

A l'instar de la grande majorité des études [2,8,32], nous n'avons noté aucune mortalité.

## CONCLUSION

Nos résultats fournissent des preuves convaincantes que lorsqu'elle est indiquée, la CLP dans les 7 premiers jours de début des symptômes pour CAL de gravité faible à modéré est sûre et fiable. Nos résultats à court et à moyen terme sont encourageants et la procédure thérapeutique devrait être préconisée pour nos patients.

Tableau 1 : caractéristiques cliniques et paracliniques

Paramètre	N / %
Age médian	49,53
[18 - 45[	5 (1,57%)
[25 - 35[	36 (11,36%)
[35 - 45[	77 (24,29%)
[45 - 55[	108 (34,07%)
[55 - 65[	62 (19,56%)
[65 - 75[	27 (8,52%)
[75 - 80]	2 (0,63%)
Sexe - Homme / Femme : 0,81%	142 (44,80%) / 175 (55,20%)
IMC moyen kg/m <sup>2</sup> (minimum - maximum)	29,78 (18,6 - 51,42)
18,5 - 24,9	52 (16,40%)
25 - 29,9	147 (46,37%)
30 - 34,9	64 (20,19%)
35 - 39,9	37 (11,67%)
≥ 40	17 (5,36%)
Score ASA I / II / III	201(63,41%) / 109 (34,38%) / 7 (2,21%)
Antécédent de chirurgie abdominale	58 (18,29%)
Leucocytes (minimum-maximum)	1000 - 33750 éléments/mm <sup>3</sup>
[4000-10000[	49 (15,46%)
[10000-18000[	143 (45,11%)
≥ 18000	125 (39,43%)
CRP moyenne (minimum - maximum)	82,91 mg/l (6-384)
Grade de la cholécystite I / II	187 (59%) / 130 (41%)
Intervalle symptômes - intervention	
3 premiers J / 3ème-5ème J - au-delà du 5ème J	250 (78, 87%) / 56 (17,66%) / 11 (347%)

**Tableau 2 :** données peropératoires

Paramètre	N / %
Cholécystectomie subtotale	0 (0%)
Conversion	1 (0,32%)
Drainage	179 (56,46%)
Lésions iatrogènes des voies biliaires	0 (0%)
Hémorragie aiguë	15 (47,31%)
Plaie digestive	1 (0,32%)
Effraction de la vésicule biliaire-déversement lithiasique	13 (4,10%)
Contamination de l'orifice d'extraction	5 (15,77%)
Durée opératoire moyenne (minimum - maximum)	56.03 minutes (37-135)

## Références

- [1] Kimura Y. Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J HepatobiliaryPancreat Surg.* 2007;14:15–26.
- [2] Papi C. Timing of cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99: 147-155.
- [3] Masamichi Yokoe, Jiro Hata, Tadahihiro Takada, Steven M. Strasberg. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* (2018) 25:41–54.
- [4] Okamoto K. Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis. *J HepatobiliaryPancreat Sci.* 2018 Jan;25(1):55-72.
- [5] Miura F. Tokyo Guidelines Revision Committee. TG13 flowchart for the management of acute cholangitis and cholecystitis. *J HepatobiliaryPancreat Sci.* 2013 Jan;20(1):47-54.
- [6] Loozen CS. Early Cholecystectomy for Acute Cholecystitis in the Elderly Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Surg.* 2017;34(5):371-379.
- [7] Lauro A. Laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: are intended operative approach, timing and outcome affected by BMI? A multicenter retrospective study. *G Chir.* 2018 Mar-Apr;39(2):87-91.
- [8] Gurusamy KS. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for people with acute cholecystitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jun 30;(6):CD005440.
- [9] Iwashita Y. Delphi consensus on bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy: an evolutionary cul-de-sac or the birth pangs of a new technical framework? *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017;24:591–602.
- [10] Go Wakabayashi. Tokyo Guidelines 2018: surgical management of acute cholecystitis: safesteps in laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* (2018) 25:73–86DOI: 10.1002/jhpb.517
- [11] van der Voort M. Bowel injury as a complication of laparoscopy. *Br J Surg.* 2004;91:1253–1258.
- [12] Cao AM. Early laparoscopic cholecystectomy is superior to delayed acute cholecystitis: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2015 May;19(5):848-57.
- [13] Demirbas B. Retained abdominal gallstones after laparoscopic cholecystectomy: a systematic review. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2015 Apr;25(2):97-9.
- [14] Aly Saber. Operative Outcome and Patient Satisfaction in Early and Delayed Laparoscopic Cholecystectomy for Acute Cholecystitis. *Minimally Invasive Surgery.* Volume 2014, Article ID 162643.
- [15] La Regina D. Use of retrieval bag in the prevention of wound infection in elective laparoscopic cholecystectomy: is it evidence-based? A meta-analysis. *BMC Surg.* 2018 Nov 19;18(1):102.
- [16] Prevet F. The Value of Abdominal Drainage After Laparoscopic Cholecystectomy for Mild or Moderate Acute Calculous Cholecystitis: A Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. *World J Surg.* 2016 Nov;40(11):2726-2734.
- [17] Xu M. Drainage versus No Drainage after Laparoscopic Cholecystectomy for Acute Cholecystitis: A

**Tableau 3 :** morbidité postopératoire selon la classification de Clavien et Dindo.

Complication	Clavien et Dindo	N / %
Pneumopathie d'inhalation	IVa	1 (0,32%)
Acidocétose diabétique	II	1(0,32%)
Pneumopathie	II	03 (0,95%)
Collection aseptique sous hépatique	II	02 (0,64%)
Nausées-vomissements persistants (24h)	I	04 (1,26%)
Douleur persistante (48h)	I	10 (3,15%)
Fièvre prolongée (48h)	I	5 (1,58%)
Emphysème sous cutané	I	1 (0,32%)
Complication septique cutanée	I	9 (0,64%)

Meta-Analysis. *Am Surg.* 2019 Jan 1;85(1):86-91.

- [18] Wiggins T. Optimum timing of emergency cholecystectomy for acute cholecystitis in England: population-based cohort study. *SurgEndosc.* 2019 Aug;33(8):2495-2502.
- [19] Simopoulos C. The contribution of acute cholecystitis, obesity, and previous abdominal surgery on the outcome of laparoscopic cholecystectomy. *Am Surg.* 2007 Apr;73(4):371-6
- [20] Bouassida M. The severity grading of acute cholecystitis following the Tokyo Guidelines is the most powerful predictive factor for conversion from laparoscopic cholecystectomy to open cholecystectomy. *J Visc Surg.* 2017 Sep;154(4):239-243.
- [21] Panni RZ. Preoperative predictors of conversion as indicators of local inflammation in acute cholecystitis: strategies for future studies to develop quantitative predictors. *J HepatobiliaryPancreat Sci.* 2018 Jan;25(1):101-108.
- [22] Lauro. Impact of cardiovascular/diabetic comorbidity on conversion rate during laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis: a multi-center study on early versus very delayed approach. *G Chir.* 2019 Mar-Apr;40(2):95-104.
- [23] Wevers KP. Laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: C-reactive protein level combined with age predicts conversion. *SurgLaparoscEndoscPercutanTech.* 2013;23:163–6.
- [24] Dominguez LC. Analysis of factors for conversion of laparoscopic to open cholecystectomy: a prospective study of 703 patients with acute cholecystitis. *Cir Esp.* 2011;89(5):300–6.
- [25] Paul Wright. Predicting length of stay and conversion to open cholecystectomy for acute cholecystitis using the 2013 Tokyo guidelines in a US population. *JHepatobiliaryPancreatSci* 2015;22(11):795–801.
- [26] Asai K. Risk factors for conversion of laparoscopic cholecystectomy to open surgery associated with the severity characteristics according to the Tokyo guidelines. *Surg Today.* 2014 Dec;44(12):2300-4.
- [27] Purzner RH. Safe laparoscopic subtotal cholecystectomy in the face of severe inflammation in the cystohepatic triangle: a retrospective review and proposed management strategy for the difficult gallbladder. *Can J Surg.* 2019 Dec 1;62(6):402-411.
- [28] Gallagher TK. Meta-analysis of the cost-effectiveness of early versus delayed cholecystectomy for acute cholecystitis. *BJSOpen.* 2019 Feb 12;3(2):146-152.
- [29] Alore EA. Ideal timing of early cholecystectomy for acute cholecystitis: An ACS-NSQIP review. *Am J Surg.* 2019 Dec;218(6):1084-1089.
- [30] Manuel-Vázquez A. Ninety-day readmissions after inpatient cholecystectomy: A 5-year analysis. *World J Gastroenterol.* 2017 Apr 28;23(16):2972-2977.
- [31] Banz V. Population-Based Analysis of 4113 Patients with Acute Cholecystitis: Defining the Optimal TimePoint for Laparoscopic Cholecystectomy. *Ann Surg.* 2011;254:964–70
- [32] Gurusamy K. Meta-analysis of randomized controlled trials on the safety and effectiveness of early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br J Surg.* 2010 Feb;97(2):141.

# Pleural neoplastic pathology Anatomopathological study of 110 cases

## Pathologie tumorale de la plèvre Etude anatomopathologique d'une série de 110 cas

R. Bennoui\*, N. Moulai\*, F. Hadj Hammou\*, S. Tebbane\*\*, R. Toudji\*, A. Meriem\*, M. Ouled kouider\*\*\*, W. Ouahioune\*, A. Bounedjar\*

\* Laboratory of Cancer Research, University Blida1.Laboratoire de Recherche en Cancérologie, Faculté de Médecine de Blida.

\*\* Pathology Department, Blida/ Service d'Anatomie Pathologique BLIDA

\*\*\*Pneumology Department, Blida/ Service de Pneumologie Blida

### SUMMARY

Pleural pathology is very varied, representing within the activity of Pathological Anatomy department a significant part of cytological and histological examinations. Our work aims to carry out a retrospective study of 110 cases of primary and secondary pleural tumors collected at the Department of Pathology of CHU BLIDA over a period of 50 months from October 2015 to December 2019 in order to describe the epidemiological aspects and histopathology of this disease. 55,45% of our patients were men, the average age was 62 years (range 30-88 years). Smoking was found in 50% of cases (not specified in 22.7% of cases). Metastasis was the predominant histological type (88.2%) with a large predominance of carcinomas which were in 40% of cases of pulmonary origin and in 22.7% of cases of breast origin. Mesothelioma represented 9.1% of our series with exposure to asbestos found in 50% of cases (unspecified in 40% of cases). The immunohistochemical study using an antibody panel was performed for all cases.

**Keywords:** Pleural metastasis; Mesothelioma; Diagnosis; Immunohistochemistry.

### RÉSUMÉ

La pathologie pleurale est très variée, représentant au sein de l'activité d'un service d'Anatomie Pathologique une part non négligeable des examens cytologiques et histologiques. Notre travail a pour objectif d'effectuer une étude rétrospective concernant 110 cas de tumeurs pleurales primitives et secondaires colligés au service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU BLIDA sur une période de 50 mois allant du 1er Octobre 2015 au 31 Décembre 2019. Notre but est de décrire les aspects épidémiologiques et anatomopathologiques ainsi que les types histologiques les plus fréquents dans cette affection. 55,45% de nos patients étaient des hommes, la moyenne d'âge était de 62 ans (extrêmes 30-88ans). Le tabagisme était retrouvé dans 50% des cas (non précisé dans 22.7% des cas). Les métastases étaient le principal type histologique (88.2%) avec large prédominance des carcinomes qui étaient dans 40% des cas d'origine pulmonaire et dans 22.7% des cas d'origine mammaire. Le mésothéliome représentait 9.1% de notre série avec une exposition à l'amiante retrouvée dans 50 % des cas (non précisée dans 40% des cas). L'étude immunohistochimique utilisant un panel d'anticorps a été réalisée pour tous les cas. **Mots clés :** Métastase pleurales ; Mésothéliome ; Diagnostic ; Immunohistochimie.

### 1. INTRODUCTION

Le diagnostic d'une tumeur pleurale est dépendant d'une part de la présentation clinique et radiologique, et d'autre part de l'analyse morphologique et immunohistochimique. En effet, l'âge et le sexe, le contexte clinique environnemental ou professionnel, l'imagerie thoracique, l'aspect diffus ou localisé de la lésion et l'association à d'autres atteintes pulmonaires ou systémiques sont tous des éléments qui permettent d'orienter le diagnostic d'une tumeur pleurale. Ce diagnostic sera ensuite confirmé par l'étude histopathologique complétée toujours par une analyse immunohistochimique (IHC). Cet outil est extrêmement performant mais aussi très sensible aux conditions techniques dans lesquelles il est réalisé et son interprétation nécessite toujours une grande rigueur de la part du pathologiste qui tiendra compte de la qualité du marquage et du pourcentage des cellules marquées.

Les difficultés diagnostiques rencontrées par le pathologiste dans cette affection sont donc liées au manque d'informations cliniques, radiologiques, biologiques, professionnelles ou environnementales, au type de matériel adressé (exigu, mauvaise fixation), à l'extrême mimétisme des lésions pleurales primitives bénignes ou malignes avec un grand nombre de lésions métastatiques et à la rareté des lésions mésothéliales primitives.

Le but de ce travail est de définir les aspects épidémiologiques et anatomocliniques ainsi que les types histologiques les plus fréquents dans la pathologie

tumorale de la plèvre. Aussi, nous exposerons les problèmes rencontrés par les pathologistes pour établir le diagnostic dans cette pathologie.

### 2. MATÉRIEL ET MÉTHODES :

Notre travail est une étude rétrospective et descriptive portant sur 110 cas de tumeurs pleurales recensés sur une période de 50 mois allant du 1er Octobre 2015 au 31 Décembre 2019 au Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU Blida.

Le recueil des données anatomo-cliniques a été effectué à partir de fiches de demande d'examen anatomopathologique adressées pour la plupart d'entre elles, par le service de Pneumologie de l'EPH BLIDA.

Les prélèvements fixés ont subi les techniques usuelles. Une analyse histologique est effectuée après coloration à l'hématoxyline-éosine et elle est suivie d'une étude IHC indispensable au diagnostic.

Les variables étudiées étaient : l'âge, le sexe, la notion de tabagisme, l'exposition professionnelle à l'amiante pour les mésothéliomes, les variantes du mésothéliomes, l'origine des tumeurs pleurales secondaires et les anticorps utilisés dans l'analyse immunohistochimique.

### 3. RÉSULTATS :

Dans notre étude, nous avons recensé 110 cas de tumeurs pleurales avec une moyenne d'âge de 62 ans et des extrêmes d'âge comprises entre 30 et 88ans. La moyenne d'âge pour le mésothéliome était de 55 ans, celle des métastases pleurales était de 60 ans.

Nous avons constaté une prédominance masculine (55,45% hommes et 45,55% femmes) avec un sex-ratio de 1,24. Dans les mésothéliomes, 90% des patients étaient des hommes.

Le tabagisme était retrouvé dans 50% des cas, néanmoins chez 22.7% de nos patients, la notion de tabagisme n'a pas été précisée. 34.54% des patients tabagiques ont développé une métastase pleurale d'un carcinome broncho-pulmonaire.

Le type histologique prédominant était les métastases qui représentaient 88,2% des cas, le mésothéliome représentait 9,1% des cas. Les autres tumeurs de la plèvre étaient rares et représentaient seulement 2,7% de notre série : tumeur adénomatoïde et lymphomes(Figure 1).

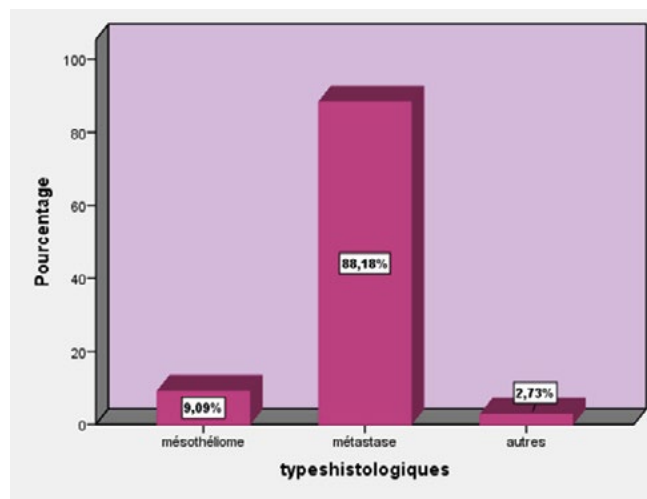


Figure 1 : Répartition des types histologiques des tumeurs de la plèvre

Dans les métastases, une large prédominance des carcinomes était constatée : 88,16% des cas. L'origine pulmonaire était prédominante : 40% des cas (Figure 2), suivie par l'origine mammaire : 22.7% des cas (Figure 3). L'origine digestive (pancréatique, gastrique et colique) représentait 7.3% et l'origine gynécologique (surtout ovarienne) représentait 1.8% de nos cas. Quant aux sarcomes, nous avons observé un seul cas de métastase pleurale d'un sarcome à cellules fusiformes. Dans 14,5% des cas, le site primitif était indéterminé

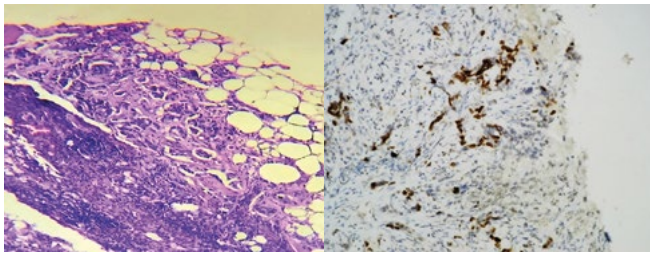


Figure 2 : Métastase pleurale d'un adénocarcinome pulmonaire. A : HEx10, B : expression nucléaire du TTF1 en IHC

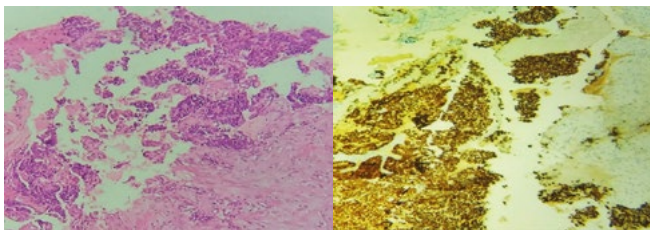


Figure 3 : Métastase pleurale d'un carcinome mammaire. A : HEx10, B : expression des récepteurs oestrogéniques en IHC

Dans les mésothéliomes, l'exposition à l'amiante était retrouvée dans 50 % des cas et dans 49.1% des cas, elle n'a pas été précisée. Chez un seul cas de mésothéliome, il s'agissait d'une exposition professionnelle liée à des produits chimiques (pharmacien en chimie industrielle). Le mésothéliome était dans 90% des cas de type épithélioïde et dans 10% des cas de type sarcomatoïde (Figure 4). Nous n'avons pas eu de forme biphasique dans notre série.

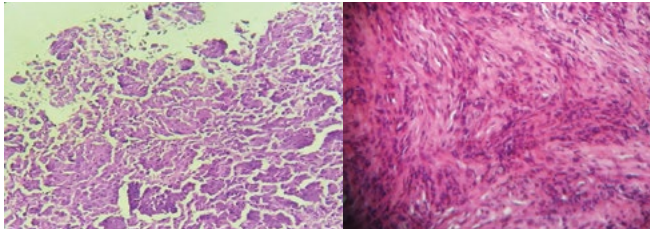


Figure 4 : Mésothéliome pleural. A : variante épithélioïde HEx10, B : variante fusiforme HEx20

Pour l'étude IHC, le choix des anticorps était fonction de l'aspect morphologique de la prolifération tumorale : épithélioïde ou fusiforme/sarcomatoïde. Les anticorps qui ont été utilisés le plus fréquemment dans notre service étaient : la calrétinine, l'EMA et WT1 comme marqueurs de cellules mésothélioïdes (Figures 5), le TTF1, les récepteurs hormonaux et GATA3 comme marqueurs de carcinomes.

Le tableau 1 montre le résultat positif obtenu avec les anticorps utilisés dans

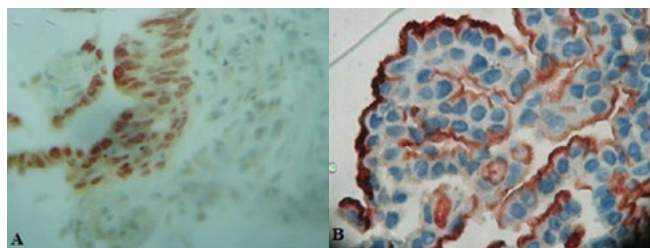


Figure 5 : Mésothéliome pleural IHC. A : calrétinine aspect d'un « œuf sur le plat », B : EMA expression membranaire.

les deux pathologies tumorales les plus fréquentes (métastase et mésothéliome).

Tableau 1 : Nombre des cas positifs parmi les cas testés pour les différents anticorps

	CALR	EMA	TTF-1	CK7	CK20	R.H	GATA3	Moc31	GLUT1	WT 1	Pax 8
<b>Mésoth</b>	10/10*	10/10**	0/10	1/10	1/1	0/0	0/0	0/0	1/1	2/3	0/0
<b>Méta</b>	5/97***	53/97***	38/97	11/142/10	23/29	8/22	1/1	1/1	0/4	2/2	

(\* ) Marquage nucléaire et cytoplasmique, d'aspect œuf sur le plat, (\*\* ) Marquage membranaire, (\*\*\*) Marquage cytoplasmique

#### 4. DISCUSSION :

A l'issue de notre recrutement, nous avons recensé 110 cas de tumeurs pleurales sur une période de 50 mois. L'âge moyen de survenue était de 62 ans. Pour les mésothéliomes, la moyenne d'âge était de 55 ans, Ce résultat est proche de celui de H.Bakkal qui était de 58 ans1.

Nous avons montré une prédominance masculine avec un sex-ratio de 1.24 pour tout type histologique confondu. Le mésothéliome survient préférentiellement chez l'homme1,2. Dans notre série 9 cas correspondaient à des hommes et 1 seul à une femme. Cette prédominance masculine est en grande partie liée à l'exposition professionnelle à l'amiante qui concerne surtout les hommes3. Dans notre série, la notion d'exposition professionnelle à l'amiante a été retrouvée chez 05 patients porteurs de mésothéliome soit 50 % des cas. Cependant, dans 40% des cas, cette notion n'a pas été précisée par manque de renseignements fournis dans les fiches de demande d'examen anatomopathologique. La variante la plus fréquente du mésothéliome était la variante épithélioïde représentant 90% des cas de notre série, ce qui concorde avec les données de la littérature1-5.

Dans les métastases pleurales, l'origine pulmonaire est la prédominante suivie par l'origine mammaire6,7. Nous avons obtenu le même résultat dans notre série. Les autres origines sont moins fréquentes. Certaines cytokératines présentent une grande sensibilité et une assez grande spécificité pour un diagnostic précis. Parmi celles-ci l'utilisation conjointe des anti-cytokératines anti-CK7 et anti-CK20 peut suggérer l'origine d'une métastase par son phénotype. Le tableau 2 montre les différentes probabilités de l'origine d'une métastase selon le phénotype des CK7 et CK208.

Tableau 2 : Probabilité de l'origine d'une métastase selon l'expression des CK7/CK20

Profil phénotypique	Origine supposée de la tumeur
CK7+ /CK20+	Vessie, estomac, pancréatico-biliaire, poumon et ovaire mucineux
CK7+ /CK20 -	Estomac, pancréatico-biliaire, adénocarcinome poumon, sein et endocol, endomètre, thyroïde, ovaire non mucineux
CK7- /CK20+	Colorectal, estomac
CK7- /CK20 -	Hépatocarcinome, rein, prostate, corticosurrénale

L'étude IHC est aussi indispensable pour le diagnostic de mésothéliome. Cependant, il n'existe pas à l'heure actuelle de marqueurs 100% spécifiques ni 100% sensibles pour le diagnostic de mésothéliome2,3,5,9,10, c'est ce qui fait la difficulté d'établir le diagnostic de cette tumeur réputée agressive et de très mauvais pronostic. Le Panel International des Mésothéliomes recommande une combinaison de deux marqueurs de valeur diagnostique positive (calrétinine, WT1, D2-40, EMA membranaire, CK5/6...etc) à deux marqueurs de valeur diagnostique négative dits marqueurs de carcinome (TTF1, GATA3, EMA cytoplasmique, récepteurs hormonaux, MOC31...etc) ou de sarcome (CD34, bcl2, desmine, PS100...etc)3. Le choix du panel immunohistochimique varie en fonction de l'aspect morphologique de la prolifération. Il est par ailleurs conseillé à chaque équipe d'établir sa batterie d'anticorps et de développer des contrôles internes au laboratoire ou de se référer à des laboratoires de référence pour les modalités techniques et les contrôles externes. Dans notre série, nous avons eu recours souvent aux anticorps calrétinine, EMA et WT1 comme des marqueurs positifs pour le mésothéliome et TTF1 (pour l'origine pulmonaire), GATA3 et récepteurs hormonaux (pour l'origine mammaire) comme marqueurs négatifs. Les anticorps GLUT1 et MOC 31 sont des anticorps performants qui ont été nouvellement introduits dans notre panel (comme marqueur positif et négatif respectivement). Enfin, il est important de rappeler que les renseignements cliniques et paracliniques des patients jouent un rôle primordial dans le choix des anticorps à utiliser à fin d'aboutir à un diagnostic anatomopathologique fiable.

## 5. CONCLUSION

La pathologie pleurale est fréquente et est centrée sur le diagnostic du mésothéliome, tumeur primitive rare de la plèvre et, les métastases de cancer de voisinage ou extra thoraciques, de loin les plus fréquentes. Les problèmes rencontrés dans le diagnostic de cette pathologie sont fréquents et sont liés d'une part au manque de renseignements cliniques et paracliniques fournis dans les fiches de demande d'examen anatomopathologique, et d'autre part, au grand mimétisme du mésothéliome pleural avec des lésions métastatiques et même réactionnelles. L'analyse IHC combinée au contexte clinique et radiologique est incontournable pour résoudre ces difficultés.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Bakkal H, Benelloune H. Le mésothéliome pleural malin: à propos de 28 cas. *Rev Mal Respir Actual.* 2020;12(1):253-254. doi:10.1016/j.rmra.2019.11.569
2. Greillier L, Scherpereel A, Zalcman G. Diagnostic and therapeutic management of malignant pleural mesothelioma in 2020. *Rev Mal Respir Actual.* 2020;12(2, Supplement):2S141-2S149. doi:10.1016/S1877-1203(20)30095-1
3. Locatelli-Sanchez DM. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique. Published online 2020:39.
4. Françoise Galateau-Salla EB. Difficultés diagnostiques en pathologie pleurale, cas n°9. Mésothéliome malin épithélioïde et pneumothorax. *AIP.* 2010;(51).
5. Travis WD, Weltgesundheits organisation, International Agency for Research on Cancer, eds. WHO Classification of Tumours of Lung, Pleura, Thymus and Heart: ... Reflects the Views of a Working Group That Convened for a Consensus and Editorial Meeting at the International Agency for Research on Cancer, Lyon, April 24 - 26, 2014. 4. ed. International Agency for Research on Cancer; 2015.
6. Marie-Christine Copin HC. Difficultés diagnostiques en pathologie pleurale, cas n°5. Adénocarcinome pseudomésothéliomateux. *AIP.* 2010;(51).
7. Karpathiou G, Stefanou D, Froudarakis ME. Pleural neoplastic pathology. *Respir Med.* 2015;109(8):931-943. doi:10.1016/j.rmed.2015.05.014
8. Belleannée G. Tumeurs sans primitif connu: place de l'immunohistochimie. *ONCOLOGIE.* 2004;6(4):252-255. doi:10.1007/s10269-004-0056-1
9. Chung A, Galateau-Salle F, Roden AC, et al. Malignant mesothelioma in situ: morphologic features and clinical outcome. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* 2020;33(2):297-302. doi:10.1038/s41379-019-0347-0
10. AlujaJaramillo F, Gutierrez F, Bhalla S. Pleural tumours and tumour-like lesions. *Clin Radiol.* 2018;73(12):1014-1024. doi:10.1016/j.crad.2018.07.093

# Profil épidémiologique et caractéristiques cliniques de la maladie de Crohn dans un centre hospitalier Algérien

M. Fissah, A. Rechach, M. Charifi, F. Menzou, S. Taharboucht, M. Djouhri, L. Talbi, N. Touati, L. Atif, M. Rabhia, A. Chibane.

Service de médecine interne du CHU de Douéra.

## RÉSUMÉ

**Introduction :** La maladie de Crohn (MC) fait partie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, c'est une maladie évolutive allant de la simple inflammation jusqu'aux complications aiguës pouvant menacer le pronostic vital. L'objectif de cette étude est d'établir le profil épidémiologique et les caractéristiques cliniques de la MC afin d'améliorer la précocité du diagnostic et l'efficacité de la prise en charge.

**Matériels et méthodes :** C'est une étude transversale observationnelle comportant 118 patients atteints de MC, sur laquelle ont été analysés les données anamnestiques, cliniques, biologiques et morphologiques, tous les patients ont bénéficié d'un examen clinique minutieux, d'une Entero-IRM ou d'un Entero-Scanner et d'une iléocoloscopie.

**Résultats :** Le sex ratio était de 1,46. L'âge moyen de la population globale était de  $36,49 \pm 11,62$  [19-67] ; il n'y avait aucune prédominance d'un phénotype particulier ; les manifestations anoperinéales étaient présentes chez 25,6 % des sujets ; les complications comme les abcès et les fistules étaient retrouvées chez 36,4 % des patients ; La présence de manifestations extradiigestives chez nos patients était de 29,3% avec une prédominance de l'atteinte articulaire ; 59,8% étaient en poussée dont 27,4 % en poussée sévère ; La moyenne de la CRP dans notre étude était de  $15,66 \text{ mg/l} \pm 22,90$  elle était positive chez 47% des patients ; 39,8% de nos patients ont eu au moins une fois recours à la chirurgie ; le taux de récurrence sur l'année précédant l'examen était de 36,9 %.

**Conclusion :** La fréquence des formes compliquées et le recours précoce à la chirurgie comparée à la littérature semblent plus élevés dans notre population, ce qui témoigne d'une présentation plus sévère de la maladie. Cette gravité semble étroitement liée au retard diagnostique et à une certaine inertie thérapeutique.

**Keywords :** Maladie inflammatoire chronique de l'intestin, Maladie de Crohn, Epidémiologie

## INTRODUCTION

La MC est une inflammation chronique de l'intestin qui survient à tout âge, on note un pic d'incidence entre 20 et 30 ans même si 5 % des formes se déclarent après 60 ans. Il existe 10 % de formes pédiatriques (avant 17 ans), et une légère prédominance féminine dans les pays à forte incidence [1].

Comme ça a été rapporté dans le registre EPIMAD il s'agit plutôt des formes iléocoliques chez l'enfant et colique chez les sujets de plus de 60 ans [1]. La présentation clinique est tributaire de la nature, la localisation et de la sévérité des lésions touchant le tube digestif, celle-ci peut correspondre à des sténoses, des fistules et abcès ou à une simple inflammation pariétale. La MC peut toucher le tube digestif de la bouche à l'anus, elle est transmurale et ménageant des espaces de muqueuses saines, avec notamment des atteintes extradiigestives : articulaires, oculaires, cutanées et vasculaires. La maladie peut évoluer en général par poussées et remissions d'intensité variable.

Dans une cohorte Suisse (932 patients), le délai médian de diagnostic était de neuf mois, trois quarts des patients étant diagnostiqués dans les deux ans après le début des symptômes. La forme iléale pure chez les sujets jeunes présentait le plus grand retard diagnostique [2].

Les signes cliniques ou biologiques orientant vers une MC sont divers allant de signes digestifs typiques : diarrhée chronique (> 6 semaines), douleurs abdominales inexplicables associées à un syndrome inflammatoire inexplicé, des signes de malabsorption : une anémie, une hypo albuminémie, des carences vitaminiques, une altération de l'état général, un retard staturo-pondéral à des lésions proctologiques plus évocateurs (abcès périanal récidivant, fissures anales multiples, antérieures ou latérales, fistules complexes), ou à des signes généraux (asthénie, amaigrissement, ou fièvre), ou à des signes extradiigestifs. La maladie peut se présenter avec des sténoses digestives se révèlent le plus souvent par un syndrome de Koning ou carrément syndrome subocclusif. Les abcès intra-abdominaux et les suppurations sont la conséquence des fistules internes et siègent volontiers en amont de sténoses. Un an après le diagnostic de MC, la prévalence des fistules anopérinéales dans une étude de population était de 12 % et de 25 % 20 ans après [3]. Une étude récente en population a retrouvé une probabilité cumulée de 5,8 % pour les sténoses anales dix ans

après le diagnostic [4].

Les signes extradiigestifs peuvent précéder, accompagner ou évoluer indépendamment des symptômes digestifs, elles touchent plus d'un tiers des patients atteints de MC [5]. Les plus fréquentes des lésions extradiigestives sont les manifestations articulaires (20 à 30 % des patients), il s'agit des atteintes axiales avec notamment les spondylarthropathies et des arthropathies périphériques (pauci-articulaires ou polyarticulaires).

Les dermatoses réactionnelles constituent essentiellement les atteintes dermatologiques au cours de la MC, elles évoluent de façon parallèle aux signes digestifs, les lésions granulomateuses (Crohn métastatique) et les lésions carenciales. Les principales lésions réactionnelles sont : l'aphtose buccale, l'érythème noueux et le Pyoderma gangrenosum.

On peut avoir également d'autres manifestations extradiigestives (MED) telles que les atteintes ophtalmologiques (uvéïte, épisclérite, sclérite) . Finalement tout clinicien qui doit prendre charge cette pathologie doit avoir une connaissance de ses symptômes et de ses variantes cliniques.

L'objectif de cette étude est d'établir le profil épidémiologique et les caractéristiques cliniques de la MC afin d'améliorer la précocité du diagnostic et l'efficacité de la prise en charge.

## MATÉRIEL ET MÉTHODE :

### Population et design de l'étude :

Il s'agit d'une étude prospective, transversale, monocentrique menée sur une période allant de février 2020 à février 2023 au niveau service de médecine interne, CHU de Douéra à Alger. Ont été inclus : tout patient se présentant au pavillon des urgences, suivi à la consultation ou hospitalisés âgés de 16 ans et plus, chez lesquels le diagnostic de maladie de Crohn a été retenu quel que soit le délai diagnostique. Tous les participants étaient volontaires, ils ont été informés des objectifs de l'étude. Leurs consentements éclairés et leurs engagements dans le respect d'éventuelles visites de suivi ont été obtenus

### Collection de données démographiques, cliniques et paracliniques

Un protocole préétabli a été utilisé pour rassembler les renseignements cliniques : Un interrogatoire à la recherche d'antécédents personnels et familiaux du patient avec recherche de ses habitudes toxiques (le tabac), la notion de maladie de Crohn familiale et l'ancienneté de la maladie ; Un examen somatique minutieux et le dosage sérique de la CRP ; Un bilan morphologique : Entero TDM ou Entero IRM et une iléocoloscopie.

Les indicateurs de l'inflammation ont été défini comme suit : la CRP comme indicateur biologique de l'inflammation. Nous avons considéré que : l'ancienneté de la maladie, le phénotype de la MC, l'étendue, les lésions anoperinéales, la MC compliquée, les MED, la poussée de la MC, le recours à la chirurgie et la récurrence de la MC sur l'année précédant le recrutement qui sont des facteurs de sévérité de la MC, comme indicateurs potentiels de l'inflammation.

L'évaluation de l'activité de la maladie était définie selon L'index d'Harvey et Bradshaw. Prenant en compte cinq paramètres mesurés : le bien-être général, la douleur abdominale, les selles liquides, la présence de masse abdominale, la présence de signes extradiigestifs. Lorsque le score est inférieur à 4, la MC est inactive, entre 4 et 12 elle est active, au-delà de 12 elle est sévère.

On a évalué le taux de récurrence à une année définie comme positif quand il est supérieur ou égal à deux poussées ou plus par an selon les recommandations de la société savante ECCO [6]. On a pris aussi les sujets qui ont bénéficié d'une chirurgie relative à la maladie de Crohn qui est considérée comme critère de gravité [7]. On a défini le phénotype et l'étendue de la MC selon la classification de Montréal. La présence de manifestations anoperinéales étaient représentées par les fissures, les ulcérations et les fistules. La présence de manifestations extradiigestives recherchées de la maladie de Crohn ont été les manifestations : articulaires, cutanées et oculaires. Les formes compliquées de la MC sont définies soit par un abcès ou une fistule (hormis les lésions anoperinéales qui sont traités comme facteur a part) diagnostiquées cliniquement ou par imagerie. Les formes sténosantes diagnostiquées à l'imagerie par Entero TDM ou l'Entero IRM ainsi que par l'endoscopie [6]. La CRP était considérée positive si elle était supérieure à 6 mg/l

### Analyse statistique

La normalité de la distribution de tous les paramètres quantitatifs a été vérifiée par le test de Shapiro-Wilk. A cet effet, ces variables continues ont été présentées sous forme de Moyennes + Ecart-types et comparées par le test T Student pour échantillons indépendants, Les variables qualitatives sont présentées sous forme d'effectifs et de pourcentages et sont comparées par le test Chi2 de Pearson pour la tendance.

## RÉSULTATS

### Caractéristiques démographiques :

Notre échantillon est constitué de 70 hommes (59,3%) et de 48 femmes (40,7%) avec un sex ratio de 1,46. Presque deux tiers de la population était âgés de moins de 40 ans et que 85,6 % de la population avait un âge inférieur à 50 ans, ce qui dénote que notre population est jeune, mais pas de différence significative entre les classes d'âge avec un  $p=0,1$ . L'âge moyen de la population globale est de  $36,49 \pm 11,62$  avec une médiane à 34 ans et des extrêmes de 19 et de 67 ans. L'âge moyen chez les femmes était de  $38,44 \pm 13,47$  avec une médiane à 35,5 et des extrêmes de 19 et 67 ans. L'âge moyen chez les hommes était de  $35,12 \pm 10,05$  avec une médiane de 34 ans et des extrêmes de 19 et 57 ans, Il n'y avait pas de différence significative avec un  $p = 0,13$ . Il y avait plus d'homme que de femme sauf quand l'âge dépassait 50 ans mais sans différence significative  $p = 0,30$ . Dans notre série un parent de premier degré était porteur d'une MC dans 7,9 % des cas, la notion de maladie de Crohn familiale était retrouvée dans 16,8 % des cas.

Le tableau 1 résume les principales données démographiques des patients

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques de la population étudiée

Variables	Résultats
<b>Sexe</b>	
- Masculin	70 (59,3 %)
- Féminin	48 (40,7 %)
- Sex ratio (H/F)	1,46
<b>Âge (ans)</b>	
- Âge moyen global $\pm$ écart-type	$36,49 \pm 11,62$
- Médiane (extrêmes)	34 ans (19 – 67 ans)
- Âge moyen chez les femmes $\pm$ écart-type	$38,44 \pm 13,47$
- Médiane femmes (extrêmes)	35,5 ans (19 – 67 ans)
- Âge moyen chez les hommes $\pm$ écart-type	$35,12 \pm 10,05$
- Médiane hommes (extrêmes)	34 ans (19 – 57 ans)
- Age < 50 ans	85,6 %
<b>Antécédents familiaux</b>	
- Parent de 1er degré atteint de MC	7,9 %
- Antécédents familiaux de maladie de Crohn	16,8 %

### Caractéristiques cliniques :

La durée moyenne de la maladie dans notre population était de 61 mois  $\pm$  68 avec une médiane de 42 mois et des extrêmes allant du statut de nouveau patient à une durée de 432 mois. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux sexes concernant l'ancienneté de la maladie avec  $p=0,85$ . 24,8 % de nos patients avaient une maladie de Crohn récente.

On a retrouvé dans notre série aucune prédominance d'un phénotype de la maladie de Crohn avec une forme pénétrante à 35%. Dans notre population 19,1 % avaient une forme étendue iléopancolique. On a retrouvé 33,9% de patients avec une maladie sténosante.

Nos patients avec des manifestations anoperinéales représentaient 25,6 % avec une prédominance masculine mais qui est non significative  $p=0,57$ .

Les complications comme les abcès et les fistules étaient retrouvées chez 36,4 % des patients sans différence significative entre les deux sexes  $p=0,53$ .

La présence de manifestations extradigestives chez nos patients était de 29,3%, l'atteinte articulaire dominait de façon significative avec un  $p=0,013$ .

Concernant la poussée de la maladie de Crohn 40,2% des patients étaient en rémission et 59,8% étaient en poussée dont 27,4 % qui étaient poussée sévère. La moyenne de la CRP dans notre étude était de  $15,66 \text{ mg/l} \pm 22,90$  avec une médiane de 6 et des extrêmes allant de 0,01 à 108,66, elle était positive chez 47% des patients.

On ne par ailleurs que la CRP était négative chez 72,3% pour les patients en rémission Clinique, et était significativement élevée chez les patients en poussée modérée ou sévère avec un  $p = 0,003$

Dans notre étude 39,8% de nos patients ont eu au moins une fois recours à la chirurgie.

Dans notre série on a évalué le taux de récurrence sur l'année précédent l'examen était de 36,9 %.

Le tableau 2 résume les principales données cliniques des patients

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques des patients atteints de maladie de Crohn

Variables	Résultats
Durée moyenne de la maladie	$61 \pm 68$ mois
Médiane de durée de la maladie	42 mois
Extrêmes de durée de la maladie	0 à 432 mois
Maladie de Crohn récente (< 12 mois)	24,8 %
Phénotype pénétrant	35 %
Phénotype sténosant	33,9 %
Atteinte étendue iléopancolique	19,1 %
Manifestations anoperinéales	25,6 %
Complications (abcès, fistules)	36,4 %
Manifestations extradigestives	29,3 %
Patients en rémission	40,2 %
Patients en poussée	59,8 %
Poussées sévères	27,4 %
CRP moyenne	$15,66 \pm 22,90 \text{ mg/L}$
Médiane de la CRP	6 mg/L
Extrêmes de la CRP	0,01 à 108,66 mg/L
CRP positive (> 5 mg/L)	47 %
CRP négative chez les patients en rémission clinique	72,3 %
Recours à la chirurgie (au moins une fois)	39,8 %
Récidive sur l'année précédente	36,9 %

## DISCUSSION

### Caractéristiques démographiques et socioéconomiques

Notre population est jeune avec une moyenne d'âge de  $36,49 \pm 11,62$ , chez les femmes elle était de  $38,44 \pm 13,47$  et chez les hommes elle était de  $35,12 \pm 10,05$ , cette moyenne est très proche de celle retrouvée dans cohorte "CESAME" qui était de 38 ans [8].

La tranche d'âge entre 20 et 30 ans était la plus représentée dans notre série ceci a été rapporté dans certaines études comme le registre français EPIMAD [9]. Dans notre population le sex-ratio était 1,46, cette prédominance masculine a été aussi retrouvée dans une étude de population EPI-IBD où on a retrouvé une prédominance masculine avec un sex ratio de 1,27 [10], ceci n'a pas été le cas dans l'étude de Altweg R ou il y avait une légère prédominance du sexe féminin dans les pays à forte incidence [9]; Par ailleurs dans trois études réalisées au niveau de la clinique de gastroentérologie au CHU Mustapha à Alger successivement entre 1981-1985, 1994-1998, il y avait plus d'homme que de femme avec un sex ratio successivement de 1,89 et 1,23, pour la troisième étude 2003-2006 il y avait une prédominance féminine avec un sex ratio à 0,89 ce qui montre une inversion du sex ratio avec le sexe féminin qui devient prédominant. In fine, y a-t-il une inversion du sex ratio ou des biais de recrutement ou une influence géographique la question reste entière.

### Caractéristiques cliniques :

Selon la classification de Vienne on peut classer la localisation de la MC en trois types : iléale, colique et iléo colique, la fréquence dans la littérature de ces localisations dépend de la région géographique et de l'évolution dans le temps de la maladie [11].

Dans notre série c'est la forme iléale qui prédominait avec 73,3 % ce qui n'était pas le cas dans une large cohorte de Cardiff ou la forme colique était présente dans 36% des cas (1986-1991) puis sa fréquence a augmenté jusqu'à 49% (1998-2003) [12]. Cette différence est due soit au mode de recrutement de nos patients parce que les crohniens qui se font suivre en milieu hospitalier sont plutôt ceux avec des formes sévères notamment des formes iléales compliquées soit fait que le diagnostic soit fait tardivement. Ajouté à ça, les formes coliques sont relativement des formes « bénignes » et se font suivre généralement en milieu libéral.

Concernant le phénotype, la forme inflammatoire sans sténose ni complications ne représentait que 23,1 % dans notre série, une fréquence basse par rapport à la littérature qui se situe entre 56% et 81% dans différentes cohortes [12] [13] [14]. Pour des raisons sociales ou socio-économiques nos patients ne semblent pas consulter au stade inflammatoire non compliqué expliquant ainsi cette différence de prévalence entre notre série et la littérature, nous avons constaté que nos patients consultaient dans la plupart des cas au stade de complications de la maladie à savoir une occlusion intestinale aiguë ou une subocclusion ou pour des complications septiques telles que les abcès, ceci pourrait expliquer également la fréquence élevée des formes pénétrantes

dans notre série qui atteint 34,7% par rapport à la littérature ou on fait des études de population générale (milieu hospitalier et milieu libéral) ou la fréquence était de 7 % [15].

Par ailleurs 36,9% de nos patients présentaient une forme active durant l'année précédant leur recrutement (les patients faisaient plus de deux poussées ou avait une maladie toujours active). Ceci nous amené à vérifier les causes possibles de cette forte prévalence de la forme active et ont retrouvés que le retard diagnostique, le suivi anarchique et l'inertie thérapeutique étaient fortement associés à ces formes

Les lésions anoperinéales au cours de la MC représentent un critère de sévérité et ont un impact sur la qualité de vie, leur fréquence dans notre série était de 25,6 %, ce qui rejoint la littérature. A titre d'exemple dans une étude issue du registre national danois incluant 9739 patients (1997-2015) la fréquence des LAP retrouvée était de 19 % [16], par ailleurs d'autres études collaboratives [17-18] ont retrouvé que l'incidence des suppurations anales concernaient plus de 21 % des patients.

Les manifestations extradiigestives au cours de la MC peuvent débuter avant, pendant ou après l'atteinte du tube digestif, elles représentaient 29,3% dans notre série avec une nette prédominance de l'atteinte articulaire dont la fréquence était de 79,4 %. Dans la littérature on retrouve une similitude avec nos résultats, la fréquence des MED et de l'atteinte articulaire étaient de 30%, et de 82% successivement dans la série de Bakkali M qui portait sur 999 patients [19]. L'hérédité dans la MC figure toujours dans les publications récentes surtout comme facteur génétique (NOD2) rentrant dans le cadre de la physiopathologie de la MC, dans notre série elle a été de 8% concernant les parents de 1er degré et fratrie et de 16,8 % pour une histoire familiale de MC. Dans la littérature on retrouve une fréquence à 6,1% dans le registre EPIMAD [8] et 23,6% pour la notion de Crohn familial dans la série de Prijic R [20].

#### Limites de l'étude :

Il aurait été souhaitable d'élargir l'échantillon afin d'améliorer la représentativité des résultats.

Le recrutement hospitalier, bien que pertinent pour les formes actives, pourrait limiter l'inclusion des cas modérés ou peu symptomatiques.

## CONCLUSION

Notre étude montre que, sur le plan démographique, nos données sont globalement en accord avec celles de la littérature. En revanche, un contraste important apparaît concernant l'activité de la maladie, la fréquence des formes compliquées et le recours précoce à la chirurgie, ce qui témoigne d'une présentation plus sévère de la maladie. Cette gravité semble étroitement liée au retard diagnostique, à un suivi médical anarchique, ainsi qu'à une certaine inertie thérapeutique.

À la lumière de ces résultats, nous recommandons de renforcer les connaissances des praticiens concernant la maladie de Crohn, tant sur le plan diagnostique que thérapeutique, afin de réduire la morbi-mortalité associée à cette pathologie.

Il apparaît également essentiel de mettre en place des protocoles de dépistage et de prise en charge standardisés, adaptés au contexte local. Une meilleure coordination entre les différents acteurs de santé pourrait également contribuer à améliorer le pronostic des patients.

**Remerciements :** L'auteur tient à remercier les médecins du service de médecine interne du CHU de Douéra.

**Conflits d'intérêts :** Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

**Orcid ID :** 0009-0004-0066-375X.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] C. Gower-Rousseau et al., « Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD) », *Dig. Liver Dis. Off. J. Ital. Soc. Gastroenterol. Ital. Assoc. Study Liver*, vol. 45, no 2, Art. no 2, févr. 2013, doi: 10.1016/j.dld.2012.09.005
- [2] S. R. Vavricka et al., « Systematic evaluation of risk factors for diagnostic delay in inflammatory bowel disease », *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 18, no 3, Art. no 3, mars 2012, doi: 10.1002/ibd.21719.
- [3] D. A. Schwartz et al., « The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota », *Gastroenterology*, vol. 122, no 4, Art. no 4, avr. 2002, doi: 10.1053/gast.2002.32362.
- [4] L. Peyrin-Biroulet, E. V. Loftus, W. J. Tremaine, W. S. Harmsen, A. R. Zinsmeister, et W. J. Sandborn, « Perianal Crohn's disease findings other than fistulas in a population-based cohort », *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 18, no 1, Art. no 1, janv. 2012, doi: 10.1002/ibd.21674.
- [5] S. R. Vavricka et al., « Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort », *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 106, no 1, Art. no 1, janv. 2011, doi: 10.1038/ajg.2010.343.
- [6] Fernando Gomollón, Axel Dignass, Vito Annesse, Herbert Tilg, Gert Van Assche, James O. Lindsay, Laurent Peyrin-Biroulet, Garret J. Cullen, Marco Daperno, Torsten Kucharzik, Florian Rieder, Sven Almer, Alessandro Armuzzi, Marcus Harbord, Jost Langhorst, Miquel Sans, Yehuda Chowers, Gionata Fiorino, Pascal Juillierat, Gerassimos J. Mantzaris, Fernando Rizzello, Stephan Vavricka, Paolo Gionchetti, on behalf of ECCO, 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 11, Issue 1, January 2017, Pages 3–25, <https://doi.org/10.1093/ecco-icc/ijw168>
- [7] « Catherine Reenaers, Maladie de Crohn minime à modérée : comment la définir, quelles stratégies? », *postu 2015* .
- [8] Beaugerie L, Carrat F, Nahon S, Zeitoun JD, Sabaté JM, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, Allez M, Fléjou JF, Kirchgerner J, Svrcek M; Cancers et Surrisque Associé aux Maladies Inflammatoires Intestinales En France Study Group. High Risk of Anal and Rectal Cancer in Patients With Anal and/or Perianal Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun;16(6):892-899.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2017.11.041. Epub 2017 Dec 2. PMID: 29199142.
- [9] « R. Altwegg, L. Peyrin-Biroulet, EMC - Gastro-entérologie, Volume 11 > n°3 > juillet 2016 ».
- [10] Burisch J, Zammitt SC, Ellul P, Turcan S, Duricova D, Bortlik M, Andersen KW, Andersen V, Kaimakiotis IP, Fumery M, Gower-Rousseau C, Girardin G, Valpiani D, Goldis A, Brinar M, Cuković-Čavka S, Oksanen P, Collin P, Barros L, Magro F, Misra R, Arebi N, Eriksson C, Halfvarson J, Kievit HAL, Pedersen N, Kjeldsen J, Myers S, Sebastian S, Katsanos KH, Christodoulou DK, Midjord J, Nielsen KR, Kiudelis G, Kupcinskis L, Nikulina I, Belousova E, Schwartz D, Odes S, Salupere R, Carmona A, Pineda JR, Vegh Z, Lakatos PL, Langholz E, Munkholm P; Epi-IBD group. Disease course of inflammatory bowel disease unclassified in a European population-based inception cohort: An Epi-IBD study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jun;34(6):996-1003. doi: 10.1111/jgh.14563. Epub 2019 Jan 21. PMID: 30562421.
- [11] S. Anivan, S. H. Park, et E. V. Loftus, « Epidemiology, Natural History, and Risk Stratification of Crohn's Disease », *Gastroenterol. Clin. North Am.*, vol. 46, no 3, p. 463-480, sept. 2017, doi: 10.1016/j.gtc.2017.05.003.
- [12] Ramadas AV, Gunesh S, Thomas GA, et al. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut* 2010;59(9):1200-6
- [13] Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis* 2013;45(2):89-94
- [14] Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, et al. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology* 2010;139(4):1147-55
- [15] J. Burisch et al., « Initial Disease Course and Treatment in an Inflammatory Bowel Disease Inception Cohort in Europe: The ECCO-EpiCom Cohort », *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 20, no 1, p. 36-46, janv. 2014, doi: 10.1097/01.MIB.0000436277.13917.c4.
- [16] M. D. Wewer, M. Zhao, A. Nordholm-Carstensen, P. Weimers, J. B. Seidelin, et J. Burisch, « The Incidence and Disease Course of Perianal Crohn's Disease: A Danish Nationwide Cohort Study, 1997–2015 », *J. Crohns Colitis*, vol. 15, no 1, p. 5-13, janv. 2021, doi: 10.1093/ecco-icc/ijaa118.
- [17] Schwartz DA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002;122(4):875-80.
- [18] Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Perianal Crohn's disease findings other than fistulas in a population-based cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(1):43-8.
- [19] Bakkali Marwa, Ajana Fatimazahra, Benelbarhadi Imane, and al. Manifestations extradiigestives dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *jfhod 2022*
- [20] R. Prijic, V. Premuzic, M. Brinar, Z. Krznaric, B. Jelakovic, et S. Cukovic-Čavka, « Increased arterial stiffness – similar findings in patients with inflammatory bowel disease without prior hypertension or diabetes and in patients with well-controlled hypertension », *Blood Press.*, vol. 27, no 4, p. 240-246, juill. 2018, doi: 10.1080/08037051.2018.1476055.

# Syndrome de Lyell et de Steven-Johnson induit par le Pyrazinamide

M. Oulad Kouider, H. Madi, S. Alihalassa

Service de Pneumologie EPH Blida. Faculté de médecine université Blida1

## INTRODUCTION

Les toxidermies médicamenteuses englobent l'ensemble des manifestations cutanées consécutives à l'introduction systémique de produits pharmaceutiques utilisés dans un but diagnostique, thérapeutique ou préventif, par voie locale, entérale ou parentérale. Le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et le syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique toxique (NET) sont des toxidermies graves qui peuvent engager le pronostic vital. Ce sont des réactions idiosyncrasiques, aiguës, imprévisibles, survenant aux doses thérapeutiques usuelles 1

## CAS CLINIQUE

Patient Z.I agé de 73 ans, tabagique 120 PA nonsevré, alcoolique sevré, chez qui un traitement antituberculeux ; Rifampicine(R), Isoniazide(H), Pyrazinamide(Z) et Ethambutol(E) était administré pour une tuberculose pulmonaire. Après 32 jours de traitement un prurit est apparu suivi d'une éruption cutanée.

L'examen dermatologique a retrouvé : sécheresse cutanée, des éruptions cutanées maculo-papuleuses et squameuses très prurigineuses diffuses sur le tronc, les membres et le visage devenues rapidement vésiculeuses puis bulleuses et nécrosées avec une brûlure cutanée diffuse estimée de deuxième degré. Le reste de l'examen était normal. Le bilan biologique montre un bilan hépatique perturbé (cytolyse avec cholestase hépatique).

## TRAITEMENT

Le patient était mis sous antihistaminique, dermocorticoïde, crème émolliente avec une hydratation parentérale. Le traitement antituberculeux était arrêté pendant trois semaines ; guérison spontanée et progressive des lésions cutanées. Une réintroduction avec identification était effectuée. Après quelques heures de réintroduction du PYRAZINAMIDE une récurrence des lésions cutanées était constatée avec une fièvre.

## EVOLUTION:

L'évolution était satisfaisante après la suppression du Pyrazinamide, et le traitement général et local, apyrexie et disparition des lésions dermatologiques



Figure 1 : Evolution des lésions cutanées après suppression du Pyrazinamide

## DISCUSSION

Le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et le syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique toxique (NET) sont des toxidermies graves qui engagent le pronostic vital. Et leur prise en charge est souvent difficile.

Ce sont des réactions aiguës, imprévisibles, qui peuvent survenir aux doses thérapeutiques usuelles. Ils sont considérés comme une réaction immunitaire d'hypersensibilité de type retardée aux médicaments, dont les mécanismes ne sont pas clairs 1

-La nécrolyse épidermique inclut le syndrome de Stevens-Johnson (SJS, surface décollée/décollable <10%), et le syndrome de Lyell (ou nécrolyse épidermique toxique, NET, surface décollée ≥30%) et le syndrome de chevauchement (surface décollée 10 à 29%).

Il s'agit d'une maladie rare mais grave avec une mortalité en phase aiguë de 20 à 25 %, et de 30 à 35 % à 1 an. Qui laissent des séquelles graves. Ces maladies rares sont causées dans 85% des cas par la prise de médicaments

## LA MALADIE ÉVOLUE EN DEUX PHASES :

(1) la phase aiguë, brutale, pouvant engager le pronostic vital en fonction de la gravité des lésions cutanées et muqueuses. Aucun traitement d'efficacité prouvée n'est connu.

(2) la phase chronique connue par l'installation des différentes séquelles, (90 % des patients à 1 an) dont les mécanismes restent mal connus. Les sé-

quelles physiques touchent le plus souvent la peau (sécheresse, anomalies de la pigmentation, et de la sudation), les yeux (conjonctivite chronique, brides, anomalies cornéennes), la bouche (sécheresse, altérations dentaires), Les séquelles psychologiques sont fréquentes (2)

## MÉDICAMENTS INCRIMINÉS :

- Allopurinol .
- Sulfamides anti-infectieux (sulfasalazine, sulfaméthoxazole-triméthoprime, dapson...)
- Névrapine .
- Anti-épileptiques de la famille des amines aromatiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne .
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) surtout les oxicams .
- Inhibiteurs de la pompe à protons (pantoprazole). (3)

## DIAGNOSTIC :

Le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell s'installent dans un contexte de fièvre, céphalées, toux associée à des douleurs corporelles. Ces symptômes apparaissent 1 à 3 semaines après le début du traitement. Ensuite, une éruption de la peau (couleur rouge) apparaît sur le visage, le cou et le tronc et elle s'étend au reste du corps d'une manière irrégulière.

Par la suite une extension importante des lésions sous forme de cloques en leur centre. La peau qui forme les cloques est flasque et se détache très facilement, au moindre contact sur une période de 1 à 3 jours.

Ces zones sont très douloureuses on peut avoir une chute des cheveux. Des ulcères se forment au niveau des muqueuses. Les lésions de la muqueuse buccale rendent l'alimentation difficile. C'est pourquoi les personnes peuvent baver. Les cornées peuvent être marquées de cicatrices. L'urètre peut être touché, rendant la miction difficile et douloureuse. Parfois les muqueuses du système digestif et respiratoire sont atteintes, ce qui provoque des diarrhées et une toux, une pneumonie. (4)

Il n'existe aucun examen biologique ou d'imagerie qui permette le diagnostic, le recours à une biopsie cutanée avec examen histopathologique (réalisation d'une immunofluorescence directe) est indispensable pour confirmer le diagnostic d'une part et éliminer les autres diagnostics différentiels

Donc une histologie cutanée suggestive (objectivant une nécrose de l'épiderme) est nécessaire pour un diagnostic certain.

## DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le syndrome de Stevens-Johnson doit être distingué de :

- l'érythème polymorphe majeur, se caractérise par des coccards typiques à disposition acrale, avec une tendance à la récurrence et dans (1/3 des cas) l'origine est post-infectieuse, en particulier post-herpétique.
- La nécrolyse épidermique toxique peut être confondue avec :
  - épidermolyse staphylococcique (nourrisson, pas d'érosions)
  - dermatose bulleuse auto-immune (absence de nécrose de l'épiderme, dépôts d'anticorps en immunofluorescence directe)
  - brûlures (absence de lésions muqueuses, nécrose épidermique de profondeur variable). (5)

## PRONOSTIC

La mortalité précoce est élevée d'environ 25 % (de 10 à 40% selon la surface décollée). Elle est principalement due à un sepsis et/ou à une défaillance multiviscérale (surtout par atteinte pulmonaire spécifique ou infectieuse). (5)

## PRISE EN CHARGE:

### 6.1. Mesures générales:

- Monitoring
- Hydratation : il faut assurer une bonne hydratation adaptée aux surfaces atteintes surtout pendant les premières 24h
- Correction des troubles électrolytiques

### 6.2. Mesures symptomatiques :

- Arrêt de tout médicament suspect
- Éviter les pertes thermiques
- Installation du patient sur un matelas recouvert des pansements hydrocellulaires non collants

- Ne pas débrider l'épiderme nécrosé .
- Asepsie rigoureuse
- Examen ophtalmologique dans les 24 premières heures et soins des yeux toutes les deux heures avec pommade vitamine A ophtalmique
- Examen ORL
- L'antibioprophylaxie est non recommandée : l'antibiothérapie ne se justifie qu'en cas d'infection invasive documentée ou d'instabilité hémodynamique
- Traitement antalgique
- Oxygénothérapie si besoin
- Anxiolytiques si besoin <sup>(6)</sup>

### 6.3.Traitements à visée étiologique :

Les données disponibles de la littérature ne permettent à ce jour de ne recommander aucun traitement à visée étiologique, que ce soit la corticothérapie générale, les immunoglobulines intraveineuses, la ciclosporine ou d'autres immunosuppresseurs.

## CONCLUSION

La NET et le SSJ sont des toxidermies qui restent rares et graves se caractérisant par une nécrose de l'épiderme qui peuvent engager le pronostic vital. Seul le traitement symptomatique de la phase aiguë permet de réduire le taux de mortalité.

## BIBLIOGRAPHIES

- 1- Roujeau JC, Bonnetblanc JM, Schmutz J. Iatrogénie. Diagnostic et prévention. Ann Dermatol Venereol. 2002;129:2S163-2S169. [PubMed] [Google Scholar] [Ref list]
- 2-Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et nécrolyse épidermique toxique (NET ou syndrome de Lyell) Par Julia Benedetti , MD, Harvard Medical School Vérifié/Révisé avr. 2022
- 3- Nécrolyse épidermique @Orphanet 2019 Orphanet Urgences [http://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/NecrolyseEpidermiqueToxique\\_FR\\_fr\\_EMG\\_ORPHA537.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/NecrolyseEpidermiqueToxique_FR_fr_EMG_ORPHA537.pdf)
- 4-Data from Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, et al: SCORTEN: A severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. J Invest Dermatol 115:149-153, 2000. doi: 10.1046/j.1523-1747.2000.00061.x
- 5-Epidermolyse nécrosante suraiguë de Lyell ou toxic epidermal necrolysis Paul L. Bigliardi , Wassim Raffoul , Mette M. Berger
- 6- Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Nom de la maladie rare Nécrolyse épidermique Syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell Centre de référence des dermatoses bulleuses toxiques et toxidermies graves Hôpital Henri Mondor, Créteil
- 7 - Ingen-Housz-Oro S, Duong TA, de Prost N, Colin A, Fardet L, Lebrun-Vignes B, Barbaud A, Chosidow O, Wolkenstein P; centre de référence des dermatoses bulleuses toxiques et toxidermies graves et le FISARD. [Treatment of severe cutaneous adverse drug reactions]. Ann Dermatol Venereol. 2018 Jun - Jul;145(6-7):454-464.

# Syndrome de Ross plus avec dysautonomie étendue : À propos d'un cas particulier associant Horner, incontinence urinaire et hypotrichose.

MC. Chekkour

Laboratoire d'Investigation et de Recherche Spécialisées en Santé, Environnement et Innovation LIRSEI, Algérie.  
Faculté de médecine, Université de Sétif 1, Algérie.  
CHU SAADNA Mohamed Abdennour, Sétif, Algérie

## RÉSUMÉ

Le syndrome de Ross est une affection dysautonomique rare, caractérisé par la triade anhidrose segmentaire, pupilles toniques d'Adie et hypo ou aréflexie tendineuse. Le syndrome de Ross "Plus", encore plus rare, inclue d'autres dysautonomies tels qu'un syndrome de Horner.

Nous rapportons le cas exceptionnel d'un jeune homme qui présente, en plus des signes d'un syndrome de Ross classique, un syndrome de Horner, une incontinence urinaire ainsi qu'une hypotrichose, témoignant d'une dysautonomie plus étendue et qui répond de façon remarquable au traitement.

**Mots clés :** Syndrome de Ross, syndrome de Ross plus, dysautonomie, anhidrose, hyperhidrose, syndrome d'Harlequin, syndrome d'Adie, syndrome de Horner, incontinence urinaire, hypotrichose.

## ABSTRACT

Ross syndrome is a rare dysautonomic disorder characterized by the triad of segmental anhidrosis, Adie's tonic pupils, and hypo- or areflexia. Ross "Plus" syndrome, which is even rarer, includes additional dysautonomic features such as Horner syndrome.

We report the exceptional case of a young man who presents, in addition to the signs of classic Ross syndrome, Horner syndrome, urinary incontinence and hypotrichosis, indicative of more widespread autonomic dysfunction and who responds remarkably to treatment.

**Key words :** Ross syndrome, Ross plus syndrome, dysautonomia, anhidrosis, hyperhidrosis, Harlequin syndrome, Adie syndrome, Horner syndrome, urinary incontinence, hypotrichosis.

**Déclaration de liens d'intérêt :** L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts.

## INTRODUCTION

Le syndrome de Ross (SR) est une affection dysautonomique rare, d'expression variable, décrit essentiellement comme un désordre de la thermorégulation. <sup>1</sup> Il est important de noter qu'il est souvent sous-diagnostiqué, ce qui peut rendre difficile l'estimation précise de sa prévalence. Depuis la première description d'Alexander T. ROSS en 1958, moins de 100 cas ont été rapportés dans la littérature mondiale (Hamadeh G, 2023) <sup>2</sup> : environ 40 cas (Nolano M et al., 2006) <sup>3</sup>, moins de 60 cas (Ajay Kumar Mishra et al., 2017) <sup>4</sup>, Venkatraman C et al., 2018) <sup>5</sup>, moins de 80 cas dont 24 cas en Inde (Panda S et al., 2019). <sup>6</sup> Il est caractérisé par la triade anhidrose segmentaire, pupilles toniques et hypo ou aréflexie tendineuse. <sup>1</sup> Ce qui équivaut à une combinaison de 02 syndromes distincts <sup>7</sup> :

**Syndrome d'Harlequin (SHA) :** désigne la présence de bouffées vasomotrices faciales <sup>1,8</sup> et d'hyperhidrose faciales unilatérales, déclenchées par la chaleur, l'effort physique ou les réactions émotionnelles, associé à une pâleur et anhidrose controlatérales. <sup>8</sup>

**Syndrome de Holmes-Adie ou syndrome d'Adie (SA) :** désigne une pupille tonique d'Adie avec aréflexie tendineuse.

Il semble que les SHA, SA et SR, soient des manifestations différentes d'un même processus pathologique. <sup>9</sup>

Bien que d'évolution bénigne et chronique <sup>10</sup>, le SR peut entraîner une gêne sociale importante et certaines manifestations telles que l'aréflexie et l'hypohidrose peuvent s'aggraver avec le temps. <sup>9</sup>

Le syndrome de Ross plus (SR Plus) est une variante du SR classique. <sup>11</sup> Il inclue des symptômes neurologiques supplémentaires tels que le syndrome de Horner, d'autres dysautonomies et une atteinte neurologique plus étendue. C'est ce qui le rend encore plus rare avec seulement quelques cas rapportés dans la littérature. <sup>11</sup>

La pathogénie exacte de la maladie reste incertaine et mal connue. <sup>2</sup> Le SR résulte d'une lésion des cellules autonomes ganglionnaires sympathiques et parasymphatiques ou de leurs projections postganglionnaires. <sup>12</sup> Des données récentes suggèrent une réduction de l'innervation sudomotrice, vasomotrice et pilomotrice de la peau. <sup>7</sup>

Certaines études ont suggéré une origine auto-immune en raison de tests positifs pour différents anticorps, cependant, les résultats ne sont pas cohérents entre les études. <sup>2,4,13</sup> Les données récentes confirment quant à elles le rôle central de la neurodégénérescence dans la pathogénèse de cette maladie. <sup>2</sup>

## RAPPORT DE CAS

Nous étudions ici la présentation clinique, le profil dysautonomique et la prise en charge d'un cas original de syndrome de Ross Plus chez un homme de 37 ans, qui présente concomitamment une hypohidrose et une hyperhidrose, un syndrome de Horner (SH) et d'autres signes dysautonomiques complexes.

## ANTÉCÉDENTS PERSONNELS ET FAMILIAUX

Le patient est le 5<sup>e</sup> d'une fratrie de 8 (3 hommes et 5 femmes). Père de deux garçons en bonne santé, il exerce la profession d'électricien dans le secteur énergétique. Ses antécédents se limitent à un traumatisme facial en 2016 et une chirurgie nasale en 2021 pour déviation de la cloison nasale.

Aucun antécédent familial similaire ni pathologie neurologique n'a été identifié.

## OBSERVATION

Le début semble remonter à 2018 (à l'âge de 31 ans) marqué par l'apparition progressive d'une hémihyperhidrose gauche strictement limitée à l'hémiface et à l'hémicrâne, contrastant avec une anhidrose du reste du corps. Initialement, cette hypersudation était déclenchée par l'exposition à la chaleur (notamment en été) et l'effort physique (après chaque match de football amateur).

Au fur et à mesure, s'installait une :

- Thermophobie avec une intolérance invalidante à la chaleur,
  - Asthénie profonde entraînant une incapacité à poursuivre le sport plus de 10 minutes ou à monter sur des poteaux électriques au travail,
  - Incontinence urinaire (IU), surtout en période estivale (juin à septembre), survenant 10-15 minutes après verticalisation, marche ou effort physique.
- Ces quatre symptômes - hémihyperhidrose, thermophobie, asthénie et incontinence urinaire - constituent les plaintes cardinales du patient.
- Trouble vasomoteur, déclenchés par les efforts et à la chaleur :  
Érythème main/pied gauches, pâleur du pied droit  
Froideur des extrémités : ½ antérieure du pied droit (face dorsale et plantaire) et main gauche
  - Sécheresse cutanée.
  - Sensation de crépitements palpébraux (droit > gauche)
  - Sensation de sécheresse oculaire, sans xérostomie associée
  - Crampes douloureuses récurrentes, surtout au niveau des cuisses.
  - Notion de polydipsie, polyurie et pollakiurie.

À l'apparition des premiers symptômes, l'exposition à la chaleur et l'effort physique étaient les principaux facteurs déclenchants. Par la suite, l'évolution s'est faite vers l'aggravation progressive. Les manifestations cliniques peuvent désormais, survenir indépendamment de toute exposition thermique ou activité physique et sont de surcroît déclenchées par des stimuli émotionnels, même minimes.

## Examen clinique, retrouve :

1. Troubles sudatoires :

- Anhidrose généralisée, hormis l'hémiface gauche, l'hémicrâne gauche et la moitié gauche du cou.
- Hémihyperhidrose gauche crânio-facio-cervicale avec les caractéristiques suivantes :

- Persistance des symptômes (jour et nuit)
- Aggravation saisonnière marquée (prédominance estivale et pendant les périodes de chaleur)
- Exacerbation à l'effort physique (marche, course), à l'activité professionnelle et au stress thermique

À noter, l'épargne remarquable de la région péri-oculaire gauche qui reste anhidrotique.

**2. Troubles vasomoteurs :**

- Érythème localisé à gauche : face, pied et main
- Pâleur cutanée de l'hémiface droite (contrastant avec l'érythème controlatéral), de la région péri-oculaire gauche et du pied droit

**3. Xérodermie :**

Prédominante au tiers distal et antérieur des jambes et aux pieds.

**4. Troubles oculomoteurs :**

- Ptosis gauche isolé (Figure 1 et 2)
- Oculomotricité extrinsèque : mobilité oculaires normale dans toutes les directions, des deux côtés (DDC). Absence de paralysie ou limitation des mouvements conjugués.
- Oculomotricité intrinsèque :

Myosis bilatéral et symétrique. Pupilles de forme régulière. (Figure 1)  
Réactivité anormale :

- Ralentissement global des réflexes photomoteurs (direct et consensuel), DDC
- Latence prolongée de la contraction et de la dilatation pupillaire à la lumière
- Absence du réflexe pupillaire accommodatif (DDC) malgré une accommodation et convergence conservées

Caractère tonique (persistance de la contraction après stimulation lumineuse)  
5. Pseudo-énophtalmie gauche (Figure 2).

6. Iris normalement pigmenté, DDC (Figure 1 et 2).

7. Aréflexie tendineuse généralisée symétrique aux quatre membres qui persiste malgré les manœuvres de renforcement.

Sensibilité conservée à tous les modes. Absence de déficit moteur, de trouble du tonus ou d'atteinte cérébelleuse. Réflexe cutané-plantaire indifférent, DDC.

8. Incontinence urinaire. L'odeur normale des urines.

9. Hypotrichose axillaire gauche isolée (Figure 3), sans autre anomalie pileuse (face, thorax, pubis, membres et aisselle droite normaux). Chevelure normale (densité, répartition et cycle pileux préservés).

10. Denture marquée par des lésions carieuses étendue avec multiples exodonties (Figure 4).

11. Hallux valgus prononcé à droite.

12. Hypertonie plastique asymétrique, nette à droite après manœuvre de renforcement de Froment (absente à gauche) avec reproductibilité constante lors des consultations de suivi (sur 9 mois jusqu'en décembre 2024). Absence des autres signes Parkinsonien (akinésie et tremblement).

Le reste de l'examen est sans particularité, en particulier absence de :

- Céphalées, larmoiement.
  - Troubles respiratoires
  - Trouble visuels (diurne, crépusculaire et nocturne), ou auditif.
  - Trouble du sommeil.
  - Vertiges (orthostatiques, notamment), hypoacousie
  - Troubles génitaux (libido, érection, éjaculation), gynécomastie, galactorrhée
  - Trouble gastro-intestinaux, lésions cutanées (hyperkératose, érythème péri-oral, ichtyose, plaque lichénoïde), prurit ou démangeaisons, arthralgies, brachydactylie, scoliose
- Le fond d'œil est sans anomalie, DDC.

**Examens complémentaires**

- Bilan biologique :
- Hypertriglycéridémie fluctuante entre 2.5 et 6 g/L ((N < 1,7 g/L).
- Groupe sanguin AB positif. Crase sanguine, NFS et frottis sanguin : sans particularité.
- Biochimie standard : sans anomalie
- Glycémie, HbA1C, bilan rénal (urée sanguine, créatininémie), bilan hépatique (ALAT, ASAT), bilan lipidique (cholestérol total, HDL, LDL), taux d'acide urique, lactate déshydrogénase (LDH), bilan phosphocalcique, Créatine kinase (CK), bilan inflammatoire (VS, CRP, Latex, électrophorèse des protéines sériques EPPs), ASLO. Protides totaux,
- Bilan hormonal dans les limites de la normale : thyroïdien (FT3 FT4 TSHUS), gonadique (FSH/LH), cortisol 8h, ACTH, PTH.
- Sérologies négatives (hépatite B/C, VIH).
- Bilan d'auto-immunité négatif : AAN, ENA, APL (anti B2GP1, ACL IgM/IgG), ANCA (anti-MPO, anti-PR3, anti-GBM). Anticorps anti-TPO, anti-TG normaux.
- Test pour la maladie Fabry négatif. Le dosage de l' $\alpha$ -galactosidase A par spectrométrie de masse en tandem (MS/MS) sur tache de sang séché (DBS) montre une activité normale (3.3  $\mu$ mol/h ; seuil >2.8), excluant avec une forte probabilité la maladie de Fabry.

**Autres :** Vitamine B12 sérique normale, densité urinaire normale.

- Radiographie standard des pieds (face) : hallux valus droit, déformations mineures des phalanges des orteils.
- Échographie abdomino-pelvienne : stéatose hépatique diffuse avec discrète hépatomégalie, pointe de rate visible, aérocolie diffuse, pas d'autre anomalie.
- Échodoppler des troncs supra-aortiques : sans particularité pathologique notable.
- Doppler artériel et veineux des membres inférieurs : sans particularité.
- TDM faciale, SPC : polype inflammatoire du sinus maxillaire droit. Par ailleurs normal.
- TDM cervico-thoracique : pas de syndrome de masse cervico-facial ou mé-

diastino-pulmonaire. Adénomégalies inflammatoire bilatérales infracentimétrique des chaînes latéro-cervicales supérieures. Microkystes hépatiques dispersés.

- IRM cérébrale + AngioMR (avec injection de gadolinium) : réalisée à l'âge de 31 ans (début des symptômes). Sinusite maxillaire bilatérale. Pas d'anomalie parenchymateuse (excluant notamment une leucodystrophie). Glandes parotides normales. Angiographie cérébrale normale.

• ENMG des quatre membres : absence d'atteinte neurogène périphérique motrice ou sensitive mais la réponse cutanée sympathique est difficilement enregistrable pouvant évoquer une possible atteinte des petites fibres.

• Biopsies cutanées (décembre 2024) : deux fragments sur peau hypohidrotique (région latéro-cervicale gauche, cuir chevelu gauche) et 02 autres sur peau hyperhidrotique (aisselle gauche, paume gauche). Cependant la lecture anatomopathologique n'a pas été contributive.

• Bilan cardiovasculaire (examen clinique, ECG, échocardiographie transthoracique) est strictement normal.

**DIAGNOSTIC**

Le diagnostic retenu est celui d'un syndrome de Ross Plus, associant la forme classique d'un syndrome de Ross à divers autres signes dysautonomiques.

**Prise en charge et évolution clinique sous traitement médical**

• Pour son hypertriglycéridémie et sa stéatose hépatique, un traitement par Fénofibrate a été instauré. Il est, désormais, suivi en endocrinologie.

• L'hyperhidrose facio-cervicale gauche a été traitée par des injections de toxine botulique (BoNT) de type abobotulinumtoxin A. Les zones d'injection ont été préalablement identifiées par un test de Minor (application iode-amidon). Une faible dose de 6 unités par site a été utilisée, répartie sur 10 points d'injection. Une réponse spectaculaire a été observée dès la première séance (Figure 5).

• Pour son incontinence urinaire, un traitement anticholinergique par oxybutynine a été initié dès la deuxième séance, à la dose de 5 mg/jour. L'efficacité s'est avérée excellente, y compris durant la période estivale.

Lors de la quatrième séance, le patient se déclare satisfait du traitement. On observe une nette régression de la thermophobie et de l'asthénie. Il a pu reprendre son activité professionnelle et retrouver une vie sociale et familiale normale.

**DISCUSSION**

L'analyse clinique et paraclinique est en faveur d'un syndrome de Ross Plus d'évolution chronique, probablement présent depuis la puberté voire antérieurement.

Il s'agit d'un syndrome dysautonomique généralisée, fait de :

- Syndrome de Ross classique, associant :

**1. Signe d'Harlequin :**

Le phénomène d'Harlequin se caractérise par une érythrose avec flush et hyperhidrose strictement unilatérale (Lance et al., 1988).<sup>8</sup> Selon Willaert et al. (2009), le syndrome d'Harlequin (SHA) peut survenir isolément, ou s'intégrer dans un cadre dysautonomique complexe associant syndrome d'Horner (SH), un syndrome d'Holmes-Adie (SA) ou encore un syndrome de Ross (SR) (dans ce cas, il est plus volontiers qualifié de signe d'Harlequin).<sup>8</sup>

Chez notre patient, le SHA est strictement unilatéral, comportant une anidrose et pâleur diffuse contrastant avec une hémihyperhidrose gauche crânio-facio-cervicale compensatrice avec bouffées vasomotrices (surtout post-effort).

L'anidrose étendue est probablement responsable de la thermophobie invalidante, de l'asthénie intense et de l'épuisement thermique.

Sur le plan physiopathologique, l'anidrose traduit une atteinte sympathique ganglionnaire ou post-ganglionnaire.<sup>1</sup> Les bouffées vasomotrices et les sueurs faciales unilatérales compensatrices sont les manifestations d'une lésion controlatérale affectant l'innervation sympathique du visage.<sup>1</sup>

**2. Syndrome d'Adie (SA) :**

Le SA associe une pupille tonique à une hypo- ou aréflexie tendineuse.

Dans notre observation, le tableau clinique présente quelques particularités notables. Bien que la mydriase tonique typique soit absente - probablement masquée par le SH concomitant -, nous observons une réponse pupillaire lente et prolongée à la stimulation lumineuse. Cette latence, bien que discrète en raison de l'état myotique, reste significative. Le patient présente par ailleurs une dissociation lumière-convergence caractéristique, avec une absence de réaction pupillaire à l'accommodation-convergence malgré une conservation normale des mouvements d'accommodation et de convergence. Le SA résulte d'une atteinte parasymphatique pupillaire, probablement localisée au niveau du ganglion ciliaire et/ou des nerfs ciliaires courts, responsable de dénervation postganglionnaire du sphincter de l'iris.<sup>14</sup> L'affection peut être unilatérale ou bilatérale.<sup>4</sup> Chez notre patient, elle est bilatérale, prédominant à gauche.

Concernant l'aréflexie tendineuse, elle pourrait s'expliquer par une dégénérescence des neurones sensitifs des ganglions rachidiens dorsaux et des interneurons médullaires, affectant ainsi l'arc réflexe monosynaptique.<sup>7,10,11,15,16</sup>

**• Autres manifestations dysautonomiques associées :****1. Syndrome de Horner (SH) gauche complet :**

**Ptosis :** résultant d'une atteinte des fibres sympathiques innervant le muscle de Müller (muscle lisse tarsal supérieur responsable de l'élévation palpébrale). Myosis d'origine double : composante Horner (par déficit sympathique) et composante Adie (par réinnervation parasymphatique et hypersensibilité de dénervation).

**Pseudo-énophtalmie :** l'illusion d'énophtalmie est créée par réduction de

la fente palpébrale combinant ptosis classique et élévation de la paupière inférieure (ptosis inversé). À distinguer d'une véritable énoptalmie (rétraction globulaire plus rare)

**Anhidrose péri-oculaire gauche :** contrastant avec l'hémihyperhidrose faciale gauche compensatrice (liée au signe d'Harlequin controlatéral), reflétant ainsi l'atteinte sympathique ipsilatérale.

La triade myosis-anhidrose-pâleur palpébrale gauche oriente vers une atteinte sympathique d'origine cervicale ou thoracique. L'association paradoxale, dans ce même œil gauche, d'un SH (hypoactivité sympathique) et d'une pupille tonique d'Adie (dénervation parasymphatique) constitue un tableau clinique inattendue et particulièrement complexe.

Notons que si le myosis représente un signe classique du SH, une pupille d'Adie évoluée ("vieillesse") peut également se manifester par un myosis basal après plusieurs années d'évolution. La coexistence dans un même œil d'un ptosis et d'une pupille myotique fixe, lentement réactive, est hautement suggestive d'un syndrome de Ross.

Les deux iris présentent une pigmentation normale, écartant ainsi une forme congénitale de SH dans laquelle l'iris ne se pigmente pas et reste gris-bleu.

**L'originalité de notre observation réside dans la présence de :**

### 2. Incontinence urinaire (IU) :

Chez notre patient, l'IU survient principalement dans un contexte d'exposition à la chaleur, la position debout et l'effort physique (notamment la marche).

Ce symptôme pourrait s'expliquer par deux mécanismes physiopathologiques principaux. D'une part, une atteinte du système sympathique pourrait réduire le tonus du sphincter urétral interne, favorisant ainsi une IU d'effort. D'autre part, un déséquilibre en faveur d'une hyperactivité parasymphatique pourrait induire des contractions vésicales involontaires.

Bien que l'IU soit bien documentée dans certaines neuropathies autonomes comme la neuropathie diabétique ou la maladie de Parkinson<sup>17</sup>, elle ne figure pas parmi les manifestations habituellement rapportées dans les SHA18, SR19, SH20 ou SA15. Ce dernier syndrome, caractérisé par une atteinte parasymphatique, n'inclut généralement pas l'IU dans son tableau clinique.<sup>15</sup>

Il est important de distinguer cette authentique incontinence urinaire de la simple pollakiurie qui accompagne fréquemment ces tableaux cliniques. La pollakiurie semble liée à deux facteurs : l'augmentation des apports hydriques recommandée chez les patients anhidrotiques<sup>13</sup> et les pertes liquidiennes accrues au niveau des zones d'hyperhidrose compensatrice. Contrairement à l'IU, la pollakiurie isolée ne nécessite pas d'exploration urodynamique particulière.<sup>13</sup>

Dans le cas présent, la réalisation d'un bilan urodynamique complet pourrait s'avérer utile pour préciser le mécanisme exact de cette IU<sup>21</sup>. Cet examen permettrait notamment de différencier une hyperactivité vésicale d'origine parasymphatique d'une déficience sphinctérienne liée à l'atteinte sympathique.

### 3. Hypotrichose :

Le patient présente une anomalie du développement pileaire apparue à la puberté, selon les données anamnestiques. Ce trouble semble directement lié à l'atteinte des fibres sympathiques innervant la région axillaire gauche.

La littérature scientifique rapporte que des anomalies pileaires, particulièrement au niveau axillaire, peuvent effectivement accompagner diverses dysautonomies, notamment le SR, le SA, le SH et le SHA. Ces entités nosologiques partagent en commun une perturbation de la régulation autonome cutanée pouvant affecter la croissance et le développement des follicules pileux.

Plus spécifiquement, dans les SHA<sup>22,23</sup> et de Horner<sup>24,25</sup>, l'hypoplasie ou l'absence complète de pilosité du côté anhidrotique résulte de l'interruption de l'innervation sympathique. Ce système nerveux joue en effet un rôle crucial dans la croissance pileaire via la libération de facteurs neurotrophiques (comme le NGF) et de neurotransmetteurs (telle la noradrénaline) par les fibres sympathiques.<sup>26,27</sup>

Le SA mérite une attention particulière. Au-delà de son atteinte parasymphatique bien caractérisée (responsable de la pupillotonie et de l'aréflexie), il peut également comporter une composante sympathique. Cette atteinte mixte pourrait expliquer à la fois les troubles sudoraux (hypo- ou anhidrose souvent segmentaire et asymétrique) et les anomalies du développement pileaire observées chez certains patients.

### 4. Crampes musculaires douloureuses :

Bien que fréquemment associées à des désordres neuromusculaires, métaboliques ou électrolytiques, les crampes musculaires pourraient relever d'une dysrégulation du système nerveux autonome. Le mécanisme physiopathologique impliquerait alors un déséquilibre sympatho-vagal en faveur d'une hyperactivité sympathique qui pourrait engendrer une vasoconstriction excessive, favorisant l'accumulation de métabolites (dont l'acide lactique) dans le tissu musculaire, phénomène connu pour déclencher des crampes.<sup>28</sup>

À notre connaissance, la littérature ne décrit pas spécifiquement de crampes musculaires comme manifestation des SHA, SA, SH ou SR.<sup>11,19,22,24,29</sup> Cependant, dans les cas de dysautonomie sévère, on peut envisager que des per-

turbations microcirculatoires ou métaboliques locales, secondaires à la dérégulation autonome, puissent constituer un terrain favorisant l'apparition de crampes musculaires.<sup>22,24</sup> Cette hypothèse mériterait d'être explorée, notamment par un bilan métabolique complet pour éliminer les causes classiques, tandis qu'une évaluation du tonus sympathique cutané et une analyse de la microcirculation musculaire au cours des épisodes douloureux apporteraient des arguments en faveur d'une origine dysautonomique.

**5. Sècheresse oculaire** pourrait expliquer la sensation de crêpement oculaire rapportée aux mouvements des paupières. Une évaluation spécialisée des sécrétions lacrymales permettra d'objectiver cette observation.

**6. Polycaries dentaires** évoluées dont certaines ont nécessité des avulsions dentaires itératives. Même s'il n'existe pas de lien direct et exclusif entre les syndromes dysautonomiques (en particulier SR, SR Plus, SHA, SA ou SH) et des anomalies dentaires spécifiques, la dysautonomie sous-jacente peut perturber la régulation des glandes salivaires et contribuer à la xérostomie, augmentant considérablement le risque de caries.<sup>30,31,32</sup>

Bien que le patient ne rapporte pas de xérostomie, cette hypothèse gagnerait à être confirmée par un bilan objectif de la fonction salivaire.

L'hypertonie plastique observée chez ce patient constitue une association clinique inédite, dont la relation avec le syndrome de Ross Plus reste indéterminée. Bien que ces deux entités affectent des systèmes physiologiques distincts et qu'aucun lien direct n'ait été établi à ce jour, cette coexistence mériterait des études complémentaires pour en élucider la signification.

## LES LIMITES DU CAS

Plusieurs investigations complémentaires n'ont pu être réalisées à ce stade, limitant ainsi notre compréhension approfondie du cas :

- Tests pharmacologiques spécifiques et explorations autonomes complètes.
- Relecture histopathologique approfondie, par un expert en pathologie cutanée pour une interprétation optimale des prélèvements biopsiques réalisés avec étude immunohistochimique pour le peptide intestinal vasoactif immunoréactif (VIP-ir).
- Exploration ophtalmologique spécialisée avec une évaluation poussée des réflexes pupillaires : enregistrement vidéographique des pupilles en conditions photopiques et scotopiques, tests pharmacologiques (Pilocarpine pour la pupille d'Adie, Apraclonidine pour le SH) et mesure objective de la sécrétion lacrymale (test de Schirmer).
- Recherche de marqueurs histologiques : fibroscopie œsogastroduodénale avec biopsies gastriques (notamment au niveau de la petite courbure) permettrait de rechercher les dépôts d' $\alpha$ -synucléine caractéristiques des neuropathies autonomes.

## CONCLUSION

Le syndrome de Ross est une affection rare mais souvent sous-diagnostiquée. Bien que bénin et chronique dans la plupart des cas, il demeure une condition évolutive et complexe qui nécessite une évaluation approfondie avec une approche diagnostique et de prise en charge multidisciplinaire, tout en excluant des pathologies plus graves. C'est une entité clinique fascinante qui met en évidence la complexité des interactions entre le système nerveux sympathique et parasymphatique au niveau de l'œil et ailleurs.

Le syndrome de Ross plus associe, au-delà de la triade caractéristique du syndrome de Ross classique (témoin d'un dysfonctionnement autonome partiel), d'autres manifestations dysautonomiques, notamment un syndrome de Horner.

Ce cas illustre parfaitement la complexité clinique du syndrome de Ross plus, révélant une « dysautonomie multiviscérale » plus généralisée, où coexistent un syndrome de Horner, une incontinence urinaire, un trouble du développement pileaire et d'autres dysfonctions autonomes. Cette présentation exceptionnelle nous amène à proposer le terme original de « Syndrome de Ross UltraPlus » pour désigner ces formes extensives.

## RÉFÉRENCES

1. Benarroch E. Autonomic neurology. Oxford University Press. 2014.
2. Hamadeh G, Fares J. Concurrence of hyperhidrosis and hypohidrosis in Ross syndrome. Clin Med Res. 2023; 21(1):49-52.
3. Nolano M, Provitera V, Perretti A, Stancanelli A, Saltalamacchia AM, Donadio V et al. Ross syndrome: a rare or a misknown disorder of thermoregulation? A skin innervation study on 12 subjects. Brain. 2006;129, 2119-2131.
4. Mishra AK, Kharkongor M, Kuriakose CK, George AA, Peter D, Carey RA et al. Is Ross Syndrome an Autonomic Entity? A Case Series of 11 Patients. Can J Neurol Sci. 2017; 44: 318-321.
5. Venkatraman C, Lakshminarasimhan S, Ramya R, Vellaichamy K. Ross syndrome: A case report. Neurology Asia. 2018;23(1):101-103.
6. Panda S, Verma D, Budania A, Bharti JN, Sharma RK. Clinical and laboratory correlates of selective autonomic dysfunction due to Ross syndrome. J Family Med Prim Care. 2019;8:1500-3.
7. Damagatla M. Ross Syndrome. Neuro-ophthalmology. Taylor & Francis. 2019.
8. Guilloton L, Demarquay G, Quesnel L, De Charry F, Drouet A, Zagnoli F. Syndromes dysautonomiques du visage avec signe et syndrome d'Harlequin : étude de trois cas et revue de la littérature. Revue neurologique. 169 (2013) 884-891.
9. Ahmad R, Saurabh K. Two cases of tonic pupil: Ross and Ross syndrome plus. Cureus. 2022;14(2):

e22305.

10. Moreno Cortez KM, Hidalgo Díaz DA, Rodríguez Leyva I. Ross' Syndrome: A case report. *Int J Med Sci Health Res.* 2021;5(4). doi: 10.51505/ijmshr.2021.5405
11. Shin RK, Galetta SL, Ting TY, Armstrong K, Bird SJ. Syndrome de Ross plus - Au-delà de Horner, Holmes-Adie et Harlequin. *Neurology.* 2000;55 (12):1841-1846.
12. Wolfe GI, Galetta SL, Teener JW, Katz JS, Bird SJ. Site of autonomic dysfunction in a patient with Ross's syndrome and postganglionic Horner's syndrome. *Neurology.* 1995;45:2094-2096.
13. Lamotte G, Sandroni P, Cutsforth-Gregory JK, Berini SE, Benarroch EE, Shouman K et al. Clinical presentation and autonomic profile in Ross syndrome. *J Neurol.* 2021;268(10): 3852-3860.
14. Kawasaki A. Physiology, assessment, and disorders of the pupil. *Curr Opin Ophthalmol.* 1999 ;10(6):394-400. doi:10.1097/00055735-199912000-00005.
15. Thompson HS. Adie's syndrome : some new observations. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1977;75:587-626. PMID: 613531.
16. Harriman DG, Garland H. The pathology of Adie's syndrome. *Brain.* 1968;91(3):401-418. doi:10.1093/brain/91.3.401.
17. Freeman, R. Autonomic peripheral neuropathy. *The Lancet.* 2005;365(9466), 1259-1270.
18. Drummond PD, Lance JW. Site of autonomic deficit in harlequin syndrome. *Annals of Neurology.* 1992; 31(4), 423-428.
19. Ross AT. Progressive selective sudomotor denervation; a case with coexisting Adie's syndrome. *Neurology.* 1958;8(11), 809-817.
20. Smith SJ, Diehl N. Horner's syndrome: a clinical review. *Neurology.* 2010;74(22), 1804-1808.
21. Andersson KE, Wein AJ. Pharmacology of the lower urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence. *Pharmacological Reviews.* 2004;56(4), 581-631.
22. Chelimsky TC, Low PA, Naessens JM, Wilson PR, Amadio PC, O'Brien PC. Value of autonomic testing in reflex sympathetic dystrophy. *Mayo Clin Proc.* 1995;70(11):1029-1040. doi:10.4065/70.11.1029.
23. Shibasaki M, Davis SL, Cui J, Low DA, Keller DM, Crandall CG. Histamine-induced vasodilation contributes to the skin blood flow response to whole-body heating in humans. *J Appl Physiol.* 2008;104(6):1761-1767. doi:10.1152/jappphysiol.00899.2007.
24. Kardon R. Anatomy and physiology of the autonomic nervous system. In: Miller NR, Newman NJ, eds. *Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology.* 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2005:649-670.
25. Furlan JC, Fehlings MG. Autonomic dysreflexia: a clinical emergency. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013;74(1):310-315. doi:10.1097/TA.0b013e31827019e3.
26. Paus R, Cotsarelis G. The biology of hair follicles. *N Engl J Med.* 1999;341(7):491-497. doi:10.1056/NEJM199908123410706.
27. Botchkarev VA, Peters EMJ, Paus R. Epithelial growth control by neurotrophins: leads and lessons from the hair follicle. *Prog Brain Res.* 2004;146:493-513. doi:10.1016/S0079-6123(03)46031-6.
28. Stewart J-D. Autonomic nervous system dysfunction. *Continuum (Minneapolis).* 2020;26(1):86-102. doi:10.1212/CON.0000000000000813.
29. Martin TJ. Horner syndrome: a clinical review. *ACS Chem Neurosci.* 2018;9(2):177-186. doi:10.1021/acschemneuro.7b00405.
30. Sreebny LM, Valdini A, Yu A. Xerostomia. Part I: Relationship to other oral symptoms and salivary gland hypofunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1989;68(4):451-458.
31. Fox PC, van der Ven PF, Sonies BC, Welffenbach JM, Baum BJ. Xerostomia: evaluation of a symptom and sign in different age groups. *J Am Dent Assoc.* 1985;110(4):517-519.
32. Villa A, Abati S, Polimeni A. Xerostomia and oral health: an overview. *Minerva Stomatol.* 2011;60(9):429-441.

## Appel à soumission

Le deadline aux soumissions pour le **JFMB N° 12**, est pour le **31.09.2025**.

Les soumissions se feront en ligne, sur le site de la revue JFMB :

[jfmb-dz.com](http://jfmb-dz.com)

### COMITÉ DE RÉDACTION

Rédacteur en chef :

**Y. Aoudia**

Chef de rédaction :

**Z. Boukara**

Membres :

**A. Bachir cherif**

**S. Kesraoui**

**S. Bennouar**

**Y. Chikhi**

### COMITÉ DE LECTURE

**Z. Boukara**

**A. Taleb**

**B. Ameziane**

**D. Chater**

**K. Amriou**

**L. Laouar**

**LL. Maouche**

**M. Benmahdjoub**

**M. Fissah**

**M. Haoui**

**M. Noumi**

**M. Oulad Kouider**

**MC. Chekkour**

**MI. Boudjella**

**N. Dammene Debbih**

**N. Naili**

**S. Bennouar**

**S. Benzaoui**

FACULTÉ DE MÉDECINE – UNIVERSITÉ BLIDA 1

# JFMB

JOURNAL DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BLIDA

JOURNAL OF THE FACULTY OF MEDICINE OF BLIDA

ISSN 2676-1858

E-ISSN 2716-8190

REVUE SEMESTRIELLE

N°11-AVRIL 2025