

# التقارير الطبية حول وفاة الرئيس الراحل ياسر عرفات

## المحتويات

1	تقرير اللجنة الطبية المكلفة المقدم من الاجتماع السنوي لمؤسسة ياسر عرفات في القاهرة 2012/8/28
2	تطور الحالة المرضية / التقرير الفلسطيني 2004/10/12 حتى / 2004/10/29
3	تطور الحالة المرضية / التقرير الفرنسي / مع ترجمة للعربية 2004/10/29 حتى 2004/11/3 2004/11/3 حتى 2004/11/11 تقرير معهد بحوث الجريمة التابع للحرس الوطني / قسم أبحاث الجريمة الفيزيائية والكيميائية
4	تقرير الطبيب المرافق المقيم / د. عمر دقة

## تقرير اللجنة الطبية المكلفة

المقدم في الاجتماع السنوي لمؤسسة ياسر عرفات بالقاهرة في 2012/2/28

ومرفق الرسالة المرسلة لمدير مستشفى بيرسي الفرنسي الذي قام بعلاج الرئيس الراحل  
والطلب منهم معلومات عن الجزء الخاص بالسموم

## تقرير اللجنة الطبية المكلفة

## تقرير اللجنة الطبية المكلفة

اجتمعت اللجنة عدة مرات وناقشت التقارير الطبية المختلفة واستعانت بالاختصاصيين الخبراء في كل الامور والاعراض المتعلقة بالمرض وتطوراتها وفيما يلي موجز لتطور الحالة المرضية.

كان الرئيس الراحل وعمره خمسة وسبعون عاماً لا يعاني من مشاكل طبية مزمنة مثل الضغط او السكري او امراض القلب والشرايين او الكلى الخ. ولم يكن مدخناً او متعاطياً للمشروبات الكحولية او المنبهات ...

بدأت أعراض المرض باضطراب الجهاز الهضمي واحتقان الأنف وذلك بعد تناول وجبة العشاء بعدة ساعات يوم 2004/10/12 حسب التقرير الفرنسي او 2004/10/11 حسب تقرير الفريق الفلسطيني في رام الله، أصاب المرض الجهاز الهضمي باضطراب و تهيج شديد ثم حدث مسلسل من الاضطرابات الأخرى بدءاً بالنخاع العظمي أدى إلى نقص الصفائح و الى ظهور خلايا أكلة للدم فقط بالنخاع ، و أدى هذا إلى اضطراب تخثر الدم ثم بدأت تظهر علامات مرضيه للكبد بارتفاع الصفراء و أخيراً اضطراب الجهاز العصبي من الخمول إلى الغيبوبة الكاملة ثم الوفاة نتيجة نزيف شديد بالدماغ .

### الفحوصات :

الفحوصات التي اجريت عدا الفحوصات الروتينية المتكرره بعد الدم و السكر و البول و البراز و الكبد و الاملاح و الدهون و الكيمائيه الحيويه و غازات الدم و الهرمونات :

1. فحوصات التجلط و عوامل التجلط .
2. عينات النخاع الشوكي عدة مرات في رام الله و تونس و فرنسا .
3. عينات بذل النخاع الشوكي L-P .
4. زراعته متكرره الدم ، البراز ، البول ، الانف و الحنجره و القصبات ، النخاع ، السائل الشوكي و دراسة الجراثيم و الاحياء الدقيقة.
5. الفيروسات بما فيها فيروس HIV (الايذز) و كانت سلبية .
6. علامات الاورام .
7. السموم : المواد التي تم فحصها:

(barbituriques, benzodiazepines, antiépresseurs, tricycliques, salicyles, paracetamol, lithium s'est avérée négative, opiacés, cannabis, cocaïne, amphetamine, metamphetamine, methylene dioxymetamphetamine, methadone, ciprofloxacine, proanolol, metoclopramide, lidocaine )

◀ وقد ارسلت عينات الى معهد بحوث الجريمة التابع للحرس الوطني / قسم ابحاث الجريمة الفيزيائية والكيميائية وكانت النتيجة كالتالي :

### النتيجة بالنسبة للمواد الحيويه الغريبة :

◀ الدم والبول : وجود Ciprofloxacine (او مشتقاته) ، Propranolol ، Metoclopramide ، Liolocaine (أو بقاياها الايضية) ، Amantadine . هذه الجزيئات تعود الى العلاج التي يتلقاها المريض ( بعد اجراء اتصال هاتفي مع القسم الذي طلب اجراء الفحص) .

### النتيجة بالنسبة للمعادن :

المواد التالية لا يمكن فحصها وتقييمها نتيجة للظروف : LI ليثيوم ، BA باريوم ، AL الومنيوم

← بالنسبة للمواد التي تم فحصها وهي :

Be, B , Na<Mg, K, Ca, Ti, V, Cr, Fe, Mn, Co, Ni, Cu, Zn, Ga, As, Se, Y, Mo, Rh, Ag, Cd,  
Sn, Sb, In, Cs, Tb, Hg, Ti, Pb, Bi, U

← لا يوجد اي فرق ذو دلالة بين العينات ذات المؤشرات الطبيعية وبين تلك الخاصة بالسيد لوفيه .

**الخلاصة :**

← البحث عن المواد الغريبة الحيوية التي اجريت على عينات الدم والبول للسيد لوفيه لم تعطي إلا النتائج التي تعود للعلاجات التي يتلقاها المريض.

← البحث وايجاد تركيز المعادن لم يظهر ارتفاع غير طبيعي في التركيز .

← هذه النتائج تغطي كل المواد التي جرى فحصها وتقييمها .

8. تنظيف الجهاز الهضمي علوي و سفلي عدة مرات و اخذ عينات .

9. الاشعاع عدة مرات:

- تصوير بالموجات الصوتيه للبطن .

- تصوير طبقي محوري للدماغ و الصدر و البطن و الحوض .

- الرنين المغناطيسي للدماغ و الصدر و البطن .

10. تخطيط الدماغ EEG.

الميكروبات و الأحياء الدقيقة و الطفيليات و الفيروسات:

- Yersinia, TPHA, VDRL, Leishmania, Mycoplasma, Clamydia pneumonia, Leptospira, HIV, Retrovirous, AFB.
- HIV, Rotaviras, Enterovirus, Adenovirus, CMV. Herpes human type 8 Parvovirus, herpes simplex, Whippelii, HIA Campylobacter, leptospira, Epstein Barr, HB, HC, Virus encephalitis , Arbovirus, Retrovirus, HHV6, Varicella, Ehrlichiese, Rickettsia, Bartonella, Tularemic, P.F.Q. Gangliose, Histoplama.
- Clostridium dificile, salmonla, shigella, campylobacter, Yersinia, malaria, Antigen HRP2, Frottis sanguin, Aspergillus, coxiella burretti.

الفحوصات المناعيه :

- Gastric anticellular, AS.musle , AMA , ANA, anticytoplasmic polynuc , antiendoplasmic reticulum, Anti-H4: IFIC, anticellular purkenji , IgG, IgM , anti-RI, IFI .

وأشار التقرير الفرنسي الى أن الحالة السريرية كانت تتدهور باستمرار و لكن مع موجات من حصول تحسن ثم زيادة التدهور، لم تنجح جميع العلاجات المبنية على نظريات سبب حدوث المرض في وقف التدهور المستمر ذلك ان جميع الفحوصات التي أجريت لمعرفة السبب من مخبريه أو شعاعيه أو تنظير ... الخ كانت سلبية و لم تُبين أي سبب ايجابي سواءً كان جرثومي أو التهابي أو طفيلي أو فيروس بما فيه فيروس الايدز أو ورمي أو مناعي ذاتي أو سمومي ( من المواد التي تم فحصها ) .

كان طوال الفترة يتم النقاش في فرنسا حول سبب المرض حيث أظهرت الحالة السريرية المتلازمات التالي :

1. متلازمة اضطراب الجهاز الهضمي الذي لم يفسره أي نتيجة فحص التهابي أو جرثومي أو فيروسي أو أورام أو أية أمراض أخرى معروفة .

2. متلازمة اضطراب تخثر الدم الشديد و نقص الصفائح .

3. زيادة آكلات الخلايا الدموية بنخاع العظم فقط و ليس الجهاز الدوري .

4. متلازمة اضطراب الكبد و ارتفاع الصفراء دون أنزيمات الخلايا .

5. متلازمة تدهور الحالة العصبية من الخمول إلى الغيبوبة .

تم استشارة الخبراء في فرنسا من اختصاصات طبية مختلفة و كل نتائج الفحوصات التي أجريت مع تطور الوضع السريري لم تسمح للكادر الطبي ان يعطي او يعتمد تشخيص لسبب هذه المتلازمات .

و لم يتمكن كادر الأطباء المختصين كل في مجاله من التوصل الى سبب او مرض معروف يؤدي الى الحالة السريرية التي أدت بالنهاية الى الوفاة .

ويشير التقرير الفرنسي انه بالرغم من استشارة واشتراك عدد كبير من الخبراء المختصين في فرنسا كل في مجاله و كافة الفحوص التي تم انجازها لم تُفسر هذه المتلازمات في إطار علم تفسير الأمراض Nosology .

وقامت اللجنة الطبية المكلفة بالنقاش الواسع والمستفيض لكافة تطور الامور الطبية والفحوصات التي اجريت وخلصت اللجنة مع الخبراء الى أن الحالة المرضية لم تكون بسبب امراض طبية معروفة بل نتيجة التعرض لمادة سمية لم يتم فحصها او الكشف عن نتيجة فحصها .

هذا وقامت اللجنة بارسال رسالة الى المستشفى الفرنسي للاستفسار عن مواد سمية اخرى لم يتضمنها التقرير وكان الرد بتاريخ 2011/01/9 بأن " القوانين وأصول الاجراءات في الشكل الذي ورد به طلبكم لا يسمح لنا بالرد بالايجاب" .



مستشفى الأردن  
JORDAN HOSPITAL

Professeur Bernard Lenoir  
Chef de Service d'Anesthésie et de la Réanimation  
Hôpital d'Instruction des Armées PERCY - HIA PERCY  
92141 CLAMART  
France

Amman le 10 décembre 2010

Cher Professeur Lenoir,

Je suis le Président de la Commission d'enquête en cours d'investigation créée par la famille du défunt Yasser Arafat, l'autorité palestinienne et la Fondation Arafat. Cette fondation a été créée en sa mémoire et elle est dirigée par son neveu, monsieur Naser al-Kidwa, à Ramallah.

Comme vous le savez, M. Arafat est décédé dans votre hôpital le 11 novembre 2004. Mais le rapport médical signé par votre prédécesseur, le professeur Bruno Pats, a conclu qu'aucune explication n'a pu être déterminée quant à la cause sous-jacente des syndromes causant son décès malgré la consultation de plusieurs experts. [*La consultation d'un grand nombre d'experts de spécialités multiples et les résultats des examens réalisés n'ont pas permis de retenir un cadre nosologique expliquant l'association des syndromes.* Fin de citation]. Ma Commission est appelée à reconsidérer toutes les données disponibles dans le but d'un éventuel réexamen de son état de santé et des origines de sa dernière maladie.

Mes collègues et moi-même sommes d'ores et déjà en possession du rapport signé par le Pr. Pats le 14 novembre 2004, accompagné de plusieurs centaines de pages regroupant les données médicales réunies au cours de la maladie de M. Arafat. Ces documents avaient été communiqués à l'époque par l'hôpital à l'épouse du patient et à monsieur Al-Kidwa. Toutefois, après une étude minutieuse de ces documents, il apparaît que bien qu'il y ait beaucoup de données précises concernant les nombreux tests réalisés par l'hôpital, la section portant sur la toxicologie est moins détaillée et en fait ne contient aucune donnée numérique.

Le rapport de médical de M. Arafat délivré par votre hôpital indique qu'il n'y avait aucune preuve de poison connu, et que lorsque M. Arafat a été testé pour la contamination par les métaux, les niveaux dans ses fluides corporels n'ont pas révélé une différence significative avec les tests de contrôle. [*Aucune différence significative entre les échantillons témoins fournis et les prélèvements de M. Arafat*, fin de citation]. Cependant le rapport et les documents joints ne montrent aucun chiffre.

Vous serait-il maintenant possible de nous les communiquer?

Je présume que ces données sont communicables. Elles sont d'importance, ne serais-ce que pour établir une hypothèse dans le cadre de l'enquête menée par cette commission d'enquête.

Je vous prie d'agréer, cher professeur Lenoir, l'expression de mes sentiments distingués.

Abdalla Bashir, MD, FRCSEd, FACS  
Président du Conseil d'Administration de Jordan Hospital  
Amman- Jordanie



Ministère de la Défense  
et des Anciens Combattants



Clamart, le 19/01/2011

N° 37/DEF/HIA PERCY/SGMC/NB

**HOPITAL D'INSTRUCTION DES ARMEES PERCY**

Secrétariat général du Médecin chef

Le Médecin général Christian PLOTTON  
Médecin chef de l'hôpital d'instruction des armées Percy

à

Monsieur Abdalla BASHIR  
Président du Conseil d'Administration de Jordan Hospital  
Queen Nour Street  
P.O. Box 520248 AMMAM JORDAN

Monsieur le Médecin Chef des Services Hors Classe LENOIR, Chef du Service d'Anesthésie et Réanimation de l'HIA PERCY, m'a transmis votre demande concernant la communication de documents médicaux issus du dossier médical de Monsieur ARAFAT, suite à son hospitalisation dans notre établissement.

Le droit auquel nous sommes soumis pour une telle procédure ne m'autorise pas, dans la forme de votre demande, à y répondre favorablement.

Depuis la communication de ce dossier à l'épouse de Monsieur ARAFAT, il n'y a eu, à ma connaissance, aucune réouverture de celui-ci, qui a fait l'objet d'une procédure d'archivage.

Je vous prie d'agréer, Cher Confrère, l'expression de mes sentiments distingués.

## الطبيب الرئيس كريسان بلو تون الى : حضرة الدكتور عبد الله البشير رئيس مجلس ادارة مستشفى الاردن

تحية وبعد ،

1. السيد الطبيب "خارج التصنيف العسكري" لوناوار رئيس قسم العناية المركزة في مستشفى بيرسي العسكري للتدريب ارسل لي طلبكم حول الملف الطبي للسيدة عرفات خلال اقامته في المستشفى .
2. ان القوانين واصول الاجراءات في الشكل الذي ورد به طلبكم لا يسمح لنا بالرد بالايجاب .
3. منذ منح السيدة عرفات الملف الطبي المذكور ، لم يتم حسب علمي ان تم اعادة فتح الملف الذي تم حفظه في قسم السجلات.
4. تفضل بقبول الزميل العزيز افضل التحيات

وتفضلوا بقبول الاحترام ،،

**توقيع**

**تطور الحالة المرضية / التقرير الفلسطيني**

**2004/10/12 حتى 2004/10/29**

Medical report  
RAMALLAH 29 NOVEMBER 2004

Re: Mr. President Yaser Arafat.

MR President , a 75 year old non smoker with no history of alcohol intake.

On the 11<sup>th</sup> of October 2004 at about 11,30 pm , 2 hours after supper complained of nausea and vomited twice , the vomitus was yellowish in colour with food particles, no epigastric or chest pain , after that he didn't complain and was seen next morning.

12.10.04:

He complained of anorexia , nausea and vomited twice , the vomitus was small in amount and yellowish in colour containing food particles. Also he complained of mild nasal congestion and running nose in the form of small amounts of watery nasal discharge. he also complained loose motions at 2 occasion occasions during the day.

There was no other complaint.

On examination he was generally well , alert and conscious , temperature 36.1C, weight 68 kg , no pallor , no jaundice, no rash or skin lesions other than vitelligo and brownish discolouration around his waist anteriorly( both are many years old), no lymphadenopathy, no cyanosis, and haemodynamically( blood pressure 120 over 80), he was stable with normal jugular venous pressure , normal heart and respiratory rates, heart sounds were normal with no murmurs , chest was clear with normal air entry bilaterally , no added sounds.

Abdominal examination was unremarkable with no distension, tenderness or organomegaly, per rectum examination was not performed.

Neurological examination was unremarkable apart from his old tremors, in particular the cranial nerves were normal, his motor and sensory systems were intact.

Working diagnosis: viral gastroenteritis

He was started on nexium 40 mg po twice daily and metoclopramide 10 mg po three times daily as advised by Dr. Sweedan who was consulted over the phone.

On this he improved and was able to continue with his usual activities.

13.10.04:

In the morning he felt sick and weak but no vomiting.  
Clinical examination was carried out and he was haemodynamically stable , his chest was clear , abdominal examination was unremarkable , he was alert and conscious with no neurological deficit , no new skin lesions and his electrocardiogram was normal and comparable to the recordings done before.

Investigations: WBC 12000, RBCS 4.89, HB 16, HTC 46.5, MCV 95, PLATELETS 174, NEUT 75.6%, LYMPH 18% . alkaline phosphatase 58, SGOT 19, SGPT 35, AMYLASE 77, TOTAL BILIRUBIN 0.9 , UREA 42 , TOTAL CALCIUM 8.3, CREATININE 0.9 , NA 135, K 4.3, CL 102, TOTAL PROTEN 8.6, ALBUMIN 3.5, CHOLESTEROL 197, HDL 32, LDL 128, FBS 98, TRIGYCEIDE 183, URIC ACID 6. REPEATED PLATELETS 177. ESR 2 ( REPEATED) , CRP NEGATIVE( REPEATED), ALPHA FETOPROTEIN 2.8, CEA 2.8, CA19.9 < 0.6 , PSA 2.9.

URINALYSIS trace of protein.

We continued with nexium , stopped metoclopramide and started motilium.

14.10.04:

Dr. walid Sweedan arrived for medical consultation.

Mr. president felt better but nausea persisted and there was no pain , vomiting or diarroea.

Clinical examination was carried out by Dr. sweedan who felt that the working diagnosis is a viral illness causing his current illness and we continued on the same line of management.

Stool analysis was negative for blood and parasites, soft and greenish in colour.

Abdominal ultrasound was done and revealed a medium sized gallbladder stone with no ultrasonic evidence of inflammation.

15.10.04( the 1<sup>st</sup> of Ramadan):

He insisted to fast despite our strong advice against it, and at about 11 in the morning he complained of weakness and sleepiness.

Clinical examination was unremarkable apart from hypotension with blood pressure of about 90 over 65 , there was no tachycardia and heart and lungs auscultation was normal.

We inserted an intravenous cannula , took blood samples and started intravenous dextrose /saline infusion, we gave him 500ml over 2 hours with which he felt better and his blood pressure became 110 over 70.

We advised him to take orally , in particular to drink water but he refused and continued with his fasting until the end of the fasting day , then he ate small amount of his usual food, continued to feel reasonably well but after about one hour he vomited once.

Investigations:

Na 132, K 4.1, Cl 101, Bb 17.1, WBC 10.4, HTC 49.6, PLATELETS 137 RBCS 5.1, FBS 89, UREA 45, CREATININE 1.1, SGOT 28, SGPT 22, URIC ACID 2.9, CHOLESTEROL 172, TRIGYCEIDE 126, AMYLASE 69.

16.10.04:

He remained reasonably well during the day and continued with his usual activities. He continued to fast and took his evening meal with no complaint, at about 11 PM he had some sweets, following that he felt nauseous and vomited once. Clinical examination didn't reveal any significant signs.

In this day we gave him dextrose saline 500 ml twice, one on the morning and one in the night and took blood sample for protein electrophoresis which was reported as normal:

Total protein 63 g/l, albumin 38.5 g/l, gammaglobulin 9.9, alpha1 1.7, alpha2 6.3, beta 6.6. A/G RATIO 1.58.

The same line of treatment was continued.

17.10.04:

Again he refused our advice not to fast.

he continued to feel weak but no nausea or vomiting. clinical examination was carried out and his blood pressure was 120 Over 80, pulse 78, apyrexia, wt 65 and no neurological deficit.

He continued with his treatment :

Nexium 40 mg twice daily

Motilium one tablet three time daily

Deralin 160 mg once daily

Also he was given dextrose/saline 500 ml intravenously over 2 hours after breaking fast.

*He was on it  
for many years  
for his tremors*

The Egyptian team arrived at 6 pm. And they agreed with our working diagnosis of viral gastroenteritis but suggested gastroscopy and possible colonoscopy in view of his family history of carcinoma of the colon.

18.10.04 :

despite our advice as well as the Egyptian team he continued to fast. generally felt better but still had some nausea and vomited once during the daytime and intravenous dextrose/saline was given as 500ml over 2 hours twice.

Investigations:

WBC 8.3, RBCS 5.65, HB 18.8, HTC 53, MCV 93.8, PLATELETS 72,  
SGOT 46, SGPT 87, TOTAL BILIRUBIN 0.6, UREA 68, CREATININE 1.1,  
GAMMA GT 15, GLUCOSE 92, TOTAL PROTEIN 6, ALBUMIN 2.9.

Endoscopy was suggested to him by the Egyptian team but he refused.

Thrombocytopenia and the slight elevation of his liver function were thought to be secondary to his viral illness, although other possibilities like occult malignancy, drug induced, autoimmune or toxicity were considered.

19.10.04:

He felt better

INVESTIGATIONS in the morning: WBC 6.1, RBCS 5, HB 16.8, MCV 94.6,  
PLATELETS 51, CRP negative, ESR 2, PTT 51, PT 15.5, INR 1.4.

NEXIUM and MOTILIUM were stopped and he was given intravenous dextrose /saline 2000 ml over 24 hours.

Abdominal ultrasound was done with the same finding of a medium size gallbladder stone.

Investigations in the afternoon: WBC 8.2, RBCS 5.24, HB 17.3, HTC 49.5, platelets 92, SGOT 73, SGPT 49, total bilirubin 0.6, urea 46, creatinine 1, NA 136, K, 4.5, CL 106, TOTAL PROTEIN 6.2, ALBUMIN 3.5, URIC ACID 2.1.

20.10.04:

He felt much better , and the Egyptian team left with the impression that he had viral gastroenteritis.

Clinical examination: blood pressure 125 over 80, pulse 76, temperature 36.4.

Investigations: HB 15.6, RBCS 4.67, WBC 4.67, HTC 44.7, MCV 95.7,

PLATELETS 53, SGOT 82, SGPT 42, UREA 51, CREATININE 1.2, NA 141, K 4.1, CL 109, TOTAL PROTEIN 6.2, ALBUMIN 3.2, ALKALINE PHOSPHATASE 119, TOTAL BILIRUBIN 1.1.

He developed diarrhoea at night ( soft stools , small amounts , 4 times )

He was given intravenous dextrose/saline 500 ml twice , over 2 hours each.

Dr Foad Sabatin who is an oncologist and haematologist reviewed his blood results and blood film and diagnosed severe thrombocytopenia secondary to viral infection and suggested to continue on symptomatic treatment and follow up of platelet count.

21.10.04:

Still fasting and refused to give blood samples.

this day he complained of weakness and anorexia with mild sensation of tenesmus and passing small amount of soft stools.

Clinical examination : Blood Pressure 130 over 80, pulse 75, temperature 37.2, weight 65, ECG was normal , stool analysis was negative.

At night we gave him 1000 ml of dextrose saline over 4 hours.

22.10.04:

Blood samples were taken and sent to madam Arafat to be sent to france for viral and toxicological screening.

He felt much better and ate well in the evening but later he vomited once. Then he was started on famotidine 40 mg twice daily and motilium one tablet three times daily.

Blood pressure 130 over 85, pulse 74, temperature 36.8.

Investigations in the morning: WBC 7.9, RBCS 5.29, HB 17.5, HTC 50.5, MCV 95, PLATELETS 77,

CBC IN THE AFTERNOON: WBC 5.2, RBCS 5.5, HB 18.3, NTC 52.8, MCV 96, PLATELETS 71, SGOT 94, SGPT 66, UREA 42, CREATININE 1, TOTAL PROTEIN 6, ALBUMIN 2.9, NA 132, K 4.5, CL 104,

SALMONELLA NEGATIVE

SALMONELLA H AG > 1:320

HE WAS GIVEN 500 ML OD DEXTROSE SALINE AND 500 ML OF 5% DEXTROSE.

23.10.04:

No much change in his clinical status.

Wt 65, blood pressure 120 Over 80, pulse 75, temperature 36.2,.

He was given dextrose/saline 500ml over 2 hours in the morning

The Tunisian team arrived at about 6 pm and examined him at about 9 pm, And after full clinical examination by the whole team( neurologist, haematologist, internist, gastroenterologist, infectious disease specialist) and review of all the blood tests done before , their working diagnosis was: viral gastroenteritis complicated by thrombocytopenia.

And they added:

Amantadine tablet once daily

Deroxate half tablet once daily

Stimolol tablet once daily

Actapulgite and ultralevir( for symptomatic treatment of his loose montion)

We got the result of stool culture and it was negative.

24.10.04:

He remained stable.

The Tunisian team requested abdominal ultrasound and it was the same as before.

CBC AM: WBC 10.2, RBCS 5.36, HB 18, HTC 51.2, MCV 95.5, PLATELETS 57,

CBC PM: WBC 9.1, RBCS 5.35, HB 17.3, HTC 50.3, MCV 94, PLATELETS 71,

SGOT 118, SGPT 71, T3 1.0, T4 6.6, TSH 0.7. FIBRINOGEN 390( 160-350),

PT 23, INR 1.4, APTT 60 , ANTI-DNA AB NEGATIVE , <sup>HB</sup>HB( A, B, C ) NEGATIVE

, CMV IG G POSITIVE , CMV IG M NEGATIVE, EBV IG G POSITIVE , EBV IG

M NEGATIVE , STOOL ANALYSIS NEGATIVE , URINALYSIS + 1 PROTEIN.

*Hepatitis*

IN VIEW OF PERSISTENT THROMBOCYTOPENIA WE TOGETHER WITH THE TUNISIAN TEAM DECIDED TO PERFORM BONE MARROW EXAMINATION AND GASTROSCOPY NEXT MORNING WITH ANAESTHETIST ASSISTANCE.

25.10.04:

He was stable and able to walk upstairs.

Blood pressure 130 over 80 , pulse 75, , apyrexial.

In the morning gastroscopy and bone marrow aspiration were performed under general anaesthesia using midazolam 2 mg intravenously and propofol 150 mg by slow intravenous injection, oxygen via nasal cannula was give as 5 litre per minute flow. He recovered well from general anaesthesia and stayed haemodynamically stable during the procedures. All the night he was monitored by non invasive blood pressure monitoring and oxygen monitoring by pulse oxymetry as well as electrocardiogram monitoring.

Same night he was started on intravenous fluids and was give Ringer lactate 500 ml over 4 hours , destrose saline 500 ml over 4 hours and normal sline 500 ml over 4 hours.

Bone marrow result: reactive haemophagocytosis with picture of myelodysplasia.  
Gastroscopy: congestive gastropathy.

26.10.04:

He complained of weakness with diarrhoea and vomiting but remained haemodynamically stable and there was no new clinical signs apart from reddish crusts around his mouth and nasal folds.

*nasolabial*

Investigations:

WBC 9.4, RBCS 5.29, Hb 17.9, HTC 50.5, MCV 95.5, PLATELETS 52,  
ALKALINE PHOSPHATASE 297, SGOT 112, SGPT 83, TOTAL BILIRUBIN 1.7,  
GAMMA GT 119, GLUCOSE 109, LDH 833, FERRITIN 1249( UP TO 250) ,  
FOLIC ACID 13.1( UP TO 20) VIT B12 1045( 200-835)  
URINAYSIS(SPOTS): BENCE JONES PROTEINS NEGATIVE , NA 48.5, K 17.4,  
PROTEIN 1.3 G/L

WE CONTINUED HIM ON THE SAME TREATMENT AND STARTED HIM ON IMMUNOGLOBULIN ( INTRAGLOBIN F) 8 BOTTLES GIVEN INTRAVENOUSLY OVER 4 HOURRS.  
METHYLPREDNISOLONE 50 MG INTRAVENOUSLY

Dextrose saline 2500 ml over 24 hours.

We kept him on electrocardiographic , blood pressure and pulse oxymetry monitoring all the time.

27.10.04:

He complained of anorexia and tiredness and reported diarrhoea and vomiting

also we notice that he was sleepy but there was no neurological deficit.  
Investigations AM: WBC 14.500 , RBCS 5.53, HB 18.5, HTC 52.7, MCV 95.3,  
PLATELETS 46, ALKALINE PHOSPHATASE 206, SGOT 99, SGPT 65, TOTAL  
BILIRUBIN 1.8, DIRECT BILIRUBIN 1.2, UREA 28 , CREATININE 0.9,  
CALCIUM 6.9, GAMMA GT 129, LDH 783, GLUCOSE 163, TRIGYCLERIDE 37,  
GLOBULINS 4.2, ALBUMIN 1.6, TOTAL PROTEIN 5.8, PHOSPHORUS 0.4,  
MAGNESIUM 0.8, CHOLESTEROL 85, CPK 84, NA 128, K 3.5, CL 100 , CRP  
POSITIVE(6) .

INVESTIGATION PM: WBC 9.600, RBCS 4.6, HB 15.6, HTC 44.3, MCV 96,  
PLATELETS 44.

HE WAS GIVE ANOTHER DOSE OF IMMUNOGLOBULINS (SAME AS THE  
PREVIOUS NIGHT)  
AS WELL AS IMMIDIUM AND MOTILIMUM.  
CIPROFLUXACIN 200 MG INTRAVENOUSLY TWICE DAILY.  
METHYLPREDNISOLONE 50 MG INTRAVENOUSLY.

This night he became more sleepy and lethargic and we felt together with the Tunisian  
team that he must be treated somewhere else and we informed dr ramzi khouri about  
our decision.

28.10.04:

Still sleepy in the morning  
Investigations:

AT 8 AM:(WBC 9.6, RBCS 4.55, HB 15, HTC 43, MCV 95.4, PLATELETS 26,  
NEUTROPHILS 84.9% , LYMPHOCYTES 10%)  
, CRATININE 1.0, NA 135, K 4.0, CL 105, CHOLESTEROL 70%, FIBRINOGEN  
360, PT 24, INR 1.5, APTT 65, FDP 1500, ALKALINE PHOSPHATASE 202,  
SGOT 89, SGPT 60, AMMONIA 0.64, TOTAL BILIRUBIN 2.2, DIRECT  
BILIRUBIN 1.4, UREA 26, GLUCOSE 132, GAMMA GT 122, LDH 692,  
TRIGYCLERIDE 32, TOTAL PROTEIN 5.6, ALBUMIN 2.1, PHOSPHORUS 1.6,  
MAGMESIUM 1.5,  
STOLL ANALYSIS NEGATIVE  
URINALYSIS: +1 PROTEIN , +2 BLOOD ( RBCS 8-10)

AT 13:30 WBC 14.8, HB 14.8, PLATELETS 68.( AFTER PLATELET  
TRANSFUSION)

we continued with the antibiotic treatment( CIPROFLUXACIN AND FORTUM) and  
stopped methylprednisolone and immunoglobulins.

We gave him 6 units of platelets and 6 bottles of human albumin( 25%)  
We continued with intravenous fluid supplemented by calcium and magnesium.

ALL THE TIME HE WAS HAEMODYNAMICALLY STABLE AND WELL  
OXYGENATED ON ROOM AIR.

THE PALESTINIAN , EGYPTIAN , JAORDANIAN AND TUNISIAN TEAMS HELD A MEETING AND AFTER PROLONGED DISCUSSION IT WAS CONCLUDED THAT HE MUST BE TRANSFERRED TO ANOTHER MEDICAL CENTRE FOR FURTHER MANAGEMENT, A REPORT WAS WRITTEN AND SIGNED BY ALL THE ATTENDING DOCTORS.

29. 10.04:

AT 7 AM MR PRESIDENT WAS TRANSFERRED FROM RAMALLAH BY HELICOPTER TO AMMAN THEN TO PARIS ARRIVED TO PARIS AT 1 MID DAY .

NB:

ATTACHED:

COPIES OF BLOOD TESTS AND OTHER INVESTIGATIONS DONE DURING HIS ILNESS IN RAMALLAH.

COPIES OF INVESTIGATIONS AND REPORTS OF JORDANIAN TEAM WHO SAW HIM IN SEPTEMBER 2003.

DR. OMAR DAKA

DR. MOHAMAD BATRAWI

DR. WALID SWEEDAN

DR. HASAN ISMAEL

**تطور الحالة المرضية / التقرير الفرنسي**

**2004/11/3 حتى 2004/10/29**

**2004/11/11 حتى 2004/11/3**



Liberté • Égalité • Fraternité  
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE DE LA DÉFENSE



Hôpital d'Instruction des Armées PERCY

Clamart, le 14 novembre 2004

Service d'Hématologie

---

## COMPTE RENDU D'HOSPITALISATION

Concernant **Monsieur Yasser ARAFAT** né le 04-08-1929

Entrée le : 29-10-2004 - Sortie le : 03-11-2004

Médecins référents : *Professeur de Revel ; Docteur Fagot*

---

### Motif d'hospitalisation :

Exploration d'une thrombopénie dans un contexte d'altération de l'état général avec troubles digestifs évoluant depuis deux semaines.

### Antécédents personnels et familiaux :

- Hématome sous-dural chronique en 1990 traité chirurgicalement 6 mois après un accident d'avion.
- Vitiligo
- Tremblement essentiel traité par Avlocardyl 160 LP depuis 10 ans, actuellement stabilisé
- Gastrite à *Helicobacter pylori* au mois d'octobre 2003.
  
- Antécédents de cancer du colon chez un frère et une soeur

### Habitus :

Marié, père d'un enfant de 9 ans.

Vit reclus depuis plus de 3 ans sans retentissement sur son régime alimentaire. Privation d'exposition solaire depuis cette date.

Pas de consommation tabagique ni alcoolique.

Etat général conservé au cours des derniers mois permettant, d'après l'entourage, le maintien d'une activité quotidienne normale et soutenue.

## **Histoire de la maladie**

*Les éléments ici relatés nous ont été rapportés par son médecin particulier le Docteur Daka, le Professeur Hentati neurologue consultant de l'Institut de neurologie / faculté de médecine de Tunis, et son entourage familial. Une partie des résultats biologiques rapportés est issue de prélèvements adressés à l'Hôpital universitaire de Tunis.*

La symptomatologie initiale débute le 12 octobre (J 0), 4 heures après le repas du soir, par une sensation de malaise avec nausées, vomissements et douleurs abdominales sans fièvre. L'examen clinique rapporté par son médecin personnel est normal. La symptomatologie digestive se complète secondairement par des diarrhées, plutôt aqueuses, non hémorragiques, non glaireuses, accompagnées de faux besoins fréquents, dans un contexte d'altération de l'état général avec asthénie croissante, anorexie et amaigrissement de 3 kg en 2 semaines toujours sans fièvre.

Une NFS réalisée le 13 octobre montre un taux de leucocytes à 12.300 /mm<sup>3</sup> (75% de PN, 5,5% de monocytes et 19 % de lymphocytes), un taux d'Hb à 16,8 g/dl et un taux de plaquettes à 177.000/mm<sup>3</sup>

Le tableau clinique persiste dans les jours suivants et le 18 octobre (J+6) est noté une thrombopénie à 72.000 /mm<sup>3</sup> sans anomalie des autres lignées si ce n'est un taux d'Hb à 18 g/dl (hémococoncentration ?). Le bilan hépatique retrouve une cytolyse discrète sans cholestase. Une endoscopie digestive haute est réalisée qui montre un aspect de gastrite non spécifique ; les biopsies réalisées ne sont pas parvenues au laboratoire d'anatomie pathologique de Tunis. L'échographie abdomino-pelvienne est normale avec notamment l'absence d'hépatosplénomégalie ou d'adénopathies, l'échostructure hépatique étant normale ; seule est notée la présence d'une lithiase vésiculaire sans retentissement sur les voies biliaires extra ou intra hépatiques.

Le 20 octobre (J+8) on note l'aggravation de la thrombopénie avec un taux de plaquettes à 53.000 / mm<sup>3</sup> et une neutropénie modérée à 920 /mm<sup>3</sup> qui se corrigera secondairement au profit d'une hyperleucocytose discrète (10.000 à 15.000 /mm<sup>3</sup>) à polynucléaires neutrophiles avec monocytose modérée (taux variable entre 1500 à 4000 /mm<sup>3</sup>). La réticulocytose est basse et la schizocytose est inférieure à 0,5%.

Un myélogramme est réalisé le 25 octobre (J+13), interprété à Tunis, mettant en évidence une moelle de richesse normale avec aspect de myélodysplasie modérée, présence de mégacaryocytes (dystrophiques ?) et d'un nombre accru de macrophages présentant des aspects d'hémocytophagocytose.

Le bilan infectieux (hémocultures, ECBU, coprocultures) est négatif et le bilan d'auto-immunité est normal (Faculté de médecine de Tunis).

Le 26 octobre (J+14), le taux de plaquettes diminue à 46.000/mm<sup>3</sup>. L'hypothèse d'une thrombopénie périphérique de mécanisme immunologique est posée, amenant à l'indication de perfusions de gammaglobulines à fortes doses les 26 octobre (20 grammes) et le 27 octobre (25 grammes) soit à J+14 et J+15.

Le lendemain de la perfusion des immunoglobulines, on note l'apparition de troubles de l'attention (J+13) associés à une somnolence et à un ralentissement idéomoteur (J+14). L'examen neurologique détaillé, Pr. Hentati, effectué avant, au cours et au décours de cet épisode restera normal sans déficit, signes de localisation ou syndrome méningé

Les gammaglobulines sont suspendues et une corticothérapie est initiée, tant dans l'hypothèse d'une thrombopénie immunologique que devant l'aspect d'hémophagocytose médullaire, dont il reçoit 100 mg en deux prises à 12 heures d'intervalle le 27 octobre (J+15) sous forme de méthylprednisolone. Associée à cette corticothérapie est prescrite une antibiothérapie préventive à type de ciprofloxacine et de céfotaxime

Il existe une amélioration transitoire du tableau neurologique le lendemain de la corticothérapie.

La NFS du 28 octobre met en évidence une aggravation de la thrombopénie avec un taux de plaquettes à 26.000/mm<sup>3</sup> motivant une transfusion plaquettaire (6 unités plaquettaires). Le taux plaquettaire le lendemain, soit le 29 octobre matin du transfert en France, est à 68.000 /mm<sup>3</sup>.

Il faut noter la persistance des troubles digestifs à type de nausées, vomissements, anorexie, diarrhées et faux besoins pendant ces deux semaines toujours en contexte d'apyrexie et sans syndrome inflammatoire biologique. L'asthénie est croissante imposant un alitement continu.

Le patient est transféré en France le 29 octobre (J+17).

### **A l'entrée dans le service d'hématologie**

*Entrée le vendredi 29 octobre à 14h30 = J'0*

#### **1- Examen clinique**

Les signes vitaux à l'arrivée sont les suivants : température à 36°2 puis 36°6 au bout de quelques heures, PA 135/85, la fréquence cardiaque est à 65/min. La saturation O<sub>2</sub> en air ambiant est à 100 %.

Le patient est alité très asthénique, conscient, présentant un état de ralentissement idéomoteur, mais sans syndrome confusionnel vrai, un certain degré de désorientation à l'arrivée s'étant estompé au bout de quelques heures avec un comportement et des réponses adaptés. Absence de syndrome méningé. L'examen neurologique est normal, sans signes de localisation, sans atteintes des paires crâniennes, les réflexes ostéo-tendineux sont absents aux membres inférieurs et faibles aux membres supérieurs, [état connu depuis de nombreuses années (Pr. Hentati)], les réflexes cutanés plantaires sont en flexion, il n'y a pas de trouble de la sensibilité superficielle. La marche avec aide est possible. Il existe un tremblement d'attitude connu (traitement par avlocardyl). L'examen du fond de l'œil est normal .

Le revêtement cutané montre des zones de dépigmentation de vitiligo. Il existe des hématomes cutanés prédominant aux points de ponction veineux des avant-bras, mais sans syndrome hémorragique cutanéomuqueux spontané. Il n'existe pas de signes évoquant une thrombose des gros troncs veineux des membres inférieurs. De même il n'existe pas de signes cutanés à type d'ischémie nécrotique .

Il existe des lésions érythémato-squameuses péri-buccales et naso-géniennes de type eczématides. La langue et la cavité buccale sont le siège d'un discret revêtement blanchâtre en faveur d'un muguet candidosique sans lésion muqueuse par ailleurs.

L'abdomen est souple, mais sensible à la palpation dans son ensemble, sans défense. Les bruits hydro-aériques sont présents. Il n'y a pas de d'hépatomégalie, pas de circulation collatérale, pas d'angiomes stellaires ou d'ascite clinique. Il n'y a pas de splénomégalie. Les différentes aires ganglionnaires sont libres.

Il existe des œdèmes modérés des membres inférieurs prédominant au niveau des chevilles sans autre signe d'insuffisance cardiaque droite ou gauche. L'examen pleuro pulmonaire et cardiaque est normal.

Les urines sont claires. Le patient présente de nombreux épisodes de faux besoins ou d'émissions de selles liquides afécales.

## 2- Examens biologiques (29-10-04 =J'0))

### Hémogramme :

Le taux de leucocytes est à 39.000 /mm<sup>3</sup> dont 90% de PNN, 6% de lymphocytes (2340/mm<sup>3</sup>), 4% de monocytes (1560/mm<sup>3</sup>).

Le frottis sur lame note la présence de quelques images de lymphocytes activés et de rares images d'apoptose, sans éléments immatures blastiques et sans myélémie.

Le taux d'hémoglobine est 15,6 g/dl avec un VGM à 98 μ<sup>3</sup>, le taux de réticulocytes est à 19.311/mm<sup>3</sup>. La morphologie érythrocytaire est normale sans érythroblastose circulante, la schizocytose est non significative à 0.2 % et il n'y a pas de parasitémie.

Le taux de plaquettes est 54.000 /mm<sup>3</sup> le lendemain de la transfusion plaquettaire (6 unités) effectuée à Ramallah.

### Hémostase :

Taux de prothrombine à 36 %, TCA à 71 s pour un témoin à 33 s, taux de fibrinogène à 0,6 g/l ; baisse des cofacteurs vitamine K dépendants et du facteur V (49%), taux d'antithrombine à 17 %. Le facteur VIII est à 237 %. Les D-dimères sont > 4 μg/ml et les PDF > 20 ; les complexes solubles sont négatifs.

Ce profil de coagulopathie, associée à la thrombopénie, est celui d'une coagulation intravasculaire disséminée . Il se surajoute, possiblement, une hépatopathie avec insuffisance de production des facteurs procoagulants (déficit en Vitamine K et/ou insuffisance hépatocellulaire associée).

### Biochimie :

Na : 137 ; K : 3,8 ; CO<sub>2</sub> : 25,3 ; Chlore 103  
Fonction rénale normale (urée : 5,3 mmol/l; créatinine : 75 μmol/l)  
Calcémie corrigée : 2.26 ; phosphorémie : 0.66 ; magnésémie : 0.78  
TGO : 99 (N<60) ; TGP : 62 (N<60) ; GGT : 99 (N<61) ; PAL 192 (N<129)

Bilirubine totale : 76 (N< 17) dont libre : 41 et conjuguée : 35 (N<5)  
LDH 679 (N<440) ; Haptoglobine <0.30  
Ferritine 1100 (n<464) ; Triglycérides : 0,42 (N>0,6)

Amylase : 46 (N<100) ; Lipase : 33 (N<60)  
Hypoprotidémie à 51,2 g/l dont 24,5 g/l d'albumine.  
Electrophorèse des protides : augmentation polyclonale des Ig avec présence de bloc bêta-gamma (perfusion récente IV-Ig). Présence d'une Ig monoclonale de très faible intensité IgG lambda en immunofixation.  
β2microglobuline : 1.3 (Normal)

CRP : 8,4 mg/l (N < 6)  
Procalcitonine <0.5

Vitamine B12 >1000 pg/ml (N : 239-931)  
Folates sériques : 5.8 (N: 2.76-20)  
T4 libre : 21.9 pmol/l; T3 libre : 6.82 pmol/l; TSH : 0.32 mU/l  
Cortisol : 8h :394 mmol/l (N : 123-626) / 20 h : 512 mmol/l (N : 46-389)

#### Bilan infectieux :

Les différents prélèvements à visée infectieuse sont mis en œuvre dès l'arrivée : hémocultures, uroculture, coproculture, examen parasitologique et virologique des selles, myéloculture (BK), sérodiagnostics, examen en PCR (Herpes virus, entérovirus, mycobactéries...)

#### Analyse coprologique :

Il s'agit de selles diarrhéiques afécales  
L'examen microscopique ne retrouve que quelques hématies et de rares polynucléaires éosinophiles. La flore bactérienne est polymorphe à l'examen direct avec de nombreuses levures filamentant.

La coproculture met en évidence de très nombreuses colonies de *Candida albicans*. La recherche des pathogènes suivants est négative : *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Clostridium difficile*. La recherche de la toxine et de l'antigène de *C. difficile* est négative.

#### Myélogramme :

Moelle riche dont la cellularité est cotée à 3-4/5  
Bonne représentation de toutes les lignées médullaires  
Présence de 40 mégacaryocytes par frottis, plaquetto-gènes de morphologie normale.  
La lignée granuleuse est présente et hyperplasique  
La lignée érythroblastique est diminuée, de morphologie normale  
Présence de cellules macrophagiques (1%) avec activité hémophagocytaire.  
Absence d'infiltration par des cellules immatures, lymphomateuses ou extra-hématopoïétiques  
Absence d'éléments parasitaires

#### Immunophénotypage médullaire :

Absence d'éléments cytométriques en faveur d'une expansion clonale lymphoïde B ou T

#### Examen immuno-hématologique :

Test de Coombs positif ++ IgG sans complément

#### Marqueurs tumoraux :

ACE, AFP, PSA, CA19.9 : négatifs (ACE très modérément élevé)

#### Examen tomodensitométrique crânien et thoraco-abdomino-pelvien :

Crâne : absence de processus hémorragique ou ischémique.

Thorax : absence d'images significatives

Abdomen : épaissement pariétal antro-pylorique et duodénal avec aspect de pseudo décollement de la muqueuse qui est rehaussée après injection. Aspect en faveur de lésions infectieuses ou inflammatoires, non évocatrices d'une pathologie infiltrative tumorale. Aspect identique plus ou moins diffus de la muqueuse colique

Absence d'anomalie des parenchymes hépato-pancréatique, splénique, rénaux. Absence d'adénomégalie.

#### IRM cérébrale :

Examen normal dans les limites de clichés artéfactés par les mouvements du patient. Notamment il n'y a pas d'images en faveur d'e processus hémorragiques ou thrombotiques en rapport avec la CIVD

Echocardiographie : Normale

#### **Au total**

Patient de 75 ans, sans antécédent patent, présentant une altération de l'état général dans un contexte de symptomatologie digestive à type de gastro-entérite avec diarrhées non sanglantes, ayant débutée brutalement 2 semaines avant son arrivée dans le service.

Les premiers éléments du bilan complémentaire mettent en évidence un ensemble syndromique associant :

- Un aspect d'**entérocolite** inflammatoire scannographique avec épaissement de la muqueuse de tout le tractus digestif sans aspect pour une pathologie tumorale, accompagnée de stigmates biochimiques d'entéropathie exsudative.

- Une **coagulation intravasculaire disséminée sévère** qui pose d'emblée le problème de sa cause infectieuse ou tumorale
- Un aspect d'**hémophagocytose médullaire** sans éléments en faveur d'un véritable syndrome d'activation macrophagique systémique (apyrexie, absence d'hépatosplénomégalie, absence de syndrome inflammatoire, ferritinémie modérément élevée, absence d'hypertriglycéridémie).

L'hypothèse initiale posée devant ce tableau d'entéropathie traînante clinique, à début brutal, et tomodynamométrique associé à une CIVD est celle d'une **pathologie infectieuse digestive** avec **coagulopathie réactionnelle**. L'absence de fièvre, de selles hémorragiques, ou d'éléments leucocytaires dans les selles va cependant à l'encontre d'une infection par une bactérie à pouvoir entéro-invasif. L'**hémophagocytose médullaire** semble pouvoir s'intégrer également dans un processus réactionnel à une pathologie infectieuse primitive, sans que l'on soit formellement devant un syndrome d'activation macrophagique systémique.

Des stigmates biochimiques discrets d'hyperhémolyse sans anémie et sans hyperréticulocytose sont présents à l'entrée (LDH et bilirubine modérément élevées, haptoglobine basse). Il n'y a pas de schizocytose pour une hémolyse mécanique et le test de Coombs est positif en IgG sans complément. Les LDH tendront à la baisse au cours du séjour.

Une **microangiopathie thrombotique** n'est pas retenue devant cette thrombopénie de consommation : schizocytose dans les limites de la normale et non évolutive, absence d'anémie, d'insuffisance rénale, d'HTA et de fièvre. Par ailleurs la CIVD sévère qui domine le tableau hématologique est très atypique dans le contexte d'une MAT.

Par ailleurs, il n'y a pas d'argument, à la vue de ce bilan initial, pour une **pathologie tumorale** pouvant expliquer la CIVD : absence d'hémopathie aiguë myéloïde ou lymphoïde ou d'élément en faveur d'un LNH, absence d'image tumorale scannographique suspecte sur un TDM corps entier, absence de cellules carcinomateuses médullaires sur le myélogramme (confirmé secondairement sur deux biopsies médullaires), marqueurs tumoraux normaux. Un lymphome digestif était peu probable étant donné l'aspect scannographique et l'extension pandigestive des anomalies muqueuses. Une endoscopie digestive est donc réfutée en première intention.

Une **pathologie autoimmune systémique** paraissait peu probable pour rassembler cet ensemble syndromique. La normalité du bilan d'autoimmunité pratiqué à l'hôpital universitaire de Tunis a été confirmé. Il existe cependant une diminution du complément total et des fractions C3, C4.

En outre, la coagulopathie sévère à l'arrivée du patient contre-indiquait la pratique en urgence de certains examens invasifs à visée diagnostique tels que

- Ponction lombaire
- Biopsies digestives

dont il était prévu de rediscuter l'indication à distance de l'épisode aiguë en fonction de l'évolution initiale et du contrôle thérapeutique de l'hémostase.

La synthèse clinico-biologique initiale a été discutée lors de deux réunions multidisciplinaires réunissant ;

- Le Professeur de Revel, le Docteur Fagot, le Docteur Souleau, Service d'hématologie, Hôpital Percy
- Le Docteur Hervé, le Docteur Foissaud, Service de biologie clinique, Hôpital Percy
- Le Professeur Jeanbourquin, Service d'imagerie médicale, Hôpital Percy
- Le Professeur Algayres, service de médecine interne, Hôpital du Val-de-Grâce
- Le Docteur Boyer-Neuman, laboratoire d'hémostase, Hôpital Antoine Bécclère

## **Conduite thérapeutique initiale**

En attendant le retour des différents prélèvements à visée anti-infectieuse, un traitement est mis en œuvre le 29-10-04 associant :

1- Réhydratation avec compensation électrolytique, polyvitaminique et en oligoéléments par voie veineuse périphérique puis par le biais d'un cathéter fémoral posé le 30-10-04.

2- Antibiothérapie systémique visant les entérobactéries et les germes anaérobies : Pipéracilline/tazobactam (4 g x3) et ciprofloxacine (400 mg x2).

3- Traitement symptomatique de la CIVD associant :

- Héparinothérapie à faible dose (100 UI/kg) du fait d'un déséquilibre de la balance pro-coagulants / inhibiteurs de la coagulation.
- Transfusions plaquettaires pour un taux < 20.000/mm<sup>3</sup>.
- Plasma frais congelé pour un taux de fibrinogène < 0,8 g/l.

4- Une corticothérapie à 1mg/kg est introduite le 30 octobre (J'+1), puis 0.5 mg/kg, devant les éléments suivants : négativité du bilan infectieux initial (directe et culture), état somnolent évoquant une encéphalopathie métabolique identique à l'épisode initial de Ramallah (J+17) avec une bonne réponse à la corticothérapie et aspect d'activation macrophagique avec hémophagocytose médullaire.

Un traitement adjuvant est adjoint à la corticothérapie à partir de cette date : fluconazole (candidose buccale et portage de *Candida albicans* dans les selles) et acyclovir (hémophagocytose médullaire en attente des PCR virales). L'aggravation de la cholestase (hyperbilirubinémie isolée) présente à l'entrée a fait surseoir à ce traitement au bout de 48 heures.

## Evolution dans le service (29-10-04 au 03-11-04)

1- Sous réhydratation, antibiothérapie puis corticothérapie seconde, l'état général du patient semble initialement s'améliorer quelque peu avec :

- Amendement de la symptomatologie digestive en 48 à 72 heures : diminution des douleurs abdominales, espacement des selles qui deviennent fécales et des faux besoins, disparition des nausées et vomissement et reprise d'une légère alimentation orale.

- Amélioration de l'état stuporeux avec reprise d'une petite activité : marche dans la chambre, mise au fauteuil, communication adaptée avec l'entourage.

2- Les prélèvements infectieux sont négatifs avec maintien d'une apyrexie stable et absence de syndrome inflammatoire.

3- La CIVD reste stable sous traitement symptomatique sans aggravation ni cependant d'amélioration spontanée. Il n'existe pas de stigmates hémorragiques spontanés cutanés ou muqueux. Il n'existe pas d'éléments cliniques en faveur de complications thrombotiques de l'activation de la coagulation.

4- Le profil hématologique reste stable avec persistance de la polynucléose avec CRP basse et absence d'isolement de germes bactériens (possible effet de démargination mais présente à l'entrée avant la corticothérapie), rendement plaquettaire post transfusionnel satisfaisant. On note une diminution progressive du taux d'hémoglobine sans exacerbation des stigmates d'hémolyse, avec diminution du taux des LDH et absence de schizocytose significative (hémodilution, soustraction sanguine répétée, inhibition cytokinique de l'érythropoïèse ... ?).

5- Les perturbations du bilan hépatique présentes à l'entrée se précisent avec aggravation de l'hyperbilirubinémie qui passe de 76  $\mu\text{mol/l}$  le 29-10-04 à 218  $\mu\text{mol/l}$  le 02-11-04 à prédominance de bilirubine conjuguée, avec par ailleurs normalisation et stabilité des TGO, des TGO et des PAL. Par ailleurs les taux de LDH et de ferritine, modérément élevés à l'entrée diminuent parallèlement pour tendre vers des valeurs proches de la normale au bout de quelques jours. A noter dans le même temps une ammoniémie modérément élevée et fluctuante (80 à 200  $\mu\text{mol/l}$  ;  $\text{N} < 50$ )

6- L'état neurologique se dégrade à partir du 02-11-04 (J'+5) avec réapparition de la somnolence puis développement d'un syndrome confusionnel dans la nuit du 02 au 03-11-04. L'examen neurologique ne montra pas d'anomalie patente si ce n'est une anisocorie transitoire. Un nouveau scanner cérébral est pratiqué qui est normal.

7- Le lendemain 03-11-04 l'état stuporeux s'aggrave sans explication métabolique. L'examen neurologique (Docteur Berets - neurologue) montre :

- Coma avec réponses aux seules stimulations nociceptives avec mouvements des membres inférieurs et grimaces. Anisocorie (myosis gauche peu réactif, pupille droite intermédiaire peu réactive), doute sur un VI gauche, mouvement pendulaire des yeux. Pas de mouvement spontané des membres supérieurs, hypertonie en flexion des deux membres supérieurs. Mouvements spontanés des membres inférieurs, signe de Babinski bilatéral, abolition des réflexes ostéo-tendineux des 4 membres.

- Un EEG est pratiqué qui montre un ralentissement diffus de l'activité cérébrale avec ondes lentes sans signes de focalisation.

Les hypothèses diagnostiques de cette évolution comateuse sont à ce stade de la discussion :

- métabolique (cause ?)
- infectieuse
- vasculaire hémorragique ou thrombotique (CIVD)

Le patient est transféré dans le service de réanimation (Pr. Pats, Pr. Perez) pour prise en charge du coma et investigations complémentaires.

### **Conclusion**

Patient de 75 ans hospitalisé pour une entéropathie, évoquant une entérocolite d'allure infectieuse, évoluant depuis deux semaines associée à une coagulation intravasculaire disséminée sévère, sans étiologie infectieuse identifiée au stade du transfert en réanimation, et à une hémophagocytose médullaire isolée.

Amélioration de la symptomatologie clinique générale et digestive sous traitement symptomatique et antibiothérapie parentérale.

Hépatopathie évolutive avec cholestase sans cytolyse.

Troubles neurologiques fluctuants à type d'encéphalopathie dont l'aggravation vers une évolution comateuse a nécessité le transfert en réanimation le 03 novembre 2004 soit au sixième jour de son admission dans le service d'hématologie.

Fait à Clamart le 14-11-04

Professeur Thierry de Revel  
Chef du service d'hématologie

COMPTE-RENDU D'HOSPITALISATION

REA A

13 PAGES



Ministère de la Défense



HOPITAL D'INSTRUCTION DES ARMEES PERCY  
Service d'Anesthésie-Réanimation

Clamart, le 18 novembre 2004

## COMPTE RENDU D'HOSPITALISATION

Concernant : M. ARAFAT Yasser

né le 04/08/1929

Entrée le : 03/11/2004

Décédé le : 11/11/2004 à 3h30

### MOTIF D'HOSPITALISATION :

Patient transféré du service d'hématologie de l'HIA Percy pour coma.

### ANTECEDENTS :

- Médicaux :
  - Hernie hiatale avec oesophagite
  - Gastrite à *helicobacter pylori* traitée en octobre 2003.
  - Tremblement essentiel traité par Aviocardyl® 160 LP depuis 10 ans, actuellement stabilisé.
- Chirurgicaux :
  - Hématome sous dural après un accident d'avion en 1990 traité chirurgicalement
- Familiaux :
  - Marié, une fille de 9 ans en bonne santé
  - Notion de cancer du colon dans la fratrie
- Allergiques : non connus
- Transfusionnels : transfusions plaquettaires et de plasma frais congelé (PFC) en hématologie sans problème.
- Anesthésiques : au moins une anesthésie générale sans problème connu
- Habitus : D'après le neurologue consultant du patient, ce dernier vivrait depuis plus de 3 ans dans un espace exigü, et aurait rencontré des difficultés épisodiques d'alimentation et d'hygiène
- Habitudes toxiques : Absence de tabagisme, absence de consommation d'alcool, absence de toxicomanie.

#### **TRAITEMENTS à l'entrée dans le service :**

- Oflozet® 200 mg x 2 / j
- Bactrim® 400 mg x 3 / j
- Solumédrol® 60 mg/j
- Eupantol® 40 mg/j
- Héparine 150 UI/kg/j

#### **HISTOIRE DE LA MALADIE**

Le patient a été hospitalisé le 29/10/2004 dans le service d'hématologie de l'HIA Percy pour exploration d'une thrombopénie dans un contexte d'altération de l'état général avec troubles digestifs d'installation rapide depuis le 13/10/04.

Le bilan en hématologie a révélé :

- une anomalie hématologique avec un tableau de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) biologique, et d'hyperleucocytose à 40 000 GB (85% de PN). Un myélogramme a mis en évidence une hémophagocytose médullaire (1%), une moelle riche sans cellules anormales; l'immunophénotypage médullaire n'a pas révélé de trou phénotypique pouvant orienter vers une hémopathie lymphoïde T ; il n'est pas retrouvé de schizocytose sur les numérations formules sanguines.
- une anomalie digestive, avec une diarrhée hydrique et un syndrome de malabsorption, associée sur la tomodensitométrie abdomino-pelvienne à des images d'épaississement de la paroi gastro-duodénale et colique sans tumeur, ni ganglion ni hépatosplénomégalie. Il existait à l'arrivée un ictère avec anomalie modérée du bilan hépatique, lequel ictère est allé en se majorant au cours du séjour.
- Une anomalie neurologique avec un tableau clinique stuporeux, un niveau de conscience fluctuant, sans signes de localisation ni signe méningé ; les imageries encéphaliques (TDM et IRM) n'ont pas montré d'anomalie.
- Une absence de fièvre, une absence de signes inflammatoires biologiques (CRP < 5 mg/l)

Le patient a bénéficié en Hématologie des traitements suivants : transfusions plaquettaires, apport de PFC et d'héparine pour la CIVD, antibiothérapie probabiliste par Tazocilline® et Ciflox® dans l'hypothèse d'une entéro-colite infectieuse et prescription de Zovirax® et de corticoïdes dans l'hypothèse d'un syndrome d'activation macrophagique d'origine virale. Devant la majoration de l'ictère, les médicaments pouvant être hépatotoxiques ont été arrêtés (Tazocilline®, Ciflox® et Zovirax®) ; une antibiothérapie a été maintenue par Oflozet®.

Dans la nuit du 2 au 3/11/2004, il est noté une agitation du patient avec épisode d'hypertonie de l'hémicorps gauche, un doute sur une anisocorie, sans déficit moteur ni signes d'irritation pyramidale. Une TDM crânienne non injectée a alors été réalisée et s'est avérée inchangée par rapport à la précédente.

Dans la journée du 3/11/2004, le tableau neurologique s'est aggravé avec l'apparition d'un coma en début d'après midi. Un EEG a montré des signes d'encéphalopathie non spécifique (ondes lentes diffuses sans latéralisation), sans aspect épileptique, ni activité périodique.

Le patient a alors été transféré dans le service de réanimation de l'HIA Percy.

## A L'ENTREE DANS LE SERVICE DE REANIMATION

### ▪ Examen clinique :

- Température cutanée : 37,5°C, poids mesuré à 68 kg (estimation antérieure à 60 kg).

- **Neurologique** : le score de Glasgow était à 7 (E= 2, V= 1, M= 4), l'examen des pupilles montrait un myosis gauche peu réactif, une pupille droite en position intermédiaire peu réactive. Il n'existait pas de déficit moteur lors de la stimulation douloureuse. Il n'y avait pas de mouvements spontanés des membres supérieurs et inférieurs. On notait une hypertonie élastique en flexion des membres supérieurs. Il existait une aréflexie complète des membres supérieurs et inférieurs, un signe de Babinski bilatéral.

Au niveau des paires crâniennes, on notait des mouvements pendulaires spontanés horizontaux des yeux avec un doute sur une parésie du VI gauche en raison de l'absence de mouvement de l'œil gauche en abduction. Il n'y avait pas de paralysie faciale, on notait une tendance à la déviation de la langue vers la gauche. Le réflexe nauséux n'a pas été recherché.

- **Cutanéo muqueux** : le patient était ictérique (conjonctives). Il était noté un aspect infiltré des zones déclives (lombes) en faveur d'une surcharge hydrosodée, d'autant qu'il existait une prise de poids certaine dans un contexte d'hypoalbuminémie. Les lésions du siège avec phlyctènes qui avaient été notées à l'entrée en service d'hématologie et quelques lésions érythémateuses de l'occiput ont été retrouvées. On a noté des hématomes cutanés des zones de prélèvement sanguins mais pas d'hémorragie cutanéomuqueuse ni de signes cutanés d'ischémie-nécrose. Il a été noté la présence d'un vitiligo.

- **Cardiovasculaire** : Fréquence cardiaque (FC) = 73 bpm, Pression artérielle (PA) = 161/77 mm Hg ; les extrémités étaient chaudes, le temps de recirculation était normal et il n'était pas noté de marbrures. L'auscultation était dans les limites de la normale sans souffle cardiaque ou vasculaire ; tous les pouls périphériques jusqu'aux territoires pédieux étaient perçus ; on notait un œdème pré tibial gardant le godet.

- **Respiratoire** : FR = 21 cycles / mn, SpO2 = 98% sous 6 l/mn d'O2 au masque ; l'auscultation était dans les limites de la normale.

- **Abdomen** : souple, météorisé, sans défense ni grimace à la palpation (disparition des réactions douloureuses à la palpation constatées à l'admission en hématologie) ; il n'y avait pas d'hépatosplénomégalie, il n'était pas noté de bruits hydroaériques. Le toucher rectal n'a pas été fait.

▪ **Examens paracliniques :**

- Radiographie pulmonaire : aspect d'infiltrats interstitiels sans opacité systématisée.

- **ECG** : rythme sinusal, auriculogramme normal, axe de QRS = +30°, conductions auriculo-ventriculaire et intraventriculaire normales, aplatissement des ondes T en V2 et V3, repolarisation normale par ailleurs, espace QT normal.

- **Biologie :**

GB = 15 000 / mm<sup>3</sup> (neutro = 88%, lymphocytes 3%, monocytes 8%), Hémoglobine = 11.1 g/dl, Plaquettes = 30 000 mm<sup>3</sup>, TP 41%, TCA = 112 / 33, fibrinogène = 0.6 g/l, PDF > 20 µg/ml, D-Dimères = 3.94 µg/ml, complexes solubles négatifs, Facteurs II = 35%, facteur V = 89%, Facteur VII = 63%, Facteur X = 36%, antithrombine III = 21%, Protéine C = 15%.

- **Biochimie :**

Gazométrie artérielle (sous oxygène au masque à 6l/mn) : PaO<sub>2</sub> = 248 mm Hg, pH = 7.53, PaCO<sub>2</sub> = 29 mm Hg, HCO<sub>3</sub> = 23.8 mmol/l, ABE = 2.1 mM/l, SaO<sub>2</sub> = 97.8%, lactates artériels = 3 mmol/l.

Créatinine = 79 µmol/L, urée = 6.9 mmol/L, glycémie = 9.6 mmol /L, Bilirubine totale = 268 µmol /l (normale < 17), bilirubine conjuguée = 193 µmol /L (nle < 5), Na = 138 mmol/l, K = 3.9 mmol/l, Cl = 102 mmol/l, CO<sub>2</sub> total = 24.1 mmol/l, protéines totales = 51.5 g/l (normale : 68 – 83), Ca = 1.94 mmol/l, Ca corrigé = 2.23 mmol/l (normale : 2.3 – 2.6), P = 0.63 mmol/l (normale : 0.8 – 1.3), Mg = 0.96 mmol/l (normale : 0.75 – 1.8), Triglycérides = 0.62 mmol/l (normale : 0.6 – 1.8), GGT = 126 UI/l (normale : 8-61), ASAT = 73 UI/l (normale : < 60), ALAT = 47 UI/l (normale < 60), PAL = 105 UI/l (normale : 40-129) LDH = 718 UI/l (normale : 230 – 440), ammoniémie = 64 µmol/l (normale < 50), CPK = 146 UI/l (normale < 200), myoglobine = 142 µg/l (normale < 90), amylase = 50 UI/l (normale < 100), lipase = 54 (normale < 60), CRP = 6 mg/L, ferritine = 535 µg/l (normale : 18 – 464).

Echantillon urinaire : glycosurie = 0.3 g/l (nle < 0.5), protéinurie = 0.69 g/l (normale < 0.1), Ca urinaire = 1.82 mmol/l (normale : 2.5 – 7), Créatinine urinaire = 1.3 mmol/l (normale : 9 – 16) Urée urinaire = 94.5 mmol/l (250 – 500), Na Urinaire = 68 mmol/l (normale : 100 – 300), K urinaire = 12 mmol/l (normale : 25 – 150).

- **IRM encéphalique et angioMR des vaisseaux supra-aortiques (Pr Jeanbourquin) :**

Absence d'anomalie encéphalique, méningée ou vasculaire notable.

- **TDM thoraco-abdomino-pelvien (Pr Jeanbourquin) :**

Epanchement pleural bilatéral de moyenne abondance avec troubles ventilatoires parenchymateux sous-jacents. Régression des lésions inflammatoires ou infectieuses antro-pylorique duodénale et du cadre colique avec simple persistance d'un épaissement pariétal avec réaction inflammatoire au niveau du colon ascendant. Lithiase vésiculaire isolée sans signe de complication. Ascite de moyenne abondance. Aspect hypodense de manière globale du parenchyme hépatique.

▪ **Au total :**

Patient de 75 ans présentant un coma (score de Glasgow = 7) précédé d'un état stuporeux, associé à la persistance de la CIVD biologique, sans argument étiologique supplémentaire par rapport à l'hospitalisation en service d'Hématologie. Régression des signes digestifs cliniques et paracliniques présents initialement à l'arrivée en Hématologie, mais aggravation de l'ictère.

## ATTITUDE PRATIQUE INITIALE

### ▪ Sur le plan thérapeutique :

- En raison de la profondeur du coma, le patient a été intubé et mis sous ventilation artificielle (FIO<sub>2</sub> = 0.5, Vt = 600 ml, FR = 14 cycles /mn, PEP = 5 cm H<sub>2</sub>O).
- Une sédation transitoire par Diprivan® a été mise en route afin de réaliser les explorations étiologiques dans de bonnes conditions technique et de confort du patient pendant leur réalisation.
- Transfusions de PFC et de plaquettes en raison de la réalisation de gestes effractifs.
- Arrêt de l'héparinothérapie en raison de la réalisation de gestes effractifs.
- Poursuite de l'antibiothérapie instituée en hématologie (Oflocet®, Bactrim®).
- Prescription d'un protecteur gastrique (Eupantol®)
- Suspension de la corticothérapie en concertation avec les Hématologues (Pr. de Revel, Dr. Fagot) par crainte du risque infectieux lié au séjour en réanimation, alors qu'elle n'avait pas donné d'amélioration.

### ▪ Sur le plan de la recherche étiologique :

- Réalisation d'une ponction lombaire (PL) : liquide « eau de roche », 3 éléments blancs (lymphocytes matures), aucun globule rouge, protéinorrachie = 0.75 g/l, glycorrachie = 3.4 mmol/l, chlorurorrachie = 123 mmol/l, la procalcitonine est normale dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), une immunofixation des immunoglobulines du LCR s'est avérée négative. Par principe, une recherche de la protéine des maladie à prions dans le LCR a été demandée (le résultat est revenu négatif).
- Réalisation de potentiels évoqués auditifs (PEA) (Dr. Raynal): ceux-ci montraient des courbes droites et gauches bien structurées avec latences normales des ondes I, un discret allongement de latence de l'onde III du côté droit, un allongement des latences de l'onde V. Conclusion : PEA de type rétrocochléaire.
- Réalisation d'un électromyogramme (EMG) en raison de l'aréflexie constatée chez le patient à son entrée en réanimation (Pr. Tailla): les conclusions étaient en faveur d'un aspect de polyradiculonévrite (latence distale allongée > 120% de la norme, abolition de plus de 2 ondes F, diminution de plus de 2 vitesses de conduction motrice < 80% de la norme, bloc de conduction moteur)
- Réalisation d'un doppler des troncs supra-aortiques et transcrânien (Dr. Baccialone) : Aspect normal des flux carotidiens internes et externes et des flux vertébraux. Les flux ophtalmiques étaient normalement antérogrades, aspect normal des flux sous-claviers. Aspect normalement modulé des flux artériels intra-crâniens antérieurs et postérieurs.
- Réalisation d'une biopsie ostéomédullaire (BOM) et d'un myélogramme (Dr. Fagot) : la biopsie ostéomédullaire était dépourvue d'envahissement par un processus tumoral avec une absence d'infiltrat macrophagique dans la limite des lames examinées. Le myélogramme montrait une moelle riche avec une représentation moyenne de la lignée mégacaryocytaire et une absence d'excès de blastes et de cellules anormales d'origine extramédullaire. Aspect cytologique de moelle réactionnelle avec macrophages présentant des aspects d'hémophagocytose.

- Réalisation d'endoscopies digestives haute et basse (Dr. Rimlinger) en raison de la symptomatologie digestive initiale et des images TDM à l'entrée à l'hôpital : aspect de gastrite atrophique chronique sans autre anomalie (en particulier ni varices oesophagiennes ni gastropathie hypertensive) ; réalisation de biopsies duodénales et antro-fundiques ; diverticulose sigmoïdienne non compliquée ; polype sessile au niveau de la charnière rectosigmoïdienne laissé en place ; pas d'autre anomalie au niveau du rectum et du sigmoïde exploré.

- Réalisation d'une échographie abdominale (Dr. Baccialone) en raison de l'ictère : La barrière digestive était abondante, l'examen était malaisé, la vésicule biliaire était vide, sa paroi était difficilement appréciable mais ne semblait pas épaissie de façon significative ; absence d'épanchement péri-vésiculaire ; absence de dilatation évidente des voies biliaires.

## EVOLUTION

Le cas du patient a fait l'objet de staffs multidisciplinaires associant :

- Pour l'HIA Percy :
- Le Pr Pats, le Pr. Lenoir, le Pr. Perez et le Dr. Auroy (service d'anesthésie-réanimation)
  - Le Pr. de Revel et le Dr. Fagot (service d'hématologie)
  - Le Dr. Berets ( service de médecine interne)
  - Le Dr. Hervé, le Dr.. Foissaud, le Dr. Samson, et le Dr. Vest (laboratoires)
  - Le Pr. Jeanbourquin (service d'imagerie médicale).

Pour l'Ensemble hospitalier militaire parisien (EHMP) :

- Le Pr. Aigayres de l'HIA Val de Grâce, (service de médecine interne, gastroentérologie)
- Le Pr Cordoliani de l'HIA Val de Grâce (service d'imagerie médicale),
- Le Pr. Debord de l'HIA Bégin (service de maladies infectieuses et tropicales),
- Le Pr. Joussemet (Centre de transfusion sanguine des armées).

Ont également participé aux discussions :

- Le Dr. Boyer-Neumann, Hôpital Bécclère (Laboratoire d'hémostase),
- Le Pr. Bricaire, Hôpital de la Pitié Salpêtrière (service de maladies infectieuses),
- Le Pr. Conso, Hôpital Cochin (service de médecine du travail)
- Le Dr. Garnier, Hôpital Fernand Widal (service de toxicologie)
- Le Pharmacien principal Dorandeu (CRSSA)
- Le Pr. Hermine, Hôpital Necker (service d'hématologie clinique),
- Le Pharmacien en chef Huart, Institut de médecine aéronautique du service de santé des armées (IMASSA),
- Le Pr. Ozier, Hôpital Cochin (service d'anesthésie réanimation),
- Le Pr. Piette, Hôpital de la Pitié Salpêtrière (service de médecine interne),
- Le médecin en chef Laroche, Service de protection radiologique du service de santé des armées (SPRA)
- Le Pr. Renaudeau, Chaire de sciences pharmaceutiques, toxicologie et expertises dans les armées,
- Le Pr. Ricordel , Laboratoire de toxicologie de la Préfecture de Police de Paris,
- Le Pharmacien en chef Perrin et le Lieutenant Colonel Tourron de l'Institut de recherche criminologique de la gendarmerie nationale (IRCGN).
- Le Pharmacien en chef Vidal (CRSSA)

Selon la volonté de l'épouse du patient, les informations ont été transmises tout au long du séjour en service de réanimation au Dr. Daka, médecin personnel du patient, au Pr. Hentati, consultant neurologue personnel du patient, ainsi qu'au Dr. M. Hassoun, hématologue et au Dr. P. Hassoun, pneumologue réanimateur, tous deux beau-frères de l'épouse du patient.

#### ▪ Evolution sur le plan hématologique

- La coagulopathie est restée stable tout au long de l'évolution du patient en réanimation, avec des variations, selon les transfusions de PFC et de concentrés plaquettaires, du taux de prothrombine (TP) (entre 41% à l'entrée et 66% au maximum le 05/11/2004), du fibrinogène (entre 0.6 g/l à l'entrée et 1.9 g/l le 10/11/04), des plaquettes (variant entre 19 000 le 09/11/2004 et 116 000 le 05/11/2004 ). Les produits de dégradation de la fibrine (PDF) et les D-Dimères sont toujours restés très élevés, l'absence de complexes solubles n'excluant pas le diagnostic de CIVD en raison de l'hypofibrinogénémie.

L'hypothèse retenue a été celle d'une association d'une CIVD d'une part et d'une atteinte hépatique d'autre part.

L'atteinte hépatique a été évoquée sur le dosage du facteur VIII initialement très élevé (237% à l'admission à l'hôpital) et sur la baisse généralisée de tous les autres facteurs de la coagulation. Au cours des hépatopathies en général, le déficit de clairance des facteurs IIa et Xa, contribue à pérenniser une coagulopathie de consommation. L'hépatopathie était cependant modérée en la circonstance car le facteur V est resté à plus de 50% tout au long du séjour à l'hôpital et le facteur VII n'était pas effondré (41%).

Un troisième mécanisme a pu participer à la coagulopathie : un degré de carence en vitamine K objectivé par la baisse des facteurs vitamino-K dépendants (II, VII, IX, X) et partiellement corrigé par l'administration de vitamine K. L'administration concomitante de PFC n'a cependant pas permis de conclure.

Par ailleurs, la présence d'un déséquilibre en faveur des facteurs procoagulants par rapport aux inhibiteurs physiologiques (AT III, Protéine C, Protéine S), respectivement mesurés en moyenne à 50 % et 20% pouvait exposer au risque thrombotique. Ceci a motivé l'indication d'héparinothérapie à 150 UI /kg /j. Cette héparinothérapie a été remise en route en réanimation après les explorations effractives effectuées à l'entrée, arrêtée après l'épisode d'hémorragie digestive du 05/11/04 (cf infra.), remise en route après l'évènement cardiovasculaire du 08/11/04 (cf infra.) et arrêtée de nouveau après l'évolution neurologique du 09/11/2004 (cf infra.).

- Devant l'absence de fièvre, l'absence d'hypertriglycémie, l'absence de syndrome inflammatoire et la normalisation de la ferritinémie le 04/11/2004, le diagnostic de syndrome d'activation macrophagique systémique n'a pas été retenu et la corticothérapie systémique induite en hématologie n'a pas été reconduite.

- Devant l'absence d'anémie importante malgré les signes biologiques d'hémolyse (haptoglobine < 0.3 g/l, mais LDH modérément augmentées), l'absence d'insuffisance rénale aiguë à l'entrée en réanimation, l'absence de schizocytose > 0.5% chez ce malade, malgré les signes digestifs préexistants à l'admission et la thrombopénie, le diagnostic de microangiopathie thrombotique n'a pas été retenu.

- Un éventuel lymphome intravasculaire aurait été une étiologie envisageable, conduisant à réaliser une deuxième biopsie ostéomédullaire dont les conclusions ont été identiques à la première, avec en particulier l'absence de granulome épithélioïde et géantocellulaire ; une ponction biopsie hépatique (PBH) n'a pu être réalisée (cf infra.).

- L'administration de Solumédrol® à la dose de 1 g/j pendant 3 jours a été décidée par le staff multidisciplinaire du 05/11/2004 pour essayer d'une part de "casser" la réaction macrophagique intramédullaire supposée intervenir sur la CIVD et d'autre part sur une éventuelle pathologie auto-immune avec vascularite, d'autant que les dosages fait en hématologie des facteurs C3 et C4 du complément étaient abaissés. Une réponse à cette thérapeutique était attendue 72 h après la dernière dose.

- La mise en route d'une plasmaphérese a été discutée lors des staffs multidisciplinaires mais n'a pas été retenue en raison de la balance bénéfique / risque en sa défaveur : faible probabilité du diagnostic de microangiopathie thrombotique, risques liés à l'activation de la coagulation, à la consommation plaquettaire prévisible et à la pose d'un cathéter de gros calibre nécessitée par l'absence d'un capital veineux périphérique suffisant.

#### ▪ Evolution sur le plan neurologique

- Les hypothèses étiologiques suivantes ont été principalement évoquées :

Une maladie de Whipple : une antibiothérapie probabiliste par Bactrim® a alors été mise en route en attendant les résultats des examens demandés pour confirmer éventuellement le diagnostic (PCR de *tropheryma whippelii* sur sang LCR et biopsie duodénale, examen anatomopathologique des biopsies duodénales). Devant la négativité de ceux ci, le traitement par Bactrim® a été arrêté le 05/11/2004.

Une encéphalite de Bickerstaff (variante encéphalitique de la polyradiculonévrite de Miller-Fisher). Les éléments suivants ont plaidé en faveur de cette étiologie : la clinique, la dissociation albumino-cytologique du LCR confirmée par une 2<sup>ème</sup> ponction lombaire, puis l'électromyogramme (EMG). La recherche des anticorps anti-GM1 et anti-GQ1b a été demandée (elle est revenue négative le 08/11/04). Devant cette hypothèse d'encéphalite et d'une éventuelle vascularite, le staff multidisciplinaire du 05/11/2004 a proposé la prescription d'immunoglobulines (Tégeline®) malgré la coïncidence entre un épisode d'aggravation neurologique à domicile et l'administration préalable d'immunoglobulines (45 g au total). Une dose de 0.4 g/kg/j pendant 5 jours a été prescrite à compter du 05/11/2004, avec une réponse à la thérapeutique attendue à 7 jours après la dernière dose. Cependant ce traitement a du être interrompu le 07/11/2004 en raison de l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë (cf infra.)

- L'évolution neurologique clinique a été marquée par une relative amélioration clinique à partir du 07/11/2004, avec un malade plus réactif aux soins et à la douleur, avec la réapparition d'un réflexe bicipital droit, absent à son entrée en réanimation, mais sans toutefois reprise de la conscience.

- Une troisième IRM encéphalique a été réalisée le 08/11/2004 à la recherche d'éléments pouvant expliquer la persistance du coma. Celle-ci a alors révélé la présence dans les régions pédonculaires et thalamiques d'anomalies de signal symétriques, sur séquences de diffusion, sans rehaussement après injection de produit de contraste. Ces nouvelles données d'imagerie n'ont pas permis d'apporter d'éléments décisifs quant à l'étiologie du coma.

- Le 09/11/2004, alors que l'examen neurologique de 4 heures du matin était encourageant (forte réactivité aux soins, ouverture des yeux à la stimulation tactile ou verbale par l'entourage), à 5 heures du matin il a été constaté une aréactivité avec pupilles en anisocorie aréactive. Un TDM crânien a été pratiqué en urgence et a révélé des lésions hémorragiques intra-axiales cérébelleuses droites, vermienne, du tronc cérébral, et des thalami associées à une inondation hémorragique des cavités ventriculaires, une hémorragie méningée et une disparition des citernes de la base. Devant ce tableau, un avis neurochirurgical a été demandé au Pr. Pernot, chef du service de neurochirurgie de l'HIA Percy : compte tenu de l'état clinique (mydriase bilatérale aréactive, absence des réflexes oculocardiaque, cornéens, cornéo mandibulaires, absence de réaction aux stimuli douloureux), un abord chirurgical est apparu illusoire. Seule pouvait se discuter une dérivation ventriculaire externe qui, compte tenu du tableau hémorragique, comportait également un risque d'hématome surajouté pour un bénéfice clinique minime. Un doppler transcrânien réalisé après le scanner n'a pas mis en évidence d'abolition de la circulation cérébrale. L'électroencéphalogramme (EEG) (Dr. Denis) a mis en évidence un tracé très aplati avec une amplitude moyenne de l'ordre du microvolt ; il persistait une électrogénèse très dégradée sous forme d'activité thêta et alpha en région temporale droite d'amplitude faible  $\approx$  2 microV. Un avis d'aggravation a été donné à l'épouse du patient ainsi qu'à ses médecins personnels le 09/11/2004 à 8h15 par le Pr. Perez, le Pr. Pats et le Dr Auroy.

#### ▪ Evolution sur le plan rénal

Le patient a présenté une insuffisance rénale aiguë à partir du 06/11/2004 avec une créatinine plasmatique à 110  $\mu\text{mol/l}$ , une urée plasmatique à 11  $\text{mmol/l}$ . Cette insuffisance rénale a été à diurèse conservée sous Lasilix® à dose modulée par un objectif de diurèse. Dans l'hypothèse d'une responsabilité des immunoglobulines, celles-ci ont été arrêtées. La responsabilité de la CIVD dans cette insuffisance rénale a été considérée comme plausible. Cette insuffisance rénale ne s'est pas accompagnée d'une augmentation du nombre de schizocytes (1/1000 le 05/11/2004, 1/1000 le 07/11/2004) et la LDH était à 763 UI/l le 06/11/2004. Le traitement diurétique a pu être stoppé le 10/11/2004 au matin devant une diurèse spontanée à plus de 1000 ml/j. La créatinine plasmatique est restée stable à 378  $\mu\text{mol/l}$  les 09 et 10/11/2004.

#### ▪ Evolution sur le plan hémodynamique

- En raison d'une prise de poids estimée importante depuis le début de l'hospitalisation, de la présence à l'entrée en réanimation d'œdèmes diffus et d'images radiologiques d'épanchements pleuraux et intra-abdominaux sur les scanners thoraco-abdominaux-pelviens, il a été prescrit une faible dose de diurétiques afin de corriger la balance hydro-sodée.

- Le patient est resté stable sur le plan hémodynamique jusqu'au 08/11/2004, date à laquelle sont apparus des troubles de l'ECG (tachycardie sinusale, modification de l'axe de QRS, bloc de branche droit incomplet, troubles diffus de la repolarisation dans le précordium), et une élévation de la troponine Ic jusqu'à 1,33  $\mu\text{g/l}$ . Ces nouveaux éléments ont conduit, après avis du Dr. Ploton, chef de service de cardiologie, à réintroduire un traitement par bêtabloquant dans l'hypothèse d'une coronaropathie

démasquée par l'arrêt du traitement au long cours par Avlocardyl® (tremblement essentiel), d'autant que la fréquence cardiaque était élevée et que le niveau de pression artérielle le permettait. Ainsi, de la Ténormine® (2.5 mg IV x 2 /j) a été débutée le 08/11/2004 après qu'une échographie cardiaque transthoracique (ETT) ait été réalisée par le Dr Rigollaud. Cette ETT a montré l'absence de défaillance ventriculaire gauche, avec une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) estimée à 68%, sans anomalie de la cinétique segmentaire, une IM grade 1 et une IA grade 1.

En revanche, une dilatation du ventricule droit avec une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) estimée à 75 mm de Hg a été mise en évidence.

L'association des signes électriques et échographiques a été jugée en faveur d'un cœur pulmonaire aigu, dont l'origine ne pouvait être imputée à la ventilation artificielle (PEP < 5 cm H<sub>2</sub>O, pressions d'insufflation basses) mais pouvait s'expliquer par une embolie pulmonaire dans le cadre de la coagulation intravasculaire disséminée, d'autant que le bilan d'hémostase était en faveur d'un déficit des inhibiteurs de la coagulation. Le patient n'a pu bénéficier d'un TDM pulmonaire spiralé avec injection de produit de contraste pour confirmer le diagnostic, en raison de l'insuffisance rénale contemporaine de la survenue des troubles.

#### ▪ Evolution sur le plan infectieux

Lors de son séjour en réanimation, le patient n'a jamais été fébrile à plus de 37,8°C, la CRP n'est jamais montée au dessus de 12 mg/l. Tout le bilan infectieux jusqu'à la PCR ARN 16S est resté négatif, aucune hémoculture (isolator compris) n'est revenue positive, aucun prélèvement de surface n'a isolé de germe ou de levure. Les recherches de bactéries multirésistantes ont été négatives. Aucune PCR ou sérologie virale, bactérienne mycologique ou parasitaire n'est revenue positive. La recherche de mycobactérie par examen direct ou sonde GENPROBE est restée négative, les cultures sont en cours. Une antibiothérapie probabiliste par Clamoxyl® a été démarrée le 08/11/2004 dans l'hypothèse d'une forme atypique de méningite à *Listeria monocytogenes*.

#### ▪ Evolution sur le plan respiratoire

L'oxygénation du malade a toujours été correcte avec un rapport PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> > 300 et une FiO<sub>2</sub> < 0.5 tout au long de son séjour en réanimation. La radiographie pulmonaire a montré une dégradation avec l'apparition d'opacités alvéolaires diffuses pouvant être de surcharge du fait de l'insuffisance rénale et de la prise de poids ; mais du fait du contexte, un lavage broncho-alvéolaire à la recherche d'une pneumopathie nosocomiale a été réalisé le 08/11/2004 : celui-ci n'a pas montré de polynucléaires infectés et a mis en évidence quelques cocci gram positif en amas qui seront identifiés comme des *Staphylococcus epidermidis* sensibles à l'oxacilline et ne seront pas traités. La recherche de *Légionella pneumoniae* par antigénurie et sérologie initiale a été négative.

#### ▪ Evolution sur le plan hépato-digestif

- L'ictère à bilirubine conjuguée s'est majoré au cours du séjour, sans anomalie majeure du bilan hépatique (ASAT au maximum à 88 UI le 06/11/2004, ALAT < normale au cours du séjour, régression de la GGT et des PAL au cours du séjour). Pour faire le bilan de cet ictère et rechercher une hépatopathie, une biopsie hépatique par voie transjugulaire a été envisagée par le staff multidisciplinaire du 06/11/2004, dans un délai à déterminer, malgré les risques hémorragiques possibles. Cette biopsie hépatique avait pour objectif d'éliminer un possible lymphome intravasculaire, et de faire le point sur la cholestase ictérique et l'activation macrophagique. Cette biopsie hépatique a été proposée le 07/11/2004 à la famille qui l'a refusée.

- Le patient a fait un épisode d'hémorragie digestive avec mélénas et déglobulisation (hémoglobine à 8.4 g/dl le 04/11/2004) ce qui a nécessité la transfusion de 2 concentrés érythrocytaires et l'arrêt de l'héparine) et des méléna. Une nouvelle endoscopie digestive haute a été réalisée le 05/11/2004 au matin et a mis en évidence la présence de résidus hématiques rouges dans le deuxième duodénum, 2 lésions arrondies d'environ 5 mm de diamètre creusantes à fond et à bords rouges violacés au niveau de la partie distale du deuxième duodénum avec un petit suintement hémorragique au niveau de la lésion la plus distale. L'injection de 6 ml d'adrénaline à 1/1000 sur les bords et au sein de la lésion a permis l'arrêt du suintement. Ces lésions ont semblé correspondre à des escarres post-biopsiques. Il n'y avait pas de sang initialement dans l'estomac. Les autres cicatrices de biopsies, antro-fundiques, ont été bien visibles et n'étaient pas hémorragiques. Il n'y a pas eu de récurrence hémorragique digestive au cours du séjour.

- Le patient a bénéficié de tentatives de nutrition entérale par Normoréal® adaptée à la mesure des résidus gastriques sans obtention d'un débit de nutrition entérale à plus de 500 ml/j. Aussi une nutrition parentérale par Kabiven® 1600 Kcal/J a-t-elle dû être mise en route en raison de la durée des troubles digestifs précédant l'hospitalisation et de la constatation de troubles trophiques du siège et de l'occiput

- Il n'a été noté à aucun moment d'anomalie pancréatique que ce soit biologique ou radiologique.

#### ▪ Sur le plan toxicologique :

- A l'HIA Percy, la recherche dans le sang de barbituriques, benzodiazépines, antidépresseurs tricycliques, salicylés, paracétamol, lithium s'est avérée négative. La recherche dans les urines de barbituriques, benzodiazépines, antidépresseurs tricycliques, opiacés, cannabis, cocaïne, amphétamine, métamphétamine, méthylène dioxymétamphétamine, méthadone s'est avérée négative.

- A l'institut de recherche criminelle de la gendarmerie nationale, ont été analysés des échantillons sanguins, urinaires, de selles et de liquide céphalorachidien. Pour les xénobiotiques, les résultats correspondaient à la présence des traitements pris par le patient (ciprofloxacine, propranolol, métoclopramide, lidocaine et amantadine). En ce qui concerne les métaux, il n'a pas été retrouvé, pour les éléments testés, de différence avec les témoins. Les résultats de ces recherches ont déjà été transmis à l'épouse du patient.

- Au laboratoire de contrôle radiotoxicologique du service de protection radiologique des armées (SPRA), il a été effectué la recherche d'une éventuelle contamination par radioéléments. Cette recherche s'est avérée négative. Les résultats sont fournis en annexe.

- Les réunions multidisciplinaires et les examens réalisés n'ont pas retenu la responsabilité d'une intoxication pour expliquer l'état du patient.

▪ **Evolution terminale :**

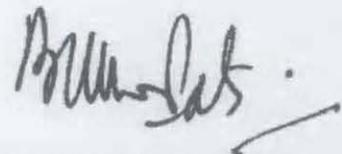
Le patient est décédé le 11.11.2004 à 3 h 30 des conséquences de l'engagement cérébral secondaire à l'accident vasculaire hémorragique.

**EN CONCLUSION**

Au 13<sup>e</sup> jour de son hospitalisation à l'hôpital d'instruction des armées Percy et au 8<sup>e</sup> jour de son hospitalisation dans le service de réanimation, Monsieur Y. ARAFAT est décédé d'un accident vasculaire cérébral hémorragique massif. Cette hémorragie cérébrale a compliqué un tableau clinique regroupant :

- Un syndrome digestif inaugural survenu 30 jours plus tôt, évoquant une entérocolite.
- Un syndrome hématologique associant une CIVD grave, une hémophagocytose médullaire isolée sans syndrome d'activation macrophagique systémique.
- Un ictère cholestatique.
- Un syndrome neurologique avec état stuporeux fluctuant puis un coma.

La consultation d'un grand nombre d'experts de spécialités multiples et les résultats des examens réalisés n'ont pas permis de retenir un cadre nosologique expliquant l'association des syndromes.



**Médecin Chef des Services B. PATS**  
Professeur Agrégé du Val-de-Grâce  
Chef de Service d'Anesthésie et de Réanimation  
HIA PERCY - 92141 CLAMART  
Tél. 01 41 46 62 21 - Fax 01 41 46 64 67  
Code Adell : 98 100 76 22



Liberté • Égalité • Fraternité

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE DE LA DÉFENSE



CENTRE TECHNIQUE DE LA  
GENDARMERIE NATIONALE

INSTITUT DE RECHERCHE CRIMINELLE  
DE LA GENDARMERIE NATIONALE

Division criminalistique Physique & Chimie  
DEPARTEMENT TOXICOLOGIE

## RAPPORT D'ANALYSES

-----  
**RECHERCHE ET IDENTIFICATION**  
**DE SUBSTANCE MEDICAMENTEUSE ET/OU STUPEFIANTE**  
**RECHERCHE ET DOSAGE DES METAUX**

-----  
4830/EA/TOX/432/04 et 4710/EA/TOX/427/04  
du 5 novembre 2004

**Référence :** Demande d'analyses, en date du 1<sup>er</sup> et du 4 novembre 2004, du Pharmacien en chef VEST, chef du service Biochimie, Toxicologie de l'HIA PERCY (CLAMART, 92).

## MISSION

Nous soussignés,

Lieutenant-colonel TOURON Patrick, titulaire d'un troisième cycle de criminalistique chimique, chef de la division criminalistique Physique et Chimie de l'Institut de recherche criminelle de la gendarmerie nationale à ROSNY-SOUS-BOIS (93),

Capitaine ROUSSEL Olivier, docteur en pharmacie, adjoint au chef du département Toxicologie de l'Institut de recherche criminelle de la gendarmerie nationale à ROSNY-SOUS-BOIS (93),

désignés pour effectuer les analyses de sang, d'urine, de LCR et de selles demandées les 1<sup>er</sup> et 4 novembre 2004, par monsieur le Pharmacien en chef VEST Philippe, chef du service de Biochimie, Toxicologie de l'HIA PERCY de CLAMART (92), afin de rechercher et d'identifier des substances médicamenteuses ou stupéfiantes, ainsi que les métaux dans du sang de l'urine, du LCR (liquide céphalorachidien) et des selles.

### **Prise en compte**

Les 2 et 5 novembre 2004, conformément aux termes de la mission, les échantillons

Echantillons du 1<sup>er</sup> novembre :

Sang P1 : 0018059732

Urines P2 : 0208059733

Echantillons du 4 novembre :

n° P1 à P6 (sang de monsieur LOUVET), T1 à T4 (sang témoin), et LCR n°8061062 en deux tubes et selles n°163251 et 8059824.

### **ANALYSES REALISEES**

**Techniques analytiques mises en œuvre (plan qualité IRCGN) :**

Dépistage de produits organiques par CLHP/DAD (ME 184), CPG/SM (ME 246).

Recherche et dosage des métaux par ICP/MS (ME 1).

#### **Echantillons analysés**

- Le sang objet des échantillons (xéno biotiques et métaux);
- Les urines (xéno biotiques et métaux);
- Le liquide céphalorachidien (métaux);
- Les selles de l'échantillon (métaux);
- La solution d'acide nitrique nécessaire à la minéralisation ;
- Deux solutions d'acide nitrique ayant séjourné brièvement dans des tubes à prélèvement sous vide contenant (blanc échantillonnage) de l'héparinate de lithium type VACUTAINER (comparables à ceux utilisés pour les prélèvements).

## RESULTATS

Pour répondre à la mission, nous avons employé des techniques d'analyses qui nous ont permis d'interroger:

- les banques de données commerciales suivantes en GC-MS : WILEY 7N (392000 spectres de produits divers), NIST 98 (129000 spectres de produits divers), PMW\_TOX3 (6300 spectres de produits toxiques stupéfiants et médicamenteux) et les banques de données développées par l'IRCGN (790 spectres liés à la toxicologie analytique) ;
- les banques de données commerciales suivantes en HPLC-DAD : Base de données HP (1358 spectres de médicaments, stupéfiants et pesticides) et la banque de données développée par l'IRCGN (720 spectres liés à la toxicologie analytique).

### Résultats pour les Xéno biotiques :

Sang et urine : Présence de Ciprofloxacine (ou apparenté), Propranolol, Métoprolamide, Lidocaïne (et ses métabolites) et Amantadine.

Ces molécules correspondent au traitement du patient (après contact téléphonique avec le service demandeur).

### Résultats pour les Métaux :

#### Sang, urine, LCR et selles :

Les éléments suivants ne peuvent être exploités du fait de la nature du conditionnement : Lithium (Li), Baryum (Ba) et Aluminium (Al).

Pour les autres éléments testés (Be, B, Na, Mg, K, Ca, Ti, V, Cr, Fe, Mn, Co, Ni, Cu, Zn, Ga, As, Se, Sr, Y, Mo, Rh, Ag, Cd, Sn, Sb, In, Cs, Tb, Hg, Tl, Pb, Bi, U) : aucune différence significative entre les échantillons témoins fournis et les prélèvements de Monsieur LOUVET.

## CONCLUSION

**Les recherches de xéno biotiques réalisées sur les échantillons sanguins et urinaires de Monsieur LOUVET ont permis de mettre en évidence ce qui semble être son traitement.**

**La recherche et le dosage des métaux ne mettent en évidence aucun surdosage. Ces résultats s'entendent pour les éléments testés et exploitables.**

A ROSNY-SOUS-BOIS, le 5 novembre 2004.

TOURON Patrick et ROUSSEL Olivier

#### DESTINATAIRES :

- [ ] - Monsieur le Pharmacien en chef VEST Philippe, chef du service de Biochimie, Toxicologie de l'HIA PERCY à CLAMART (92)  
(original + 2 copies)
- [ ] - Archives I.R.C.G.N.



Liberté • Égalité • Fraternité  
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE DE LA DÉFENSE



Hôpital d'Instruction des Armées PERCY

Clamart, le 14 novembre 2004

Service d'Hématologie

---

## COMPTE RENDU D'HOSPITALISATION

Concernant **Monsieur Yasser ARAFAT** né le 04-08-1929

Entrée le : 29-10-2004 - Sortie le : 03-11-2004

Médecins référents : *Professeur de Revel ; Docteur Fagot*

---

### **Motif d'hospitalisation :**

Exploration d'une thrombopénie dans un contexte d'altération de l'état général avec troubles digestifs évoluant depuis deux semaines.

### **Antécédents personnels et familiaux :**

- Hématome sous-dural chronique en 1990 traité chirurgicalement 6 mois après un accident d'avion.
- Vitiligo
- Tremblement essentiel traité par Avlocardyl 160 LP depuis 10 ans, actuellement stabilisé
- Gastrite à *Helicobacter pylori* au mois d'octobre 2003.
  
- Antécédents de cancer du colon chez un frère et une soeur

### **Habitus :**

Marié, père d'un enfant de 9 ans.

Vit reclus depuis plus de 3 ans sans retentissement sur son régime alimentaire. Privation d'exposition solaire depuis cette date.

Pas de consommation tabagique ni alcoolique.

Etat général conservé au cours des derniers mois permettant, d'après l'entourage, le maintien d'une activité quotidienne normale et soutenue.

## **Histoire de la maladie**

*Les éléments ici relatés nous ont été rapportés par son médecin particulier le Docteur Daka, le Professeur Hentati neurologue consultant de l'Institut de neurologie / faculté de médecine de Tunis, et son entourage familial. Une partie des résultats biologiques rapportés est issue de prélèvements adressés à l'Hôpital universitaire de Tunis.*

La symptomatologie initiale débute le 12 octobre (J 0), 4 heures après le repas du soir, par une sensation de malaise avec nausées, vomissements et douleurs abdominales sans fièvre. L'examen clinique rapporté par son médecin personnel est normal. La symptomatologie digestive se complète secondairement par des diarrhées, plutôt aqueuses, non hémorragiques, non glaireuses, accompagnées de faux besoins fréquents, dans un contexte d'altération de l'état général avec asthénie croissante, anorexie et amaigrissement de 3 kg en 2 semaines toujours sans fièvre.

Une NFS réalisée le 13 octobre montre un taux de leucocytes à 12.300 /mm<sup>3</sup> (75% de PN, 5,5% de monocytes et 19 % de lymphocytes), un taux d'Hb à 16,8 g/dl et un taux de plaquettes à 177.000/mm<sup>3</sup>

Le tableau clinique persiste dans les jours suivants et le 18 octobre (J+6) est noté une thrombopénie à 72.000 /mm<sup>3</sup> sans anomalie des autres lignées si ce n'est un taux d'Hb à 18 g/dl (hémococoncentration ?). Le bilan hépatique retrouve une cytolyse discrète sans cholestase. Une endoscopie digestive haute est réalisée qui montre un aspect de gastrite non spécifique ; les biopsies réalisées ne sont pas parvenues au laboratoire d'anatomie pathologique de Tunis. L'échographie abdomino-pelvienne est normale avec notamment l'absence d'hépatosplénomégalie ou d'adénopathies, l'échostructure hépatique étant normale ; seule est notée la présence d'une lithiase vésiculaire sans retentissement sur les voies biliaires extra ou intra hépatiques.

Le 20 octobre (J+8) on note l'aggravation de la thrombopénie avec un taux de plaquettes à 53.000 / mm<sup>3</sup> et une neutropénie modérée à 920 /mm<sup>3</sup> qui se corrigera secondairement au profit d'une hyperleucocytose discrète (10.000 à 15.000 /mm<sup>3</sup>) à polynucléaires neutrophiles avec monocytose modérée (taux variable entre 1500 à 4000 /mm<sup>3</sup>). La réticulocytose est basse et la schizocytose est inférieure à 0,5%.

Un myélogramme est réalisé le 25 octobre (J+13), interprété à Tunis, mettant en évidence une moelle de richesse normale avec aspect de myélodysplasie modérée, présence de mégacaryocytes (dystrophiques ?) et d'un nombre accru de macrophages présentant des aspects d'hémocytophagocytose.

Le bilan infectieux (hémocultures, ECBU, coprocultures) est négatif et le bilan d'auto-immunité est normal (Faculté de médecine de Tunis).

Le 26 octobre (J+14), le taux de plaquettes diminue à 46.000/mm<sup>3</sup>. L'hypothèse d'une thrombopénie périphérique de mécanisme immunologique est posée, amenant à l'indication de perfusions de gammaglobulines à fortes doses les 26 octobre (20 grammes) et le 27 octobre (25 grammes) soit à J+14 et J+15.

Le lendemain de la perfusion des immunoglobulines, on note l'apparition de troubles de l'attention (J+13) associés à une somnolence et à un ralentissement idéomoteur (J+14). L'examen neurologique détaillé, Pr. Hentati, effectué avant, au cours et au décours de cet épisode restera normal sans déficit, signes de localisation ou syndrome méningé

Les gammaglobulines sont suspendues et une corticothérapie est initiée, tant dans l'hypothèse d'une thrombopénie immunologique que devant l'aspect d'hémophagocytose médullaire, dont il reçoit 100 mg en deux prises à 12 heures d'intervalle le 27 octobre (J+15) sous forme de méthylprednisolone. Associée à cette corticothérapie est prescrite une antibiothérapie préventive à type de ciprofloxacine et de céfotaxime

Il existe une amélioration transitoire du tableau neurologique le lendemain de la corticothérapie.

La NFS du 28 octobre met en évidence une aggravation de la thrombopénie avec un taux de plaquettes à 26.000/mm<sup>3</sup> motivant une transfusion plaquettaire (6 unités plaquettaires). Le taux plaquettaire le lendemain, soit le 29 octobre matin du transfert en France, est à 68.000 /mm<sup>3</sup>.

Il faut noter la persistance des troubles digestifs à type de nausées, vomissements, anorexie, diarrhées et faux besoins pendant ces deux semaines toujours en contexte d'apyrexie et sans syndrome inflammatoire biologique. L'asthénie est croissante imposant un alitement continu.

Le patient est transféré en France le 29 octobre (J+17).

## **A l'entrée dans le service d'hématologie**

*Entrée le vendredi 29 octobre à 14h30 = J'0*

### **1- Examen clinique**

Les signes vitaux à l'arrivée sont les suivants : température à 36°2 puis 36°6 au bout de quelques heures, PA 135/85, la fréquence cardiaque est à 65/min. La saturation O<sub>2</sub> en air ambiant est à 100 %.

Le patient est alité très asthénique, conscient, présentant un état de ralentissement idéomoteur, mais sans syndrome confusionnel vrai, un certain degré de désorientation à l'arrivée s'étant estompé au bout de quelques heures avec un comportement et des réponses adaptés. Absence de syndrome méningé. L'examen neurologique est normal, sans signes de localisation, sans atteintes des paires crâniennes, les réflexes ostéo-tendineux sont absents aux membres inférieurs et faibles aux membres supérieurs, [état connu depuis de nombreuses années (Pr. Hentati)], les réflexes cutanés plantaires sont en flexion, il n'y a pas de trouble de la sensibilité superficielle. La marche avec aide est possible. Il existe un tremblement d'attitude connu (traitement par avlocardyl). L'examen du fond de l'œil est normal .

Le revêtement cutané montre des zones de dépigmentation de vitiligo. Il existe des hématomes cutanés prédominant aux points de ponction veineux des avant-bras, mais sans syndrome hémorragique cutanéomuqueux spontané. Il n'existe pas de signes évoquant une thrombose des gros troncs veineux des membres inférieurs. De même il n'existe pas de signes cutanés à type d'ischémie nécrotique .

Il existe des lésions érythémato-squameuses péri-buccales et naso-géniennes de type eczématides. La langue et la cavité buccale sont le siège d'un discret revêtement blanchâtre en faveur d'un muguet candidosique sans lésion muqueuse par ailleurs.

L'abdomen est souple, mais sensible à la palpation dans son ensemble, sans défense. Les bruits hydro-aériques sont présents. Il n'y pas de d'hépatomégalie, pas de circulation collatérale, pas d'angiomes stellaires ou d'ascite clinique. Il n'y a pas de splénomégalie. Les différentes aires ganglionnaires sont libres.

Il existe des œdèmes modérés des membres inférieurs prédominant au niveau des chevilles sans autre signe d'insuffisance cardiaque droite ou gauche. L'examen pleuro pulmonaire et cardiaque est normal.

Les urines sont claires. Le patient présente de nombreux épisodes de faux besoins ou d'émissions de selles liquides afécales.

## 2- Examens biologiques (29-10-04 =J'0)

### Hémogramme :

Le taux de leucocytes est à 39.000 /mm<sup>3</sup> dont 90% de PNN, 6% de lymphocytes (2340/mm<sup>3</sup>), 4% de monocytes (1560/mm<sup>3</sup>).

Le frottis sur lame note la présence de quelques images de lymphocytes activés et de rares images d'apoptose, sans éléments immatures blastiques et sans myélémie.

Le taux d'hémoglobine est 15,6 g/dl avec un VGM à 98 μ<sup>3</sup>, le taux de réticulocytes est à 19.311/mm<sup>3</sup>. La morphologie érythrocytaire est normale sans érythroblastose circulante, la schizocytose est non significative à 0.2 % et il n'y a pas de parasitémie.

Le taux de plaquettes est 54.000 /mm<sup>3</sup> le lendemain de la transfusion plaquettaire (6 unités) effectuée à Ramallah.

### Hémostase :

Taux de prothrombine à 36 %, TCA à 71 s pour un témoin à 33 s, taux de fibrinogène à 0,6 g/l ; baisse des cofacteurs vitamine K dépendants et du facteur V (49%), taux d'antithrombine à 17 %. Le facteur VIII est à 237 %. Les D-dimères sont > 4 μg/ml et les PDF > 20 ; les complexes solubles sont négatifs.

Ce profil de coagulopathie, associée à la thrombopénie, est celui d'une coagulation intravasculaire disséminée . Il se surajoute, possiblement, une hépatopathie avec insuffisance de production des facteurs procoagulants (déficit en Vitamine K et/ou insuffisance hépatocellulaire associée).

### Biochimie :

Na : 137 ; K : 3,8 ; CO<sub>2</sub> : 25,3 ; Chlore 103

Fonction rénale normale (urée : 5,3 mmol/l; créatinine : 75 μmol/l)

Calcémie corrigée : 2.26 ; phosphorémie : 0.66 ; magnésémie : 0.78

TGO : 99 (N<60) ; TGP : 62 (N<60) ; GGT : 99 (N<61) ; PAL 192 (N<129)

Bilirubine totale : 76 (N< 17) dont libre : 41 et conjuguée : 35 (N<5)  
LDH 679 (N<440) ; Haptoglobine <0.30  
Ferritine 1100 (n<464) ; Triglycérides : 0,42 (N>0,6)

Amylase : 46 (N<100) ; Lipase : 33 (N<60)  
Hypoprotidémie à 51,2 g/l dont 24,5 g/l d'albumine.  
Electrophorèse des protides : augmentation polyclonale des Ig avec présence de bloc bêta-gamma (perfusion récente IV-Ig). Présence d'une Ig monoclonale de très faible intensité IgG lambda en immunofixation.  
β2microglobuline : 1.3 (Normal)

CRP : 8,4 mg/l (N < 6)  
Procalcitonine <0.5

Vitamine B12 >1000 pg/ml (N : 239-931)  
Folates sériques : 5.8 (N: 2.76-20)  
T4 libre : 21.9 pmol/l; T3 libre : 6.82 pmol/l; TSH : 0.32 mU/l  
Cortisol : 8h :394 mmol/l (N : 123-626) / 20 h : 512 mmol/l (N : 46-389)

#### Bilan infectieux :

Les différents prélèvements à visée infectieuse sont mis en œuvre dès l'arrivée : hémocultures, uroculture, coproculture, examen parasitologique et virologique des selles, myéloculture (BK), sérodiagnostics, examen en PCR (Herpes virus, entérovirus, mycobactéries...)

#### Analyse coprologique :

Il s'agit de selles diarrhéiques afécales  
L'examen microscopique ne retrouve que quelques hématies et de rares polynucléaires éosinophiles. La flore bactérienne est polymorphe à l'examen direct avec de nombreuses levures filamenteuses.

La coproculture met en évidence de très nombreuses colonies de *Candida albicans*. La recherche des pathogènes suivants est négative : *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Clostridium difficile*. La recherche de la toxine et de l'antigène de *C. difficile* est négative.

#### Myélogramme :

Moelle riche dont la cellularité est cotée à 3-4/5  
Bonne représentation de toutes les lignées médullaires  
Présence de 40 mégacaryocytes par frottis, plaquetto-gènes de morphologie normale.  
La lignée granuleuse est présente et hyperplasique  
La lignée érythroblastique est diminuée, de morphologie normale  
Présence de cellules macrophagiques (1%) avec activité hémophagocytaire.  
Absence d'infiltration par des cellules immatures, lymphomateuses ou extra-hématopoïétiques  
Absence d'éléments parasitaires

**Immunophénotypage médullaire :**

Absence d'éléments cytométriques en faveur d'une expansion clonale lymphoïde B ou T

**Examen immuno-hématologique :**

Test de Coombs positif ++ IgG sans complément

**Marqueurs tumoraux :**

ACE, AFP, PSA, CA19.9 : négatifs (ACE très modérément élevé)

**Examen tomodensitométrique crânien et thoraco-abdomino-pelvien :**

Crâne : absence de processus hémorragique ou ischémique.

Thorax : absence d'images significatives

Abdomen : épaissement pariétal antro-pylorique et duodénal avec aspect de pseudo décollement de la muqueuse qui est rehaussée après injection. Aspect en faveur de lésions infectieuses ou inflammatoires, non évocatrices d'une pathologie infiltrative tumorale. Aspect identique plus ou moins diffus de la muqueuse colique

Absence d'anomalie des parenchymes hépato-pancréatique, splénique, rénaux. Absence d'adénomégalie.

**IRM cérébrale :**

Examen normal dans les limites de clichés artéfactés par les mouvements du patient. Notamment il n'y a pas d'images en faveur d'e processus hémorragiques ou thrombotiques en rapport avec la CIVD

**Echocardiographie : Normale**

**Au total**

Patient de 75 ans, sans antécédent patent, présentant une altération de l'état général dans un contexte de symptomatologie digestive à type de gastro-entérite avec diarrhées non sanglantes, ayant débutée brutalement 2 semaines avant son arrivée dans le service.

Les premiers éléments du bilan complémentaire mettent en évidence un ensemble syndromique associant :

- Un aspect d'**entérocolite** inflammatoire scannographique avec épaissement de la muqueuse de tout le tractus digestif sans aspect pour une pathologie tumorale, accompagnée de stigmates biochimiques d'entéropathie exsudative.

- Une **coagulation intravasculaire disséminée sévère** qui pose d'emblée le problème de sa cause infectieuse ou tumorale
- Un aspect d'**hémophagocytose médullaire** sans éléments en faveur d'un véritable syndrome d'activation macrophagique systémique (apyrexie, absence d'hépatosplénomégalie, absence de syndrome inflammatoire, ferritinémie modérément élevée, absence d'hypertriglycéridémie).

L'hypothèse initiale posée devant ce tableau d'entéropathie traînante clinique, à début brutal, et tomodensitométrique associé à une CIVD est celle d'une **pathologie infectieuse digestive avec coagulopathie réactionnelle**. L'absence de fièvre, de selles hémorragiques, ou d'éléments leucocytaires dans les selles va cependant à l'encontre d'une infection par une bactérie à pouvoir entéro-invasif.

L'**hémophagocytose médullaire** semble pouvoir s'intégrer également dans un processus réactionnel à une pathologie infectieuse primitive, sans que l'on soit formellement devant un syndrome d'activation macrophagique systémique.

Des stigmates biochimiques discrets d'hyperhémolyse sans anémie et sans hyperréticulocytose sont présents à l'entrée (LDH et bilirubine modérément élevées, haptoglobine basse). Il n'y a pas de schizocytose pour une hémolyse mécanique et le test de Coombs est positif en IgG sans complément. Les LDH tendront à la baisse au cours du séjour.

Une **microangiopathie thrombotique** n'est pas retenue devant cette thrombopénie de consommation : schizocytose dans les limites de la normale et non évolutive, absence d'anémie, d'insuffisance rénale, d'HTA et de fièvre. Par ailleurs la CIVD sévère qui domine le tableau hématologique est très atypique dans le contexte d'une MAT.

Par ailleurs, il n'y a pas d'argument, à la vue de ce bilan initial, pour une **pathologie tumorale** pouvant expliquer la CIVD : absence d'hémopathie aiguë myéloïde ou lymphoïde ou d'élément en faveur d'un LNH, absence d'image tumorale scannographique suspecte sur un TDM corps entier, absence de cellules carcinoïdiques médullaires sur le myélogramme (confirmé secondairement sur deux biopsies médullaires), marqueurs tumoraux normaux. Un lymphome digestif était peu probable étant donné l'aspect scannographique et l'extension pandigestive des anomalies muqueuses. Une endoscopie digestive est donc réfutée en première intention.

Une **pathologie autoimmune systémique** paraissait peu probable pour rassembler cet ensemble syndromique. La normalité du bilan d'autoimmunité pratiqué à l'hôpital universitaire de Tunis a été confirmé. Il existe cependant une diminution du complément total et des fractions C3, C4.

En outre, la coagulopathie sévère à l'arrivée du patient contre-indiquait la pratique en urgence de certains examens invasifs à visée diagnostique tels que

- Ponction lombaire
- Biopsies digestives

dont il était prévu de rediscuter l'indication à distance de l'épisode aiguë en fonction de l'évolution initiale et du contrôle thérapeutique de l'hémostase.

La synthèse clinico-biologique initiale a été discutée lors de deux réunions multidisciplinaires réunissant ;

- Le Professeur de Revel, le Docteur Fagot, le Docteur Souleau, Service d'hématologie, Hôpital Percy
- Le Docteur Hervé, le Docteur Foissaud, Service de biologie clinique, Hôpital Percy
- Le Professeur Jeanbourquin, Service d'imagerie médicale, Hôpital Percy
- Le Professeur Algayres, service de médecine interne, Hôpital du Val-de-Grâce
- Le Docteur Boyer-Neuman, laboratoire d'hémostase, Hôpital Antoine Bécclère

## **Conduite thérapeutique initiale**

En attendant le retour des différents prélèvements à visée anti-infectieuse, un traitement est mis en œuvre le 29-10-04 associant :

1- Réhydratation avec compensation électrolytique, polyvitaminique et en oligoéléments par voie veineuse périphérique puis par le biais d'un cathéter fémoral posé le 30-10-04.

2- Antibiothérapie systémique visant les entérobactéries et les germes anaérobies : Pipéracilline/tazobactam (4 g x3) et ciprofloxacine (400 mg x2).

3- Traitement symptomatique de la CIVD associant :

- Héparinothérapie à faible dose (100 UI/kg) du fait d'un déséquilibre de la balance pro-coagulants / inhibiteurs de la coagulation.
- Transfusions plaquettaires pour un taux < 20.000/mm<sup>3</sup>.
- Plasma frais congelé pour un taux de fibrinogène < 0,8 g/l.

4- Une corticothérapie à 1mg/kg est introduite le 30 octobre (J'+1), puis 0.5 mg/kg, devant les éléments suivants : négativité du bilan infectieux initial (directe et culture), état somnolent évoquant une encéphalopathie métabolique identique à l'épisode initial de Ramallah (J+17) avec une bonne réponse à la corticothérapie et aspect d'activation macrophagique avec hémophagocytose médullaire.

Un traitement adjuvant est adjoint à la corticothérapie à partir de cette date : fluconazole (candidose buccale et portage de *Candida albicans* dans les selles) et acyclovir (hémophagocytose médullaire en attente des PCR virales). L'aggravation de la cholestase (hyperbilirubinémie isolée) présente à l'entrée a fait surseoir à ce traitement au bout de 48 heures.

## **Evolution dans le service (29-10-04 au 03-11-04)**

1- Sous réhydratation, antibiothérapie puis corticothérapie seconde, l'état général du patient semble initialement s'améliorer quelque peu avec :

- Amendement de la symptomatologie digestive en 48 à 72 heures : diminution des douleurs abdominales, espacement des selles qui deviennent fécales et des faux besoins, disparition des nausées et vomissement et reprise d'une légère alimentation orale.

- Amélioration de l'état stuporeux avec reprise d'une petite activité : marche dans la chambre, mise au fauteuil, communication adaptée avec l'entourage.

2- Les prélèvements infectieux sont négatifs avec maintien d'une apyrexie stable et absence de syndrome inflammatoire.

3- La CIVD reste stable sous traitement symptomatique sans aggravation ni cependant d'amélioration spontanée. Il n'existe pas de stigmates hémorragiques spontanés cutanés ou muqueux. Il n'existe pas d'éléments cliniques en faveur de complications thrombotiques de l'activation de la coagulation.

4- Le profil hématologique reste stable avec persistance de la polynucléose avec CRP basse et absence d'isolement de germes bactériens (possible effet de démargination mais présente à l'entrée avant la corticothérapie), rendement plaquettaire post transfusionnel satisfaisant. On note une diminution progressive du taux d'hémoglobine sans exacerbation des stigmates d'hémolyse, avec diminution du taux des LDH et absence de schizocytose significative (hémodilution, soustraction sanguine répétée, inhibition cytokinique de l'érythropoïèse ... ?).

5- Les perturbations du bilan hépatique présentes à l'entrée se précisent avec aggravation de l'hyperbilirubinémie qui passe de 76  $\mu\text{mol/l}$  le 29-10-04 à 218  $\mu\text{mol/l}$  le 02-11-04 à prédominance de bilirubine conjuguée, avec par ailleurs normalisation et stabilité des TGO, des TGO et des PAL. Par ailleurs les taux de LDH et de ferritine, modérément élevés à l'entrée diminuent parallèlement pour tendre vers des valeurs proches de la normale au bout de quelques jours. A noter dans le même temps une ammoniémie modérément élevée et fluctuante (80 à 200  $\mu\text{mol/l}$  ;  $\text{N} < 50$ )

6- L'état neurologique se dégrade à partir du 02-11-04 (J'+5) avec réapparition de la somnolence puis développement d'un syndrome confusionnel dans la nuit du 02 au 03-11-04. L'examen neurologique ne montra pas d'anomalie patente si ce n'est une anisocorie transitoire. Un nouveau scanner cérébral est pratiqué qui est normal.

7- Le lendemain 03-11-04 l'état stuporeux s'aggrave sans explication métabolique. L'examen neurologique (Docteur Berets - neurologue) montre :

- Coma avec réponses aux seules stimulations nociceptives avec mouvements des membres inférieurs et grimaces. Anisocorie (myosis gauche peu réactif, pupille droite intermédiaire peu réactive), doute sur un VI gauche, mouvement pendulaire des yeux. Pas de mouvement spontané des membres supérieurs, hypertonie en flexion des deux membres supérieurs. Mouvements spontanés des membres inférieurs, signe de Babinski bilatéral, abolition des réflexes ostéo-tendineux des 4 membres.

- Un EEG est pratiqué qui montre un ralentissement diffus de l'activité cérébrale avec ondes lentes sans signes de focalisation.

Les hypothèses diagnostiques de cette évolution comateuse sont à ce stade de la discussion :

- métabolique (cause ?)
- infectieuse
- vasculaire hémorragique ou thrombotique (CIVD)

Le patient est transféré dans le service de réanimation (Pr. Pats, Pr. Perez) pour prise en charge du coma et investigations complémentaires.

### **Conclusion**

Patient de 75 ans hospitalisé pour une entéropathie, évoquant une entérocolite d'allure infectieuse, évoluant depuis deux semaines associée à une coagulation intravasculaire disséminée sévère, sans étiologie infectieuse identifiée au stade du transfert en réanimation, et à une hémophagocytose médullaire isolée.

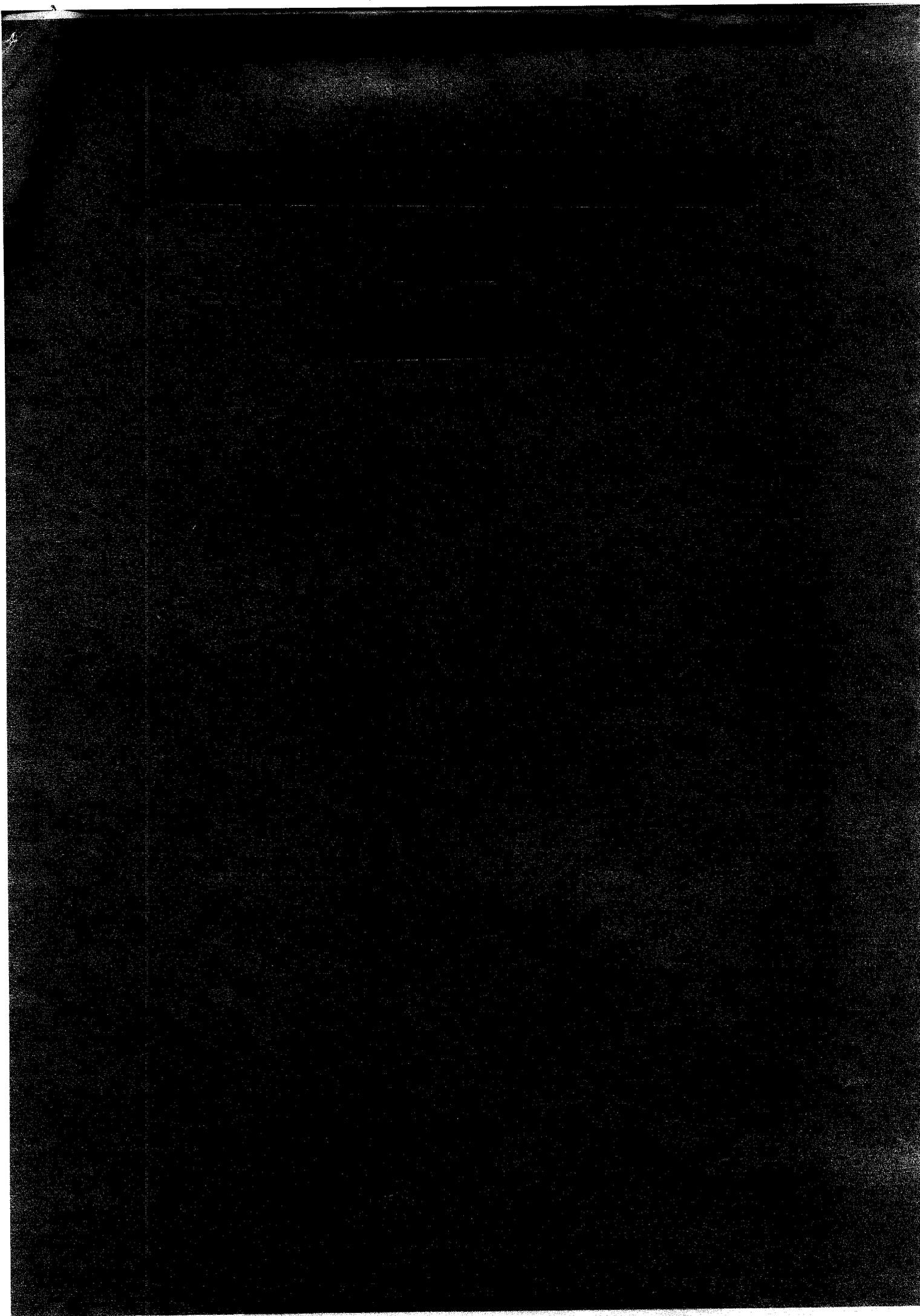
Amélioration de la symptomatologie clinique générale et digestive sous traitement symptomatique et antibiothérapie parentérale.

Hépatopathie évolutive avec cholestase sans cytolyse.

Troubles neurologiques fluctuants à type d'encéphalopathie dont l'aggravation vers une évolution comateuse a nécessité le transfert en réanimation le 03 novembre 2004 soit au sixième jour de son admission dans le service d'hématologie.

Fait à Clamart le 14-11-04

Professeur Thierry de Revel  
Chef du service d'hématologie





Liberté • Égalité • Fraternité  
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Ministère de la Défense



HOPITAL D'INSTRUCTION DES ARMEES PERCY  
Service d'Anesthésie-Réanimation

Clamart, le 18 novembre 2004

## COMPTE RENDU D'HOSPITALISATION

Concernant : M. ARAFAT Yasser

né le 04/08/1929

Entrée le : 03/11/2004

Décédé le : 11/11/2004 à 3h30

### MOTIF D'HOSPITALISATION :

Patient transféré du service d'hématologie de l'HIA Percy pour coma.

### ANTECEDENTS :

- Médicaux :
  - Hernie hiatale avec oesophagite
  - Gastrite à *helicobacter pylori* traitée en octobre 2003.
  - Tremblement essentiel traité par Aviocardyl® 160 LP depuis 10 ans, actuellement stabilisé.
- Chirurgicaux :
  - Hématome sous dural après un accident d'avion en 1990 traité chirurgicalement
- Familiaux :
  - Marié, une fille de 9 ans en bonne santé
  - Notion de cancer du colon dans la fratrie
- Allergiques : non connus
- Transfusionnels : transfusions plaquettaires et de plasma frais congelé (PFC) en hématologie sans problème.
- Anesthésiques : au moins une anesthésie générale sans problème connu
- Habitus : D'après le neurologue consultant du patient, ce dernier vivrait depuis plus de 3 ans dans un espace exigu, et aurait rencontré des difficultés épisodiques d'alimentation et d'hygiène
- Habitudes toxiques : Absence de tabagisme, absence de consommation d'alcool, absence de toxicomanie.

### **TRAITEMENTS à l'entrée dans le service :**

- Oflocet® 200 mg x 2 / j
- Bactrim® 400 mg x 3 / j
- Solumédrol® 60 mg/j
- Eupantol® 40 mg/j
- Héparine 150 UI/kg/j

### **HISTOIRE DE LA MALADIE**

Le patient a été hospitalisé le 29/10/2004 dans le service d'hématologie de l'HIA Percy pour exploration d'une thrombopénie dans un contexte d'altération de l'état général avec troubles digestifs d'installation rapide depuis le 13/10/04.

Le bilan en hématologie a révélé :

- une anomalie hématologique avec un tableau de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) biologique, et d'hyperleucocytose à 40 000 GB (85% de PN). Un myélogramme a mis en évidence une hémophagocytose médullaire (1%), une moelle riche sans cellules anormales; l'immunophénotypage médullaire n'a pas révélé de trou phénotypique pouvant orienter vers une hémopathie lymphoïde T ; il n'est pas retrouvé de schizocytose sur les numérations formules sanguines.
- une anomalie digestive, avec une diarrhée hydrique et un syndrome de malabsorption, associée sur la tomodensitométrie abdomino-pelvienne à des images d'épaississement de la paroi gastro-duodénale et colique sans tumeur, ni ganglion ni hépatosplénomégalie. Il existait à l'arrivée un ictère avec anomalie modérée du bilan hépatique, lequel ictère est allé en se majorant au cours du séjour.
- Une anomalie neurologique avec un tableau clinique stuporeux, un niveau de conscience fluctuant, sans signes de localisation ni signe méningé ; les imageries encéphaliques (TDM et IRM) n'ont pas montré d'anomalie.
- Une absence de fièvre, une absence de signes inflammatoires biologiques (CRP < 5 mg/l)

Le patient a bénéficié en Hématologie des traitements suivants : transfusions plaquettaires, apport de PFC et d'héparine pour la CIVD, antibiothérapie probabiliste par Tazocilline® et Ciflox® dans l'hypothèse d'une entéro-colite infectieuse et prescription de Zovirax® et de corticoïdes dans l'hypothèse d'un syndrome d'activation macrophagique d'origine virale. Devant la majoration de l'ictère, les médicaments pouvant être hépatotoxiques ont été arrêtés (Tazocilline®, Ciflox® et Zovirax®) ; une antibiothérapie a été maintenue par Oflocet®.

Dans la nuit du 2 au 3/11/2004, il est noté une agitation du patient avec épisode d'hypertonie de l'hémicorps gauche, un doute sur une anisocorie, sans déficit moteur ni signes d'irritation pyramidale. Une TDM crânienne non injectée a alors été réalisée et s'est avérée inchangée par rapport –à la précédente.

Dans la journée du 3/11/2004, le tableau neurologique s'est aggravé avec l'apparition d'un coma en début d'après midi. Un EEG a montré des signes d'encéphalopathie non spécifique (ondes lentes diffuses sans latéralisation), sans aspect épileptique, ni activité périodique.

Le patient a alors été transféré dans le service de réanimation de l'HIA Percy.

## A L'ENTREE DANS LE SERVICE DE REANIMATION

### ▪ Examen clinique :

- Température cutanée : 37,5°C, poids mesuré à 68 kg (estimation antérieure à 60 kg).

- **Neurologique** : le score de Glasgow était à 7 (E= 2, V= 1, M= 4), l'examen des pupilles montrait un myosis gauche peu réactif, une pupille droite en position intermédiaire peu réactive. Il n'existait pas de déficit moteur lors de la stimulation douloureuse. Il n'y avait pas de mouvements spontanés des membres supérieurs et inférieurs. On notait une hypertonie élastique en flexion des membres supérieurs. Il existait une aréflexie complète des membres supérieurs et inférieurs, un signe de Babinski bilatéral.

Au niveau des paires crâniennes, on notait des mouvements pendulaires spontanés horizontaux des yeux avec un doute sur une parésie du VI gauche en raison de l'absence de mouvement de l'œil gauche en abduction. Il n'y avait pas de paralysie faciale, on notait une tendance à la déviation de la langue vers la gauche. Le réflexe nauséux n'a pas été recherché.

- **Cutanéo muqueux** : le patient était ictérique (conjonctives). Il était noté un aspect infiltré des zones déclives (lombes) en faveur d'une surcharge hydrosodée, d'autant qu'il existait une prise de poids certaine dans un contexte d'hypoalbuminémie. Les lésions du siège avec phlyctènes qui avaient été notées à l'entrée en service d'hématologie et quelques lésions érythémateuses de l'occiput ont été retrouvées. On a noté des hématomes cutanés des zones de prélèvement sanguins mais pas d'hémorragie cutanéomuqueuse ni de signes cutanés d'ischémie-nécrose. Il a été noté la présence d'un vitiligo.

- **Cardiovasculaire** : Fréquence cardiaque (FC) = 73 bpm, Pression artérielle (PA) = 161/77 mm Hg ; les extrémités étaient chaudes, le temps de recirculation était normal et il n'était pas noté de marbrures. L'auscultation était dans les limites de la normale sans souffle cardiaque ou vasculaire ; tous les pouls périphériques jusqu'aux territoires pédiens étaient perçus ; on notait un œdème pré tibial gardant le godet.

- **Respiratoire** : FR = 21 cycles / mn, SpO2 = 98% sous 6 l/mn d'O2 au masque ; l'auscultation était dans les limites de la normale.

- **Abdomen** : souple, météorisé, sans défense ni grimace à la palpation (disparition des réactions douloureuses à la palpation constatées à l'admission en hématologie) ; il n'y avait pas d'hépatosplénomégalie, il n'était pas noté de bruits hydroaériques. Le toucher rectal n'a pas été fait.

▪ **Examens paracliniques :**

- Radiographie pulmonaire : aspect d'infiltrats interstitiels sans opacité systématisée.

- ECG : rythme sinusal, auriculogramme normal, axe de QRS = +30°, conductions auriculo-ventriculaire et intraventriculaire normales, aplatissement des ondes T en V2 et V3, repolarisation normale par ailleurs, espace QT normal.

- **Biologie :**

GB = 15 000 / mm<sup>3</sup> (neutro = 88%, lymphocytes 3%, monocytes 8%), Hémoglobine = 11.1 g/dl, Plaquettes = 30 000 mm<sup>3</sup>, TP 41%, TCA = 112 / 33, fibrinogène = 0.6 g/l, PDF > 20 µg/ml, D-Dimères = 3.94 µg/ml, complexes solubles négatifs, Facteurs II = 35%, facteur V = 89%, Facteur VII = 63%, Facteur X = 36%, antithrombine III = 21%, Protéine C = 15%.

- **Biochimie :**

Gazométrie artérielle (sous oxygène au masque à 6l/mn) : PaO<sub>2</sub> = 248 mm Hg, pH = 7.53, PaCO<sub>2</sub> = 29 mm Hg, HCO<sub>3</sub> = 23.8 mmol/l, ABE = 2.1 mM/l, SaO<sub>2</sub> = 97.8%, lactates artériels = 3 mmol/l.

Créatinine = 79 µmol/L, urée = 6.9 mmol/L, glycémie = 9.6 mmol /L, Bilirubine totale = 268 µmol /l (normale < 17), bilirubine conjuguée = 193 µmol /L (nle < 5), Na = 138 mmol/l, K = 3.9 mmol/l, Cl = 102 mmol/l, CO<sub>2</sub> total = 24.1 mmol/l, protéines totales = 51.5 g/l (normale : 68 – 83), Ca = 1.94 mmol/l, Ca corrigé = 2.23 mmol/l (normale : 2.3 – 2.6), P = 0.63 mmol/l (normale : 0.8 – 1.3), Mg = 0.96 mmol/l (normale : 0.75 – 1.8), Triglycérides = 0.62 mmol/l (normale : 0.6 – 1.8), GGT = 126 UI/l (normale : 8-81), ASAT = 73 UI/l (normale : < 60), ALAT = 47 UI/l (normale < 60), PAL = 105 UI/l (normale : 40-129) LDH = 718 UI/l (normale : 230 – 440), ammoniémie = 64 µmol/l (normale <50), CPK = 146 UI/l (normale < 200), myoglobine = 142 µg/l (normale < 90), amylase = 50 UI/l (normale < 100), lipase = 54 (normale < 60), CRP = 6 mg/L, ferritine = 535 µg/l (normale : 18 – 464).

Echantillon urinaire : glycosurie = 0.3 g/l (nle < 0.5), protéinurie = 0.69 g/l (normale < 0.1), Ca urinaire = 1.82 mmol/l (normale : 2.5 – 7), Créatinine urinaire = 1.3 mmol/l (normale : 9 – 16) Urée urinaire = 94.5 mmol/l (250 – 500), Na Urinaire = 68 mmol/l (normale : 100 – 300), K urinaire = 12 mmol/l (normale : 25 – 150).

- **IRM encéphalique et angioMR des vaisseaux supra-aortiques (Pr Jeanbourquin) :**

Absence d'anomalie encéphalique, méningée ou vasculaire notable.

- **TDM thoraco-abdomino-pelvien (Pr Jeanbourquin) :**

Epanchement pleural bilatéral de moyenne abondance avec troubles ventilatoires parenchymateux sous-jacents. Régression des lésions inflammatoires ou infectieuses antro-pylorique duodénale et du cadre colique avec simple persistance d'un épaissement pariétal avec réaction inflammatoire au niveau du colon ascendant. Lithiase vésiculaire isolée sans signe de complication. Ascite de moyenne abondance. Aspect hypodense de manière globale du parenchyme hépatique.

▪ **Au total :**

Patient de 75 ans présentant un coma (score de Glasgow = 7) précédé d'un état stuporeux, associé à la persistance de la CIVD biologique, sans argument étiologique supplémentaire par rapport à l'hospitalisation en service d'Hématologie. Régression des signes digestifs cliniques et paracliniques présents initialement à l'arrivée en Hématologie, mais aggravation de l'ictère.

## ATTITUDE PRATIQUE INITIALE

### ▪ Sur le plan thérapeutique :

- En raison de la profondeur du coma, le patient a été intubé et mis sous ventilation artificielle (FIO<sub>2</sub> = 0.5, V<sub>t</sub> = 600 ml, FR = 14 cycles /mn, PEP = 5 cm H<sub>2</sub>O).
- Une sédation transitoire par Diprivan® a été mise en route afin de réaliser les explorations étiologiques dans de bonnes conditions technique et de confort du patient pendant leur réalisation.
- Transfusions de PFC et de plaquettes en raison de la réalisation de gestes effractifs.
- Arrêt de l'héparinothérapie en raison de la réalisation de gestes effractifs.
- Poursuite de l'antibiothérapie instituée en hématologie (Oflocet®, Bactrim®).
- Prescription d'un protecteur gastrique (Eupantol®)
- Suspension de la corticothérapie en concertation avec les Hématologues (Pr. de Revel, Dr. Fagot) par crainte du risque infectieux lié au séjour en réanimation, alors qu'elle n'avait pas donné d'amélioration.

### ▪ Sur le plan de la recherche étiologique :

- Réalisation d'une ponction lombaire (PL) : liquide « eau de roche », 3 éléments blancs (lymphocytes matures), aucun globule rouge, protéinorrhachie = 0.75 g/l, glycorrachie = 3.4 mmol/l, chlorurorrhachie = 123 mmol/l, la procalcitonine est normale dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), une immunofixation des immunoglobulines du LCR s'est avérée négative. Par principe, une recherche de la protéine des maladie à prions dans le LCR a été demandée (le résultat est revenu négatif).
- Réalisation de potentiels évoqués auditifs (PEA) (Dr. Raynal): ceux-ci montraient des courbes droites et gauches bien structurées avec latences normales des ondes I, un discret allongement de latence de l'onde III du côté droit, un allongement des latences de l'onde V. Conclusion : PEA de type rétrocochléaire.
- Réalisation d'un électromyogramme (EMG) en raison de l'aréflexie constatée chez le patient à son entrée en réanimation (Pr. Tailla): les conclusions étaient en faveur d'un aspect de polyradiculonévrite (latence distale allongée > 120% de la norme, abolition de plus de 2 ondes F, diminution de plus de 2 vitesses de conduction motrice < 80% de la norme, bloc de conduction moteur)
- Réalisation d'un doppler des troncs supra-aortiques et transcrânien (Dr. Baccialone) : Aspect normal des flux carotidiens internes et externes et des flux vertébraux. Les flux ophtalmiques étaient normalement antérogrades, aspect normal des flux sous-claviers. Aspect normalement modulé des flux artériels intra-crâniens antérieurs et postérieurs.
- Réalisation d'une biopsie ostéoméduillaire (BOM) et d'un myélogramme (Dr. Fagot) : la biopsie ostéoméduillaire était dépourvue d'envahissement par un processus tumoral avec une absence d'infiltrat macrophagique dans la limite des lames examinées. Le myélogramme montrait une moelle riche avec une représentation moyenne de la lignée mégacaryocytaire et une absence d'excès de blastes et de cellules anormales d'origine extraméduillaire. Aspect cytologique de moelle réactionnelle avec macrophages présentant des aspects d'hémophagocytose.

- Réalisation d'endoscopies digestives haute et basse (Dr. Rimlinger) en raison de la symptomatologie digestive initiale et des images TDM à l'entrée à l'hôpital : aspect de gastrite atrophique chronique sans autre anomalie (en particulier ni varices oesophagiennes ni gastropathie hypertensive) ; réalisation de biopsies duodénales et antro-fundiques ; diverticulose sigmoïdienne non compliquée ; polype sessile au niveau de la charnière rectosigmoïdienne laissé en place ; pas d'autre anomalie au niveau du rectum et du sigmoïde exploré.

- Réalisation d'une échographie abdominale (Dr. Baccialone) en raison de l'ictère : La barrière digestive était abondante, l'examen était malaisé, la vésicule biliaire était vide, sa paroi était difficilement appréciable mais ne semblait pas épaissie de façon significative ; absence d'épanchement péri-vésiculaire ; absence de dilatation évidente des voies biliaires.

## **EVOLUTION**

Le cas du patient a fait l'objet de staffs multidisciplinaires associant :

- Pour l'HIA Percy : Le Pr Pats, le Pr. Lenoir, le Pr. Perez et le Dr. Auroy (service d'anesthésie-réanimation)
- Le Pr. de Revel et le Dr. Fagot (service d'hématologie)
- Le Dr. Berets ( service de médecine interne)
- Le Dr. Hervé, le Dr.. Foissaud, le Dr. Samson, et le Dr. Vest (laboratoires)
- Le Pr. Jeanbourquin (service d'imagerie médicale).

Pour l'Ensemble hospitalier militaire parisien (EHMP) :

- Le Pr. Algayres de l'HIA Val de Grâce, (service de médecine interne, gastroentérologie)
- Le Pr Cordoliani de l'HIA Val de Grâce (service d'imagerie médicale),
- Le Pr. Debord de l'HIA Bégin (service de maladies infectieuses et tropicales),
- Le Pr. Joussemet (Centre de transfusion sanguine des armées).

Ont également participé aux discussions :

- Le Dr. Boyer-Neumann, Hôpital Bécclère (Laboratoire d'hémostase),
- Le Pr. Bricaire, Hôpital de la Pitié Salpêtrière (service de maladies infectieuses),
- Le Pr. Conso, Hôpital Cochin (service de médecine du travail)
- Le Dr. Garnier, Hôpital Fernand Widal (service de toxicologie)
- Le Pharmacien principal Dorandeu (CRSSA)
- Le Pr. Hemine, Hôpital Necker (service d'hématologie clinique),
- Le Pharmacien en chef Huart, Institut de médecine aéronautique du service de santé des armées (IMASSA),
- Le Pr. Ozier, Hôpital Cochin (service d'anesthésie réanimation),
- Le Pr. Piette, Hôpital de la Pitié Salpêtrière (service de médecine interne),
- Le médecin en chef Laroche, Service de protection radiologique du service de santé des armées (SPRA)
- Le Pr. Renaudeau, Chaire de sciences pharmaceutiques, toxicologie et expertises dans les armées,
- Le Pr. Ricordel , Laboratoire de toxicologie de la Préfecture de Police de Paris,
- Le Pharmacien en chef Perrin et le Lieutenant Colonel Tourron de l'Institut de recherche criminologique de la gendarmerie nationale (IRCGN).
- Le Pharmacien en chef Vidal (CRSSA)

Selon la volonté de l'épouse du patient, les informations ont été transmises tout au long du séjour en service de réanimation au Dr. Daka, médecin personnel du patient, au Pr. Hentati, consultant neurologue personnel du patient, ainsi qu'au Dr. M. Hassoun, hématologue et au Dr. P. Hassoun, pneumologue réanimateur, tous deux beau-frères de l'épouse du patient.

▪ **Evolution sur le plan hématologique**

- La coagulopathie est restée stable tout au long de l'évolution du patient en réanimation, avec des variations, selon les transfusions de PFC et de concentrés plaquettaires, du taux de prothrombine (TP) (entre 41% à l'entrée et 66% au maximum le 05/11/2004), du fibrinogène (entre 0.6 g/l à l'entrée et 1.9 g/l le 10/11/04), des plaquettes (variant entre 19 000 le 09/11/2004 et 116 000 le 05/11/2004 ). Les produits de dégradation de la fibrine (PDF) et les D-Dimères sont toujours restés très élevés, l'absence de complexes solubles n'excluant pas le diagnostic de CIVD en raison de l'hypofibrinogénémie.

L'hypothèse retenue a été celle d'une association d'une CIVD d'une part et d'une atteinte hépatique d'autre part.

L'atteinte hépatique a été évoquée sur le dosage du facteur VIII initialement très élevé (237% à l'admission à l'hôpital) et sur la baisse généralisée de tous les autres facteurs de la coagulation. Au cours des hépatopathies en général, le déficit de clairance des facteurs IIa et Xa, contribue à pérenniser une coagulopathie de consommation. L'hépatopathie était cependant modérée en la circonstance car le facteur V est resté à plus de 50% tout au long du séjour à l'hôpital et le facteur VII n'était pas effondré (41%).

Un troisième mécanisme a pu participer à la coagulopathie : un degré de carence en vitamine K objectivé par la baisse des facteurs vitamino-K dépendants (II, VII, IX, X) et partiellement corrigé par l'administration de vitamine K. L'administration concomitante de PFC n'a cependant pas permis de conclure.

Par ailleurs, la présence d'un déséquilibre en faveur des facteurs procoagulants par rapport aux inhibiteurs physiologiques (AT III, Protéine C, Protéine S), respectivement mesurés en moyenne à 50 % et 20% pouvait exposer au risque thrombotique. Ceci a motivé l'indication d'héparinothérapie à 150 UI /kg /j. Cette héparinothérapie a été remise en route en réanimation après les explorations effractives effectuées à l'entrée, arrêtée après l'épisode d'hémorragie digestive du 05/11/04 (cf infra.), remise en route après l'évènement cardiovasculaire du 08/11/04 (cf infra.) et arrêtée de nouveau après l'évolution neurologique du 09/11/2004 (cf infra.).

- Devant l'absence de fièvre, l'absence d'hypertriglycémie, l'absence de syndrome inflammatoire et la normalisation de la ferritinémie le 04/11/2004, le diagnostic de syndrome d'activation macrophagique systémique n'a pas été retenu et la corticothérapie systémique induite en hématologie n'a pas été reconduite.

- Devant l'absence d'anémie importante malgré les signes biologiques d'hémolyse (haptoglobine < 0.3 g/l, mais LDH modérément augmentées), l'absence d'insuffisance rénale aiguë à l'entrée en réanimation, l'absence de schizocytose > 0.5% chez ce malade, malgré les signes digestifs préexistants à l'admission et la thrombopénie, le diagnostic de microangiopathie thrombotique n'a pas été retenu.

- Un éventuel lymphome intravasculaire aurait été une étiologie envisageable, conduisant à réaliser une deuxième biopsie ostéoméduillaire dont les conclusions ont été identiques à la première, avec en particulier l'absence de granulome épithélioïde et géantocellulaire ; une ponction biopsie hépatique (PBH) n'a pu être réalisée (cf infra.).

- L'administration de Solumédrol® à la dose de 1 g/j pendant 3 jours a été décidée par le staff multidisciplinaire du 05/11/2004 pour essayer d'une part de "casser" la réaction macrophagique intramédullaire supposée intervenir sur la CIVD et d'autre part sur une éventuelle pathologie auto-immune avec vascularite, d'autant que les dosages fait en hématologie des facteurs C3 et C4 du complément étaient abaissés. Une réponse à cette thérapeutique était attendue 72 h après la dernière dose.

- La mise en route d'une plasmaphérese a été discutée lors des staffs multidisciplinaires mais n'a pas été retenue en raison de la balance bénéfique / risque en sa défaveur : faible probabilité du diagnostic de microangiopathie thrombotique, risques liés à l'activation de la coagulation, à la consommation plaquettaire prévisible et à la pose d'un cathéter de gros calibre nécessitée par l'absence d'un capital veineux périphérique suffisant.

#### ▪ Evolution sur le plan neurologique

- Les hypothèses étiologiques suivantes ont été principalement évoquées :

Une maladie de Whipple : une antibiothérapie probabiliste par Bactrim® a alors été mise en route en attendant les résultats des examens demandés pour confirmer éventuellement le diagnostic (PCR de *tropheryma whippelii* sur sang LCR et biopsie duodénale, examen anatomopathologique des biopsies duodénales). Devant la négativité de ceux ci, le traitement par Bactrim® a été arrêté le 05/11/2004.

Une encéphalite de Bickerstaff (variante encéphalitique de la polyradiculonévrite de Miller-Fisher). Les éléments suivants ont plaidé en faveur de cette étiologie : la clinique, la dissociation albumino-cytologique du LCR confirmée par une 2<sup>ème</sup> ponction lombaire, puis l'électromyogramme (EMG). La recherche des anticorps anti-GM1 et anti-GQ1b a été demandée (elle est revenue négative le 08/11/04). Devant cette hypothèse d'encéphalite et d'une éventuelle vascularite, le staff multidisciplinaire du 05/11/2004 a proposé la prescription d'immunoglobulines (Tégeline®) malgré la coïncidence entre un épisode d'aggravation neurologique à domicile et l'administration préalable d'immunoglobulines (45 g au total). Une dose de 0.4 g/kg/j pendant 5 jours a été prescrite à compter du 05/11/2004, avec une réponse à la thérapeutique attendue à 7 jours après la dernière dose. Cependant ce traitement a du être interrompu le 07/11/2004 en raison de l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë (cf infra.)

- L'évolution neurologique clinique a été marquée par une relative amélioration clinique à partir du 07/11/2004, avec un malade plus réactif aux soins et à la douleur, avec la réapparition d'un réflexe bicipital droit, absent à son entrée en réanimation, mais sans toutefois reprise de la conscience.

- Une troisième IRM encéphalique a été réalisée le 08/11/2004 à la recherche d'éléments pouvant expliquer la persistance du coma. Celle-ci a alors révélé la présence dans les régions pédonculaires et thalamiques d'anomalies de signal symétriques, sur séquences de diffusion, sans rehaussement après injection de produit de contraste. Ces nouvelles données d'imagerie n'ont pas permis d'apporter d'éléments décisifs quant à l'étiologie du coma.

- Le 09/11/2004, alors que l'examen neurologique de 4 heures du matin était encourageant (forte réactivité aux soins, ouverture des yeux à la stimulation tactile ou verbale par l'entourage), à 5 heures du matin il a été constaté une aréactivité avec pupilles en anisocorie aréactive. Un TDM crânien a été pratiqué en urgence et a révélé des lésions hémorragiques intra-axiales cérébelleuses droites, vermienne, du tronc cérébral, et des thalami associées à une inondation hémorragique des cavités ventriculaires, une hémorragie méningée et une disparition des citernes de la base. Devant ce tableau, un avis neurochirurgical a été demandé au Pr. Pernot, chef du service de neurochirurgie de l'HIA Percy : compte tenu de l'état clinique (mydriase bilatérale aréactive, absence des réflexes oculocardiaque, cornéens, cornéo mandibulaires, absence de réaction aux stimuli douloureux), un abord chirurgical est apparu illusoire. Seule pouvait se discuter une dérivation ventriculaire externe qui, compte tenu du tableau hémorragique, comportait également un risque d'hématome surajouté pour un bénéfice clinique minime. Un doppler transcrânien réalisé après le scanner n'a pas mis en évidence d'abolition de la circulation cérébrale. L'électroencéphalogramme (EEG) (Dr. Denis) a mis en évidence un tracé très aplati avec une amplitude moyenne de l'ordre du microvolt ; il persistait une électrogénèse très dégradée sous forme d'activité thêta et alpha en région temporale droite d'amplitude faible  $\approx$  2 microV. Un avis d'aggravation a été donné à l'épouse du patient ainsi qu'à ses médecins personnels le 09/11/2004 à 8h15 par le Pr. Perez, le Pr. Pats et le Dr Auroy.

#### ▪ Evolution sur le plan rénal

Le patient a présenté une insuffisance rénale aiguë à partir du 06/11/2004 avec une créatinine plasmatique à 110  $\mu\text{mol/l}$ , une urée plasmatique à 11  $\text{mmol/l}$ . Cette insuffisance rénale a été à diurèse conservée sous Lasilix® à dose modulée par un objectif de diurèse. Dans l'hypothèse d'une responsabilité des immunoglobulines, celles ci ont été arrêtées. La responsabilité de la CIVD dans cette insuffisance rénale a été considérée comme plausible. Cette insuffisance rénale ne s'est pas accompagnée d'une augmentation du nombre de schizocytes (1/1000 le 05/11/2004, 1/1000 le 07/11/2004) et la LDH était à 763 UI/l le 06/11/2004. Le traitement diurétique a pu être stoppé le 10/11/2004 au matin devant une diurèse spontanée à plus de 1000 ml/j. La créatinine plasmatique est restée stable à 378  $\mu\text{mol/l}$  les 09 et 10/11/2004.

#### ▪ Evolution sur le plan hémodynamique

- En raison d'une prise de poids estimée importante depuis le début de l'hospitalisation, de la présence à l'entrée en réanimation d'œdèmes diffus et d'images radiologiques d'épanchements pleuraux et intra-abdominaux sur les scanners thoraco-abdominaux-pelviens, il a été prescrit une faible dose de diurétiques afin de corriger la balance hydro-sodée.

- Le patient est resté stable sur le plan hémodynamique jusqu'au 08/11/2004, date à laquelle sont apparus des troubles de l'ECG (tachycardie sinusale, modification de l'axe de QRS, bloc de branche droit Incomplet, troubles diffus de la repolarisation dans le précordium), et une élévation de la troponine Ic jusqu'à 1,33  $\mu\text{g/l}$ . Ces nouveaux éléments ont conduit, après avis du Dr. Plotton, chef de service de cardiologie, à réintroduire un traitement par bêtabloquant dans l'hypothèse d'une coronaropathie

démasquée par l'arrêt du traitement au long cours par Avlocardyl® (tremblement essentiel), d'autant que la fréquence cardiaque était élevée et que le niveau de pression artérielle le permettait. Ainsi, de la Ténormine® (2.5 mg IV x 2 j) a été débutée le 08/11/2004 après qu'une échographie cardiaque transthoracique (ETT) ait été réalisée par le Dr Rigolaud. Cette ETT a montré l'absence de défaillance ventriculaire gauche, avec une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) estimée à 68%, sans anomalie de la cinétique segmentaire, une IM grade 1 et une IA grade 1.

En revanche, une dilatation du ventricule droit avec une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) estimée à 75 mm de Hg a été mise en évidence.

L'association des signes électriques et échographiques a été jugée en faveur d'un cœur pulmonaire aigu, dont l'origine ne pouvait être imputée à la ventilation artificielle (PEP < 5 cm H<sub>2</sub>O, pressions d'insufflation basses) mais pouvait s'expliquer par une embolie pulmonaire dans le cadre de la coagulation intravasculaire disséminée, d'autant que le bilan d'hémostase était en faveur d'un déficit des inhibiteurs de la coagulation. Le patient n'a pu bénéficier d'un TDM pulmonaire spiralé avec injection de produit de contraste pour confirmer le diagnostic, en raison de l'insuffisance rénale contemporaine de la survenue des troubles.

#### ▪ Evolution sur le plan infectieux

Lors de son séjour en réanimation, le patient n'a jamais été fébrile à plus de 37,8°C, la CRP n'est jamais montée au dessus de 12 mg/l. Tout le bilan infectieux jusqu'à la PCR ARN 16S est resté négatif, aucune hémoculture (isolator compris) n'est revenue positive, aucun prélèvement de surface n'a isolé de germe ou de levure. Les recherches de bactéries multirésistantes ont été négatives. Aucune PCR ou sérologie virale, bactérienne mycologique ou parasitaire n'est revenue positive. La recherche de mycobactérie par examen direct ou sonde GENPROBE est restée négative, les cultures sont en cours. Une antibiothérapie probabiliste par Clamoxyl® a été démarrée le 08/11/2004 dans l'hypothèse d'une forme atypique de méningite à *Listeria monocytogenes*.

#### ▪ Evolution sur le plan respiratoire

L'oxygénation du malade a toujours été correcte avec un rapport PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> > 300 et une FiO<sub>2</sub> < 0.5 tout au long de son séjour en réanimation. La radiographie pulmonaire a montré une dégradation avec l'apparition d'opacités alvéolaires diffuses pouvant être de surcharge du fait de l'insuffisance rénale et de la prise de poids ; mais du fait du contexte, un lavage broncho-alvéolaire à la recherche d'une pneumopathie nosocomiale a été réalisé le 08/11/2004 : celui-ci n'a pas montré de polynucléaires infectés et a mis en évidence quelques cocci gram positif en amas qui seront identifiés comme des *Staphylococcus epidermidis* sensibles à l'oxacilline et ne seront pas traités. La recherche de *Légionella pneumoniae* par antigénurie et sérologie initiale a été négative.

#### ▪ Evolution sur le plan hépato-digestif

- L'ictère à bilirubine conjuguée s'est majoré au cours du séjour, sans anomalie majeure du bilan hépatique (ASAT au maximum à 88 UI le 06/11/2004, ALAT < normale au cours du séjour, régression de la GGT et des PAL au cours du séjour). Pour faire le bilan de cet ictère et rechercher une hépatopathie, une biopsie hépatique par voie transjugulaire a été envisagée par le staff multidisciplinaire du 06/11/2004, dans un délai à déterminer, malgré les risques hémorragiques possibles. Cette biopsie hépatique avait pour objectif d'éliminer un possible lymphome intravasculaire, et de faire le point sur la cholestase ictérique et l'activation macrophagique. Cette biopsie hépatique a été proposée le 07/11/2004 à la famille qui l'a refusée.

- Le patient a fait un épisode d'hémorragie digestive avec mélénas et déglobulisation (hémoglobine à 8.4 g/dl le 04/11/2004) ce qui a nécessité la transfusion de 2 concentrés érythrocytaires et l'arrêt de l'héparine) et des méléna. Une nouvelle endoscopie digestive haute a été réalisée le 05/11/2004 au matin et a mis en évidence la présence de résidus hématiques rouges dans le deuxième duodénum, 2 lésions arrondies d'environ 5 mm de diamètre creusantes à fond et à bords rouges violacés au niveau de la partie distale du deuxième duodénum avec un petit suintement hémorragique au niveau de la lésion la plus distale. L'injection de 6 ml d'adrénaline à 1/1000 sur les bords et au sein de la lésion a permis l'arrêt du suintement. Ces lésions ont semblé correspondre à des escarres post-biopsiques. Il n'y avait pas de sang initialement dans l'estomac. Les autres cicatrices de biopsies, antro-fundiques, ont été bien visibles et n'étaient pas hémorragiques. Il n'y a pas eu de récurrence hémorragique digestive au cours du séjour.

- Le patient a bénéficié de tentatives de nutrition entérale par Normoréal® adaptée à la mesure des résidus gastriques sans obtention d'un débit de nutrition entérale à plus de 500 ml/j. Aussi une nutrition parentérale par Kabiven® 1600 Kcal/J a-t-elle pu être mise en route en raison de la durée des troubles digestifs précédant l'hospitalisation et de la constatation de troubles trophiques du siège et de l'occiput

- Il n'a été noté à aucun moment d'anomalie pancréatique que ce soit biologique ou radiologique.

#### ▪ Sur le plan toxicologique :

- A l'PHIA Percy, la recherche dans le sang de barbituriques, benzodiazépines, antidépresseurs tricycliques, salicylés, paracétamol, lithium s'est avérée négative. La recherche dans les urines de barbituriques, benzodiazépines, antidépresseurs tricycliques, opiacés, cannabis, cocaïne, amphétamine, métamphétamine, méthylène dioxymétamphétamine, méthadone s'est avérée négative.

- A l'institut de recherche criminelle de la gendarmerie nationale, ont été analysés des échantillons sanguins, urinaires, de selles et de liquide céphalorachidien. Pour les xénobiotiques, les résultats correspondaient à la présence des traitements pris par le patient (ciprofloxacine, propranolol, métoclopramide, lidocaine et amantadine). En ce qui concerne les métaux, il n'a pas été retrouvé, pour les éléments testés, de différence avec les témoins. Les résultats de ces recherches ont déjà été transmis à l'épouse du patient.

- Au laboratoire de contrôle radiotoxicologique du service de protection radiologique des armées (SPRA), il a été effectué la recherche d'une éventuelle contamination par radioéléments. Cette recherche s'est avérée négative. Les résultats sont fournis en annexe.

- Les réunions multidisciplinaires et les examens réalisés n'ont pas retenu la responsabilité d'une intoxication pour expliquer l'état du patient.

▪ **Evolution terminale :**

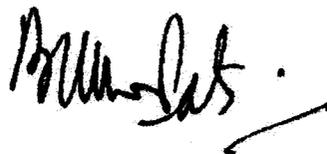
Le patient est décédé le 11.11.2004 à 3 h 30 des conséquences de l'engagement cérébral secondaire à l'accident vasculaire hémorragique.

## **EN CONCLUSION**

Au 13° jour de son hospitalisation à l'hôpital d'instruction des armées Percy et au 8° jour de son hospitalisation dans le service de réanimation, Monsieur Y. ARAFAT est décédé d'un accident vasculaire cérébral hémorragique massif. Cette hémorragie cérébrale a compliqué un tableau clinique regroupant :

- Un syndrome digestif inaugural survenu 30 jours plus tôt, évoquant une entérocolite.
- Un syndrome hématologique associant une CIVD grave, une hémophagocytose médullaire isolée sans syndrome d'activation macrophagique systémique.
- Un ictère cholestatique.
- Un syndrome neurologique avec état stuporeux fluctuant puis un coma.

La consultation d'un grand nombre d'experts de spécialités multiples et les résultats des examens réalisés n'ont pas permis de retenir un cadre nosologique expliquant l'association des syndromes.



**Médecin Chef des Services B. PATS**  
Professeur Agrégé du Val-de-Grâce  
Chef de Service d'Anesthésie et de Réanimation  
HIA PERCY - 92141 CLAMART  
Tél. 01 41 46 62 21 - Fax 01 41 46 64 67  
Code Adell : 98 100 76 22



Liberté • Égalité • Fraternité

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE DE LA DÉFENSE



**CENTRE TECHNIQUE DE LA  
GENDARMERIE NATIONALE**

**INSTITUT DE RECHERCHE CRIMINELLE  
DE LA GENDARMERIE NATIONALE**

**Division criminalistique Physique & Chimie  
DEPARTEMENT TOXICOLOGIE**

**RAPPORT D'ANALYSES**

-----

**RECHERCHE ET IDENTIFICATION**

**DE SUBSTANCE MEDICAMENTEUSE ET/OU STUPEFLIANTE**

**RECHERCHE ET DOSAGE DES METAUX**

-----

**4830/EA/TOX/432/04 et 4710/EA/TOX/427/04**

**du 5 novembre 2004**

**Référence :** Demande d'analyses, en date du 1<sup>er</sup> et du 4 novembre 2004, du Pharmacien en chef VEST, chef du service Biochimie, Toxicologie de l'HIA PERCY (CLAMART, 92).

## MISSION

Nous soussignés,

Lieutenant-colonel TOURON Patrick, titulaire d'un troisième cycle de criminalistique chimique, chef de la division criminalistique Physique et Chimie de l'Institut de recherche criminelle de la gendarmerie nationale à ROSNY-SOUS-BOIS (93),

Capitaine ROUSSEL Olivier, docteur en pharmacie, adjoint au chef du département Toxicologie de l'Institut de recherche criminelle de la gendarmerie nationale à ROSNY-SOUS-BOIS (93),

désignés pour effectuer les analyses de sang, d'urine, de LCR et de selles demandées les 1<sup>er</sup> et 4 novembre 2004, par monsieur le Pharmacien en chef VEST Philippe, chef du service de Biochimie, Toxicologie de l'HIA PERCY de CLAMART (92), afin de rechercher et d'identifier des substances médicamenteuses ou stupéfiantes, ainsi que les métaux dans du sang de l'urine, du LCR (liquide céphalorachidien) et des selles.

### **Prise en compte**

Les 2 et 5 novembre 2004, conformément aux termes de la mission, les échantillons

Echantillons du 1<sup>er</sup> novembre :

Sang P1 : 0018059732

Urines P2 : 0208059733

Echantillons du 4 novembre :

n° P1 à P6 (sang de monsieur LOUVET), T1 à T4 (sang témoin), et LCR n°8061062 en deux tubes et selles n°163251 et 8059824.

### **ANALYSES REALISEES**

**Techniques analytiques mises en œuvre (plan qualité IRCGN) :**

Dépistage de produits organiques par CLHP/DAD (ME 184), CPG/SM (ME 246).

Recherche et dosage des métaux par ICP/MS (ME 1).

#### **Echantillons analysés**

- Le sang objet des échantillons (xéno biotiques et métaux);
- Les urines (xéno biotiques et métaux);
- Le liquide céphalorachidien (métaux);
- Les selles de l'échantillon (métaux);
- La solution d'acide nitrique nécessaire à la minéralisation ;
- Deux solutions d'acide nitrique ayant séjourné brièvement dans des tubes à prélèvement sous vide contenant (blanc échantillonnage) de l'héparinate de lithium type VACUTAINER (comparables à ceux utilisés pour les prélèvements).

## RESULTATS

Pour répondre à la mission, nous avons employé des techniques d'analyses qui nous ont permis d'interroger:

- les banques de données commerciales suivantes en GC-MS : WILEY 7N (392000 spectres de produits divers), NIST 98 (129000 spectres de produits divers), PMW\_TOX3 (6300 spectres de produits toxiques stupéfiants et médicamenteux) et les banques de données développées par l'IRCGN (790 spectres liés à la toxicologie analytique) ;
- les banques de données commerciales suivantes en HPLC-DAD : Base de données HP (1358 spectres de médicaments, stupéfiants et pesticides) et la banques de données développée par l'IRCGN (720 spectres liés à la toxicologie analytique).

### Résultats pour les Xéno biotiques :

Sang et urine : Présence de Ciprofloxacine (ou apparenté), Propranolol, Métoprolol, Lidocaïne (et ses métabolites) et Amantadine.

Ces molécules correspondent au traitement du patient (après contact téléphonique avec le service demandeur).

### Résultats pour les Métaux :

#### Sang, urine, LCR et selles :

Les éléments suivants ne peuvent être exploités du fait de la nature du conditionnement : Lithium (Li), Baryum (Ba) et Aluminium (Al).

Pour les autres éléments testés (Be, B, Na, Mg, K, Ca, Ti, V, Cr, Fe, Mn, Co, Ni, Cu, Zn, Ga, As, Se, Sr, Y, Mo, Rh, Ag, Cd, Sn, Sb, In, Cs, Tb, Hg, Tl, Pb, Bi, U) : aucune différence significative entre les échantillons témoins fournis et les prélèvements de Monsieur LOUVET.

## CONCLUSION

**Les recherches de xéno biotiques réalisées sur les échantillons sanguins et urinaires de Monsieur LOUVET ont permis de mettre en évidence ce qui semble être son traitement.**

**La recherche et le dosage des métaux ne mettent en évidence aucun surdosage. Ces résultats s'entendent pour les éléments testés et exploitables.**

A ROSNY-SOUS-BOIS, le 5 novembre 2004.  
TOURON Patrick et ROUSSEL Olivier

#### DESTINATAIRES :

- [ ] - Monsieur le Pharmacien en chef VEST Philippe, chef du service de Biochimie, Toxicologie de l'HIA PERCY à CLAMART (92)  
(original + 2 copies)
- [ ] - Archives I.R.C.G.N.

الجمهورية الفرنسية  
وزارة الدفاع

الحرس الوطني  
المركز التقني للحرس الوطني  
معهد بحوث الجريمة التابع للحرس الوطني  
قسم ابحاث الجريمة الفيزيائية والكيميائية  
قسم السموم

تقرير تحليل

البحث وتعيين الموارد الدوائية او الغريبة  
البحث ومعرفة تركيز المعادن

4830/EA/TOX/432/04-4710/EA/TOX/427/04

في 5 تشرين الثاني 2004

المراجع :- طلب التحليل المؤرخ بالاول والرابع من تشرين ثاني 2004 من قبل  
الصيدلاني الرئيس فاست رئيس قسم الكيمياء الحيوية وعلم السموم في المجمع  
العسكري ببيرسي (كلامار، 92)

## المهمة

نحن الموقعين أدناه:

المقدم تورون باتريك ، الحائز على الدرجة الثالثة في علم تحليل الجريمة الكيميائي،  
رئيس قسم تحليل الجرائم الفيزيائي والكيميائي في معهد بحوث الجريمة التابع  
للحرس الوطني في روزني سو بوا (93).

النقيب روسيل اوليفير ، دكتور في الصيدلة ، مساعد رئيس قسم علوم التسمم في  
الحرس الوطني في روزني سو بوا (93) .

انتدبنا من اجل تحليل عينات الدم والبول والسائل الشوكي والبراز حسب الطلب  
المؤرخ في الاول والرابع من تشرين ثاني 2004 ، والمقدم من قبل السيد الصيدلاني  
الرئيس فاست فيليب، رئيس قسم الكيمياء والسموم في المجمع العسكري ببيرسبي في  
كلامار (92) من اجل البحث وتعيين المواد الدوائية والغريبة والمعادن في الدم  
والبول والسائل الشوكي والبراز.

يؤخذ في الاعتبار

يوم 2 ويوم 5 تشرين الثاني 2004 جرى التثبت من طبيعة المهمة ومن العينات:

عينات يوم الاول من تشرين الثاني:-

دم P1: 0018059732

بول P2: 0208059733

عينات يوم الرابع من تشرين الثاني :

من رقم P1 الى رقم P6 (دم يعود للسيد لوفيه) ، من T1 الى T4 (دم للشاهد او  
كعينة طبيعية ، سائل شوكي رقم 8061062 في انبوبين وبراز تحت الارقام  
163251 و 8059824.

التحاليل المضطلة:

التقنيات المستخدمة من اجل التحليل (ملخص IRCGN):-

غريبة وإيجاد المواد العضوية بواسطة (ME184) CLHP /DAD و ME246  
CPG / SM

البحث وإيجاد تركيز المعادن بواسطة (ME1) ICP/MS

### العينات المحللة

- الدم المستهدف في العينات (بحث عن مواد حيوية غريبة ومعادن)
- البول (بحث عن مواد حيوية غريبة ومعادن)
- السائل الشوكي (معادن)
- البراز المستهدف في العينات (معادن)
- محلول من حامض النيتريك اللازم من اجل ايجاد المعادن
- محلولين من حامض النيتريك جرى اضافتها بكميات مختصرة في انابيب العينات وهي فارغة (عينات بيضاء) ومن هيبارينات الليثيوم نوع VACUTAINER (من اجل المقارنة مع تلك المستعملة في العينات).

### النتيجة

من اجل القيام بالمهمة المطلوبة قمنا باستعمال تقنيات التحليل التي سمحت لنا  
بسؤال :-

- بنك المعلومات التجاري التابع ل GC-MS:WILEY 7N (392000) نوع  
من المواد المختلفة، NIST 98 (129000) نوع من المواد المختلفة) ،  
PMW-TOX3 (6300) نوع من المواد السامة الغريبة والدوائية) وأيضا  
بنك المعلومات المطور من قبل IRCGN (720) نوع مرتبطة بالتحاليل  
السمية).

- بنك المعلومات التجاري التابع ل HLPC-DAD : قاعدة المعلومات HP  
(1358) نوع من الأدوية والمواد الغريبة والمبيدات الحشرية) ، ومن بنك  
المعلومات المطور من قبل IRCGN (720) نوع مرتبط بالتحاليل السمية)

النتيجة بالنسبة للمواد الحيوية الغريبة:

الدم والبول: وجود Ciprofloxacin (او مشتقاته) ، Propranolol ،  
Liocaine ، Metoclopramide (او بقاياها الايضية) ،  
Amantadine

هذه الجزينات تعود الى العلاج التي يتلقاها المريض (بعد اجراء اتصال هاتفي مع القسم الذي طلب اجراء الفحص).

### النتيجة بالنسبة للمعادن:

المواد التالية لا يمكن فحصها وتقييمها نتيجة للظروف :-  
LI ليثيوم ، BA باريوم ، AL المنيوم

بالنسبة للمواد التي تم فحصها وهي : Be ,B , Na, Mg ,K ,Ca ,Ti , V , Cr ,Fe ,Mn ,Co , Ni , Cu ,Zn , Ga , As ,Se ,Sr , Y , Mo ,Rh , Ag ,Cd ,Sn ,Sb ,In , Cs ,Tb ,Hg, Tl , Pb ,Bi , U

لا يوجد أي فرق ذو دلالة بين العينات ذات المؤشرات الطبيعية وبين تلك الخاصة بالسيد لوفيه.

### الخلاصة

البحث عن المواد الغريبة الحيوية التي اجريت على عينات الدم والبول للسيد لوفيه لم تعطي الا النتائج التي تعود للعلاجات التي يتلقاها المريض .

البحث وايجاد تركيز المعادن لم يظهر أي ارتفاع غير طبيعي في التركيز. هذه النتائج تغطي كل المواد التي جرى فحصها وتقييمها.

روزني سو بوا 5/نوفمبر/2004  
تورون باتريك و روسيل اوليفر  
تواقيع

الجمهورية الفرنسية  
وزارة الدفاع

كلامار في 18 تشرين ثاني 2004

مستشفى الخدمات العسكرية بيرسي  
قسم التخدير والإنعاش الطبي

تقرير الإقامة بالمستشفى

ولد في 1929/8/4

يخص السيد : ياسر عرفات

دخل القسم في: 2004/11/3

توفي في: 2004/11/11 في الساعة الثالثة والنصف فجرا

دواعي الإقامة

مريض نقل من قسم أمراض الدم في مستشفى بيرسي بسبب الغيبوبة.

التاريخ:

• الطبي:

- فتنق في الحجاب الحاجز مع التهاب في المريء
- التهاب هضمي بالجرثومة الحلزونية عولج في تشرين أول 2003
- رجة أساسية عولجت ب Avlocarolyl 160 LP منذ 10 سنوات مستقرة حاليا

• الجراحي

- تجمع دموي تحت الجافية بعد حادث طيران في 1990 عولج جراحيا

• العائلي :

- متزوج ، أب لطفلة، 9 سنوات بصحة جيدة
- ظهور سرطان القولون عند الإخوة

• الحساسية :

- لا توجد

- نقل الدم : نقل له صفائح دموية وبلازما طازجة ومجمدة في قسم أمراض الدم بدون أية مشاكل.
- التخدير : على الأقل خضع لتخدير عام بدون أية مشاكل
- العادات: تبعا لطبيب الأعصاب الذي عالج المريض، يعيش المريض منذ 3 سنوات بمساحة صغيرة وعانى من فترات صعبة في التغذية والنظافة .
- العادات السيئة: لا يدخن ، لا يستهلك الكحول ، لا يدمن السموم.

### العلاج عند دخول قسم الإنعاش:

- oflocet 200mg \*2/day
- Bactrim 400mg \*3/day
- Solumedrol 60mg /day
- Eupantol 40mg/day
- Heparine 150 UI/kg/day

### تاريخ المرض

ادخل المريض إلى المستشفى بتاريخ 2004/10/29 لقسم أمراض الدم – بيرسي من اجل فحص انخفاض في صفائح الدم مع تراجع في الحالة العامة ومشاكل هضمية، وقد اظهرت النتائج ما يلي:

- فحص حالة انخفاض الصفائح الدموية وارتفاع في كريات الدم البيضاء الى 40.000 (85% خلايا حبيبية). فحص نخاع اظهر وجود بلعمة للخلايا الدموية (1%) ، مع وجود نخاع ذو غنى طبيعي بدون خلايا غير طبيعية، فحص تحديد الأنواع المناعية النخاعية لم يجد إشارات يمكن أن تؤثر على شذوذ في الخلايا الليمفية T ، لا يوجد خلايا انفلاقية في الكثير من المسحات الدموية .
- اضطراب هضمي: مع إسهال مائي ومتلازمة سوء الامتصاص، جمعت في التصوير الطبقي للبطن والحوض على صورة لسماكة في الجدار المعدي والاثني عشري وفي القولون بدون وجود سرطان، ولا تضخم ليمفي او تضخم كبدي او طحالي. وجد عند الوصول ركود صفراوي مع اختلال متوسط في فحوص الكبد وبالمحصلة تزايد الركود الصفراوي خلال فترة الإقامة.

■ اضطراب عصبي: مع علامات عصبية تدل على الذهول العبي ، وحالة غير ثابتة بدون وجود علامات تموضع أو علامات سحائية (التصوير الدماغى الطبقي والمغناطيسى) كان بدون علامات مرضية .

■ غياب ارتفاع درجات الحرارة وغياب متلازمة التهاب مخبرية ( $CRP < 5mg/p$ ) خضع المريض فى قسم أمراض الدم للعلاجات التالية : نقل صفائح دموية ، نقل كمية من البلازما المجمدة الطازجة والهيبارين من أجل علاج التخثر داخل الأوعية الدموية ، علاج بالمضادات الحيوية اشتمل على Tazocilline و Ciflox لوجود اشتباه بوجود التهاب فى المعدة والأمعاء ذو طابع تعفنى ثم اخذ المريض مضاد للفيروسات Zovirax وعلاج بالكورتيزون لوجود شك فى متلازمة نشاط الخلايا البلعمية ذو اصل فيروسي . نظرا للركود الصفراوي، كل الأدوية ذات سمية كبدية تم إيقافها والمضاد الحيوي تم تثبيته على Oflocet.

فى ليلة 2 على 2004/11/3 لوحظ وجود هيجان للمريض مع حدوث توتر عصبي فى الجهة اليسرى من الجسد ، عدم توافق بالحدقتين بدون فشل حركى أو علامات إثارة هرمية . الصورة الطبقيّة الدماغية بدون حقن لمواد مشعة التى أخذت لم تظهر اختلافات عن سابقتها.

خلال يوم 2004/11/3 حدث زيادة خطورة فى الحالة العصبية وظهرت الغيبوبة مع بداية بعد الظهيرة . تخطيط الدماغ اظهر علامات على اعتلال دماغى غير ذات معنى (موجات بطيئة ومنتشرة بدون تموضع جانبي) بدون علامات صرع أو نشاط دودي.

جرى نقل المريض إلى قسم الإنعاش الطبى فى مستشفى بيرسي.

عند دخول قسم الإنعاش

■ الفحص الطبى :

- درجة الحرارة الجلدية 37.5c ، الوزن قدر ب 68 كيلو جرام (تقدير سابق كان 60كغم).

- الحالة العصبية : علامات جلاسكو :7(4=2,E,1=V,M) فحص الحدقتين اظهر انقباض ضعيف النشاط يسارا ، وفى وضع متوسط ضعيف النشاط يمينا . لا يوجد فشل حركى فى حالة الإثارة للألم . لا يوجد حركات عفوية للأطراف العلوية والسفلية . وجود حالة ارتفاع توتر مطاطى بشكل منعكس فى الأطراف العلوية . غياب كامل الانعكاس العصبى فى الأطراف الأربعة ، علامة بينسكى فى الجانبين على مستوى الأعصاب الدماغية .

وجد حركة بندولية بشكل أفقى للعينين مع وجود شك بحدوث شلل فى العصب السادس يسارا بسبب غياب حركة جانبية للخارج للعين اليسرى . ولا يوجد شلل فى الوجه ، لاحظنا وجود ميل لليسار بالنسبة للسان ، الانعكاس القىء لم يبحث عنه.

- **الجلد والغشاء المخاطي:** المريض كان مصابا باليرقان (ملتحمة العين) ، لوحظ وجود انتفاخ في أماكن الحركة (المنخفضة) مما يدل على زيادة في الماء والأملاح بالإضافة إلى وجود زيادة في الوزن بسبب متلازمة نقص الألبومين . وجود إصابات في المقعد مع فقاقيع والتي تم ملاحظتها عند دخول قسم أمراض الدم . وبعض الإصابات على شكل احمرار على مؤخرة الرأس تم إيجادها . لوحظ وجود بقع نزفية في أماكن اخذ العينات بدون وجود علامات على نزيف جلدي أو غشائي أو علامات السكتة النخرية . لوحظ وجود بهاق.

- **القلب والأوعية الدموية :** نبض القلب =73 ، ضغط الدم 161/77 ، الأطراف كانت دافئة ، الوقت لإعادة تلون الأصابع كان طبيعيا ولم نلاحظ وجود تشنج في الأوعية. التصنت كان في حدود الطبيعي بدون أصوات مرضية للقلب أو الأوعية . كل أماكن النبض كانت محسوسة حتى القدم ، كان يوجد ورم فوق عظمة الظمبوب.

- **الجهاز التنفسي:** تردد التنفس =21/دقيقة، إشباع الأوكسجين =98% مع استعمال قناع الأوكسجين (6 ل/د من الأوكسجين) ، التصنت الطبي كان في حدود الطبيعي.

- **البطن :** لين ، بدون علامات دفاع أو تغير بالوجه عند الفحص (عدم وجود ردة فعل مؤلمة عند التحسس للبطن والتي وجدت عند إدخاله قسم أمراض الدم)، لا يوجد تضخم في الكبد والطحال ، لم يسمع صوت هوائي أو مائي للبطن ولم يتم عمل فحص عن طريق فتحة الشرج.

#### ■ الفحوص غير السريرية:

- الأشعة الصدرية : صورة للانتفاخ الرئوي بدون وجود صورة لضرر مركز .

- **تخطيط القلب الكهربائي:** تردد ثابت ، فحص الاذنين طبيعي محور QRS =30 + درجة، التوصيل الأذيني البطيني وبين البطينين كان طبيعيا ، تسطح للموجة T في V2 و V3 إعادة شحن طبيعي صورة QT طبيعية .

#### - الفحوص الاحيائية:

كريات الدم البيضاء =15000 (خلايا حبيبية =88% ، ليمفية =3% ، وحيدة الخلية =8%) ، خضاب الدم =11.1 ، الصفائح =30.000 ، TP=41% ، TCA=112/33 ، فيبرينوجين =0.6 ، PDF <20 ، D-Dimere =3.49 ، العامل II =35% ، العامل V =89% ، العامل VII =63% ، العامل X =36% ، مضاد الثرومبين III =21% ، البروتين C =15%

#### - فحوص الكيمياء الحيوية

غازات الدم باستعمال قناع الأكسجين بنسبة 6 لتر/دقيقة:  $PaO_2=248$  ،  $ph=7.53$  ،  $PaCO_2=29$  ،  $HCO_3=23.8$  ،  $ABE=2.1$  ، إشباع الأكسجين =97.8% ، اللاكتات الشريانية =3 .

كرياتين=79 ، اليوريا =6.9 ، السكر=9.6 ، البيليروبين الكلي=268(طبيعي > 17) ، البيليورتين المرتبط=193 (طبيعي > 5) ، صوديوم =138 ، بوتاسيوم =3.9 ، الكلور =102 ، ثاني اكسيد الكربون الكلي=24.1 ، البروتينات الكلية =51.5 (طبيعي 68-83) ، الكالسيوم =1.94 ، الكالسيوم المصحح =2.23 (طبيعي =2.3-2.6) ،  $P=0.63$  (طبيعي 0.8-1.3) ، المغنيسيوم =0.96 (الطبيعي 0.75-1.8) ، الدهون الثلاثية =0.62 (الطبيعي 0.6-1.8) ،  $GGT=126$  (طبيعي=8-61) ،  $GOT=73$  (طبيعي > GPT ، 60) ،  $47$  (طبيعي > 60) ،  $PAL=105$  (الطبيعي 40-129) ،  $LDH=718$  (طبيعي 230-440) ، الامونيا =64 (طبيعي > 50) ،  $CPK=146$  (طبيعي > 200) ، ميوجلوبيين =142 (طبيعي > 90) ، اميلاز =50 (طبيعي > 100) ، ليباز =54 (طبيعي > 60) ،  $CRP=6$  ، فيبرتين =535(طبيعي 18-464).

فحص عينة بولية : السكر =0.3 (طبيعي > 0.5) ، بروتين=0.69 (طبيعي > 0.1) ، الكالسيوم =1.82 (الطبيعي =2.5-7) ، كرياتين =1.3 (طبيعي =9-16) ، اليوريا =94.5 (طبيعي =250-500) ، الصوديوم =68 (طبيعي =100-300) ، البوتاسيوم =12(طبيعي 150-25).

- تصوير الدماغ بالرنين المغناطيسي والتصوير الوعائي المغناطيسي للأوعية الدموية فوق الشريان الابهر (أستاذ جان بوركين)

لا يوجد أي علامات غير طبيعية للدماغ أو غشاء الدماغ أو الأوعية الدموية .

- التصوير الطبقي للصدر والبطن والحوض (أستاذ جين بوركين)

وجد استسقاء في كلا الجانبين من الغشاء البلوري للرئة ذو كمية متوسطة مع وجود تهوية في الأغشية الرئوية التي تحد الغشاء البلوري، شفاء الإصابات الالتهابية والتعفن في البواب والاثنى عشر والقولون، مع وجود زيادة بسيطة في السمك مع تفاعل التهابي في القولون الصاعد ، وجود حصاة في المرارة معزولة بدون أية مضاعفات . وجود استسقاء (تجمع مائي) بطني بكمية متوسطة ، وجود صورة ذو كثافة قليلة بشكل عام للأنسجة الكبدية.

■ ملخص كلي :

مريض عمره 75 سنة ، مصاب بغيبوبة (علامة غلاسكو=7) سبقت بحالة من الذهول العصبي التي اجتمعت مع تخثر دموي منتشر في الأوعية الدموية بدون وجود أية أسباب

تشخيصية واضحة بالمقارنة لوقت إقامته في قسم أمراض الدم . شفاء الأعراض الهضمية التي وجدت عند وصوله إلى قسم أمراض الدم لكن زيادة في خطورة في الركود الصفراوي.

## الإجراءات العملية الأساسية

### ■ على المستوى العلاجي:

- بسبب عمق الغيبوبة خضع المريض لوضع أنبوب تنفس وخضع للتنفس الصناعي (  $FiO_2=0.5, V_t=600 \text{ ml}, RF=14, PEP=5 \text{ cmH}_2O$  ) استعمل تخدير مؤقت بمادة Diprivan من أجل القيام بالفحوص التشخيصية في أحسن ظروف عمل للطاقم ولراحة المريض أثناء إجراء الفحوص.
- نقل بلازما طازجة مجمدة وصفائح دموية بسبب إجراء بعض الفحوص النازفة .
- إيقاف العلاج بالهيبارين بسبب إجراء فحوص نازفة.
- إكمال العلاج بالمضادات الحيوية الذي بدأ به في قسم أمراض الدم بدوائي (Oflocet, Bactrim).
- تقديم دواء واقى للمعدة Eupantol.
- إيقاف العلاج بالكورتيزون بعد المشاورة مع أخصائي أمراض الدم (د. فاغوث و الأستاذ دو ريفل) بسبب وجود مخاطر للإصابة بأمراض معدية نظرا لوجود المريض في الإنعاش الطبي ولعدم وجود علامات تحسن واضحة.

### ■ على مستوى البحث التشخيصي

- إجراء خزعة ظهريّة (فحص السائل الشوكي) : سائل واضح (شفاف)، وجود 3 كريات بيضاء (خلايا ليمفية ناضجة) ، لا يوجد أي كريات دم حمراء ، البروتينات = 0.75 ، الجلوكوز = 3.4 ، الكلور = 123 ، البروكالسيتونين كان طبيعيا ، التثبيت المناعي لجلوبيينات المناعة جاء سلبيا . من حيث المبدأ البحث عن بروتينات للأمراض التي يمكن إيجادها في السائل الشوكي وجاءت النتيجة سلبية.

- إجراء فحص الجهد للسمع (د. رانيال): اظهر هذا الفحص وجود منحنيات في كلا الجهتين اليمنى واليسرى ذات بناء جيد واستتار طبيعي للموجات I وطول خفيف للاستتار للموجة III في الجهة اليمنى ، واستطالة في الاستتار في الموجة V . بالملخص الفحص كان من نوع خلف القوقعة.

### ■ التخطيط الكهربائي للعضلات :

- بسبب انعدام الانعكاس عند المريض عند دخوله إلى الإنعاش (أ. تالا): كانت النتائج تشير إلى ظاهرة اعتلال الجذور والأعصاب (استتار سفلي أطول من العادة أكثر من 120% من

الطبيعي ، غياب أكثر من موجتين F، انخفاض أكثر من سرعتين للتوصيل الحركي اقل من 80% من الطبيعي ،كتلة موقفة للتوصيل الحركي).

■ عمل تصوير بالأموح فوق الصوتية الملونة للأوعية فوق الابهرية وأوعية الجمجمة (د.باسيالون): ظاهرة طبيعية في الشريان السباتي الداخلي والخارجي والأوعية الفقارية. التدفق في الشريان البهري كان طبيعيا عند الارتجاج ، الدفق كان طبيعيا في الأوعية تحت الترقوة ، والصورة كانت طبيعية للأوعية داخل الجمجمة الأمامية والخلفية.

■ عمل خزعة عظمية ونخاعية وعمل تحليل للنخاع العظمي (د.فاغوث): لم تظهر هذه التحاليل أية وجود لانتشار سرطاني أو أي انتشار للخلايا البالغة في الألواح التي خضعت للفحص ، وكان النخاع ذو غنى طبيعي مع تواجد متوسط للخلايا الكبيرة وعدم وجود أية خلايا غريبة أو من اصل خارج النخاع . وجود ظاهرة تحلل للنخاع بطريقة انعكاسية مع وجود خلايا بالغة أعطت ظاهرة بلعمة النخاع .

■ عمل فحص بالمنظار للجهاز الهضمي الفوقي والسفلي (د. رملينجر): بسبب وجود أعراض هضمية أساسية وصور طبقية تظهر فيها بعض الاختلافات المرضية عند دخول المستشفى: فقد اظهر المنظار وجود التهاب معدي مزمن بدون وجود أية أعراض أخرى (لا وجود لدوالي المريء ولا علامات لارتفاع الضغط الهضمي)، أخذت خزعة من المعدة والاثني عشر ، وجود أخدود في المنطقة السينية دون مضاعفات ، وجود سلالة لاطئة (Polype) في منطقة اتصال المستقيم بالسيني تركت أثرا )، لا يوجد أية أعراض غير طبيعية أخرى.

■ عمل فحص بالأموح فوق الصوتية للبطن (د.باسيالون) بسبب الركود الصفراوي: الحواجز الهضمية كانت كثيفة ، الفحص كان صعب الإجراء ، الصفراء كانت فارغة، وجدارها كان صعب الفحص ، لكن لم يكن ذو سماكة. لا يوجد تضخم أو استسقاء قبل الصفراء ، لا يوجد تمدد في القنوات الصفراوية.

### تطور الحالة:

حالة المريض خضعت لنقاش من قبل طاقم مكون من اختصاصات مختلفة شمل:-

من المستشفى العسكري ببيرسي:

- الأستاذ باتس ،الأستاذ لينوار ،الأستاذ بيريز ، د.اوري (من قسم التخدير والإنعاش)
- د.بيرتس (قسم الطب الباطني )
- الأستاذ ريفيل، د. فاغوث (قسم أمراض الدم)
- د. هارفي ، د.فسواد، د. سامسون ، د.فست (المختبر)
- الأستاذ جان بوركين (قسم الأشعة الطبية)

من مجمع المستشفيات العسكرية الباريسية:

- الأستاذ الجايريس من مستشفى فال دوغراس (قسم الطب الباطني وأمراض الجهاز الهضمي)
- الأستاذ كوردولياني من مستشفى فال دوغراس (قسم الأشعة الطبية)
- الأستاذ دييورد من مستشفى بيجان (قسم الأمراض المعدية)
- الأستاذ جوسيمي (قسم نقل الدم للجيش)

كما اشترك ايضا بالنقاش:

- د.بويير - نيومان ، مستشفى بيسلير (مختبر التخثر)
- الأستاذ بريكير ، مستشفى بيتيه سالبتيير (قسم الأمراض المعدية)
- الأستاذ كونسو ، مستشفى كوشان (قسم أمراض الشغل)
- د. جارنيير ، مستشفى فيرناند فيدال (قسم أمراض التسمم)
- الصيدلاني الأساسي دوراندو
- الأستاذ. هيرمين ، مستشفى نيكر (قسم أمراض الدم)
- الصيدلاني الرئيس هوارت من معهد طب الطيران التابع لقسم صحة الجيش
- الأستاذ اوزيه ، مستشفى كوشين (قسم التخدير والإنعاش)
- الأستاذ بيات ، مستشفى بيتيه سالبتيير (قسم الطب الباطني)
- الطبيب الرئيس لاروش ، قسم الحماية من الأشعة التابع لقسم الصحة بالجيش
- الأستاذ رينودو ، رئيس قسم علوم الصيدلة والسميات وخبير في الجيش
- الأستاذ ريكورديل ، مختبر التسمم في قسم شرطة باريس
- الصيدلاني الرئيس بيران، والليفتانت كولونيل تورون ، من معهد بحوث الجريمة في الشرطة الوطنية
- الصيدلاني الرئيس فيدال

وبناء على رغبة حرم المريض، تم تمرير كامل المعلومات خلال فترة إقامة المريض في قسم الإنعاش الطبي إلى كل من : د. دقة ، الطبيب الشخصي للمريض، الأستاذ هنتاتي، مستشار طب الأعصاب الشخصي للمريض، إضافة إلى الدكتور م. حسون، اختصاصي أمراض الدم، والدكتور ب.حسون ، اختصاصي أمراض الرئة والإنعاش. كل من الدكتور م. حسون والدكتور ب.حسون زوجا أختا حرم المريض)

#### ▪ التطور على مستوى أمراض الدم:

- بقيت عوارض أمراض التخثر ثابتة طوال مدة إقامة المريض في الإنعاش، مع وجود اختلافات وفق نقل البلازما والصفائح الدموية المركزة بمعدل البروثرومبين (PT)) (اختلف من 41% عند الدخول إلى 61% وصل أعلى حد في يوم 2004/11/5). الفيبرينوجين (كان 0.6 عند الدخول ووصل 1.9 يوم 2004/11/10)، الصفائح الدموية (كانت 116000 يوم 2004/11/5 و 19000 يوم 2004/11/10)، نتائج تحليل الفيبرين و D-

Dimeres بقيت طول الوقت مرتفعة جدا. غياب معقدات ذائبة لا يستبعد تشخيص التخثر المنتشر داخل الأوعية بسبب وجود انخفاض في الفيبرونوجين .

الفرضية تقوم على الجمع بين التخثر المنتشر داخل الأوعية من جهة وبين الضرر الكبدي من جهة أخرى.

افتراض إصابة الكبد بسبب ارتفاع العامل الثامن الأساسي بشكل كبير (237% عند دخول المشفى ) وعلى انخفاض عام في عوامل التخثر الأخرى. بشكل عام خلال مدة إصابة الكبد كان هناك عجز في العامل II و X يتعارض مع وجود مرض تخثري ناتج عن زيادة الاستهلاك. مع كل هذا كان الهبوط الكبدي معتدلا حيث أن العامل V بقي أكثر من 50% والعامل VII لم يهبط وبقي 48% .

الطريقة الثالثة التي يمكن أن تكون أثرت في التخثر : وجود درجة معينة من نقص فيتامين K ووضح هذا النقص بشكل اكبر مع نقص العوامل المعتمدة عليه (II, VII, IX, X) والذي صحح بشكل جزئي عبر إعطاء المريض فيتامين K . إعطاء البلازما المجمدة في نفس الوقت لم يسمح بحسابات دقيقة .

مع ذلك كان يوجد عدم توازن في عوامل التخثر الأولية مقارنة بالتي تحبط التخثر بشكل طبيعي (بروتين C ، بروتين S ، AT III) ، وقد قيس عدم التوازن بمتوسط 50% إلى 20% بمقياس التعرض لخطر التخثر. وهذا أدى إلى اقتراح العلاج بالهيبارين بجرعة 150UI/kg/day . وضع هذا العلاج بدا في الإنعاش بعد القيام بالفحوص اللازمة وتم إيقافه يوم 2004/11/5 بعد حدوث نزيف هضمي ، ثم أعيد وضعه يوم 2004/11/8 (بعد العارض القلبي (انظر تقرير مرفق) ثم تم إيقافه مرة أخرى بعد حدوث عارض عصبي يوم 2004/11/9 (تقرير مرفق)

- بسبب غياب ارتفاع الحرارة وعدم ارتفاع الدهون الثلاثية وغياب متلازمة التهاب مخبرية ووجود فيبرتين في المستوى الطبيعي يوم 2004/11/4 ، فإن تشخيص متلازمة فرط نشاط الخلايا البالعة لم يؤخذ بالحسبان ، والعلاج بالكورتيزون الذي اخذ في قسم أمراض الدم لم يتم تجديده .

- بسبب غياب فقر دم كبير بالرغم من وجود علامات مخبرية على تحلل الدم (هيتباجلوبين اقل من 0.3 لكن LDH مرتفع بشكل متوسط ) ، وغياب فشل كلوي حاد عند دخول الإنعاش، وغياب الخلايا الانفلاقية أكثر من 0.5% عند هذا المريض، وبالرغم من وجود عوارض هضمية حادة عند بدء الإقامة في المستشفى وتكسر الصفائح الدموية رغم كل ما سبق فإن تشخيص مرض تخثر الأوعية الدقيقة لم يؤخذ بالحسبان.

- كان يوجد احتمال وجود ورم ليفاوي داخل الأوعية وهذا الاحتمال دفع لعمل خزعة عظمية ونخاعية ثانية وكنت النتائج مطابقة للخزعة الأولى مع خاصية غياب ورم حبيبي أو خلايا ضخمة . لم يجري عمل خزعة للكبد (تقارير أخرى).
- إعطاء جرعة Solumedrol بمقدار 1g /day لمدة 3 أيام واخذ هذا القرار في الاجتماع المتعدد التخصصات يوم الأحد 2004/11/5 من أجل محاولة "كسر" تفاعل الخلايا البالغة داخل النخاع الذي يدخل في التخثر المنتشر داخل الأوعية هذا من جهة، ومن جهة أخرى من أجل علاج أية أمراض مناعية أو التهاب بالأوعية ، عند قياس المكملات المناعية في قسم أمراض الدم وجد انخفاض في C3 وC4. الاستجابة للعلاج بالكورتزون انتظرت 72 ساعة من آخر جرعة.
- نوقش عملية تغيير البلازما خلال الاجتماع المتعدد التخصصات، ولم يؤخذ بها بسبب وجود مخاطر أهمها: ضعف احتمالية الإصابة بالتخثر داخل الأوعية الدقيقة ، الخوف من زيادة مخاطر تنشيط التخثر، زيادة استهلاك الصفائح بسبب الحاجة إلى وضع قسطرة من الحجم الكبير بسبب غياب أوعية وريدية طرفية كافية.

#### ■ التطور على المستوى العصبي:

- تم طرح الفرضيات المرضية التالية :

مرض وييل: العلاج بالمضادات الحيوية خاصة Bactrim تم أخذه بانتظار خروج نتائج الفحوصات (أخذت عينات من الدم والسائل الشوكي والخزعة من الأثني عشر وتم عمل فحص أنسجة مرضية على الخزعة) وبسبب سلبية كل الفحوصات تم إيقاف المضاد الحيوي يوم 2004/11/5

الالتهاب الدماغى بيكرستف: (التهاب دماغى متعدد مع وجود مرض فى الجذور العصبية ميلرفيشر) . الأسباب التالية دعمت هذه الفرضية: الحالة السريرية ، عدم توافق بين فحص البروتينات وفحص الخلايا فى السائل الشوكى والذى أكد بعد الخزعة الظهرية الثانية ثم تخطيط العضلات الكهربائى. البحث عن مضادات الأجسام Anti-GM1 و Anti-GQ1b تم طلبها (وجاء البحث سلبيا يوم 2004/11/8). وبعد طرح هذه الفرضية، قرر الطاقم المتعدد التخصصات يوم 2004/11/5 بدء العلاج بجلوبيينات المناعة ( Tegeline ) بالرغم من تعارض هذا العلاج مع زيادة الحالة العصبية عند أخذه أول مرة (45g كل المجموع). بدأ العلاج بجرعة 0.4g/kg/day ولمدة 5 أيام ابتداءً من يوم 2004/11/5 ومنتظر رؤية نتائج علاجية بعد سبعة أيام من آخر جرعة. ومع ذلك تم إيقاف هذا العلاج يوم 2004/11/7 بسبب حدوث فشل كلوي حاد (تقارير أخرى).

- التطور العصبى السريرى أظهر تحسن بداية منذ يوم 2004/11/7، مع وجود زيادة فى نشاط المريض عند العناية به وعند الألم، مع ظهور ردة فعل انعكاسية فى العضلة الثنائية

يمينا وهذا كان غائبا يوم الدخول إلى الإنعاش، ولكن هذا التحسن لا يعني العودة للوعي بأي حال .

■ أخذت صورة رنين مغناطيسي ثالثة للدماغ يوم 2004/11/8 من اجل البحث عن سبب استمرار الغيبوبة. وأظهرت وجود إشارة غير طبيعية بكلا الجانبين من المنطقة الجذعية والمهادية بدون حدوث أي توهجات بعد الحقن بالأدوية الخاصة . ومع ذلك فان هذه المعطيات الصورية الجديدة لا تعطي سببا واضحا للغيبوبة.

■ يوم 2004/11/9 كان الفحص العصبي في الساعة الرابعة صباحا مشجعا (نشاط كبير عند العناية بالمريض وفتح المريض عينيه عند شعوره بالألم أو سماعه للمحيطين به )، في الخامسة صباحا كان المريض غير نشيط وغير متفاعل مع وجود ظاهرة عدم تساوي حدقتي العينين . اجري تصوير طبقي للرأس بوجه استعجالي واطهر وجود نزيف داخل المخيخ من الجهة اليمنى، وأصاب النزيف أيضا جذع الدماغ والمهاد، ووجدت تشعبات نزفية داخل الغرف البطينية وفي قشرة الدماغ، واختفت الأخاديد السفلية. وطلب رأي أخصائي جراحة الأعصاب الأستاذ بيرنو (رئيس قسم جراحة الأعصاب في مستشفى بيرسي): بالنظر إلى الحالة السريرية للمريض (توسع حدقتي في الجانبين، غياب رد الفعل العكسي عن ضغط العين، قرنية باهتة ، عدم وجود استجابة للألم)، فإن أي تدخل جراحي هو عديم الفائدة . كل ما يمكن عمله هو عمل تحويلة بطنية خارجية من اجل التخفيف من النزيف . وهذا يمكن ان يزيد مخاطر التجمع الدموي مقابل فائدة طبية بسيطة . اجري فحص بالأموح فوق الصوتية الملونة للدماغ ولم يظهر غياب الدورة الدموية الدماغية. اجري تخطيط كهربائي للدماغ (د.دينس) واطهر منحنى مسطح جدا وبشدة متوسطة بالميكروفولت ، واطهر كهربائية مترابطة جدا بصورة أمواج ثيتا وألفا في المنطقة الصدغية اليمنى بشدة قليلة جدا اقل من 2 ميكروفولت . أعلنت حرم المريض بخطورة حالته واخبر كذلك الأطباء الخاصين للمريض يوم 2004/11/9 في الساعة 8:15 من قبل الأستاذ بيريز ، الأستاذ. باتس ، و د. أوري.

### ■ التطور على مستوى وظائف الكلى

ظهر فشل كلوي حاد عند المريض يوم 2004/11/6 مع وجود فحص كراتيين 110 ، يوريا 11 ، هذا الفشل الكلوي كان مع التبول شبه العادي بفعل دواء Lasilix ، والذي كان يعطى بجرعات معدلة حسب نسبة التبول . وضعت فرضية احتمال ان يكون استعمال جلوبينتات المناعة هي ما أدى إلى الفشل الكلوي ولذلك تم إيقافها . ولم يتزامن هذا الفشل الكلوي مع ارتفاع في الخلايا الانفلاقية (1000/1 يوم 2004/11/5 و 1000/1 يوم 2004/11/7) وكذلك نسبة LDH كانت 763UI/L يوم 2004/11/6 . تم إيقاف دواء التبول يوم 204/11/10 نظرا لوجود تبول اعتيادي بكمية أكثر من 1000ml/day . والكرياتين بقي ثابت عند حد 378umol/l يومي 9 و 2004/11/10.

## ■ التطور على المستوى الديناميكي للدورة الدموية

- نظرا لوجود زيادة بالوزن قدرت بالمهمة منذ دخوله للمشفى، ووجود وذمة منتشرة منذ دخوله للإنعاش وأيضا حالة استسقاء حسي رئوي واستسقاء داخل البطن وضح بصورة الأشعة المقطعية، لكل ذلك اخذ المريض جرعات صغيرة من الأدوية المدرة للبول من اجل تصحيح معدلات الماء والأملاح.

- بقي المريض مستقرا على مستوى الدورة الدموية حتى يوم 2004/11/8، حيث ظهرت مشاكل في تخطيط القلب، (زيادة نبض، تغير في محور QRS، كتلة يمني غير مكتملة، مشاكل في إعادة شحن الجدار الخارجي للقلب)، وارتفاع في مستوى تروبينين وصل حتى 1.33، هذان التغيران حسب الدكتور بلوتون، رئيس قسم أمراض القلب، احتاجا العلاج بمثبطات بيتا حيث كانت الفرضية تقوم على ان هناك مرض قلبي مخفي بسبب طول فترة العلاج بعقار Avlocardyl (علاجه الاساسي). هذا بالإضافة إلى ارتفاع نبض القلب مادام ضغط الدم يسمح بذلك. وأيضا بدواء tenormine بجرعة 2.5mg بالحقن المباشر داخل الوريد مرتين يوميا ابتداء من يوم 2004/11/8 بعد القيام بإجراء تصوير بالأموح فوق الصوتية عبر الصدر قام به د. ريجلو. وظهر عدم وجود فشل بطيني أيسر وقوة الدفع من البطين الأيسر قدرت ب 68% بدون وجود عيوب مقطعية، اخذ القرار بوجود احتشاء في عضلة القلب من المستوى الأول وسكتة شريانية من نفس المستوى.

بنفس الوقت وجد تمدد في البطين الأيمن وارتفاع الضغط الرئوي الذي قدر بحوالي 75mm Hg.

تجمع الصفات الكهربائية وصور التصوير بالأموح الفوق صوتية أكد الاتجاه إلى وجود ضرر رئوي حاد من الممكن أن يكون اصل هذا الضرر هو التنفس الصناعي المطول ( $PEP < 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ ، ضغط التفريغ متدني)، وأيضا من الممكن أن يكون بسبب وجود انصمام أو انسداد في الشريان الرئوي ناتج عن حالة التخثر المنتشر داخل الأوعية، وأيضا وجود فحوص تخثر تشير إلى عجز في مثبطات التخثر. لم يُجرى للمريض تصوير مقطعي حلزوني للرئة مع حقن أدوية مظلة من اجل تأكيد التشخيص وذلك بسبب وجود فشل كلوي يعارض هذا الفحص.

## ■ التطور على مستوى الأمراض المعدية

خلال مدة إقامته في الإنعاش، لم ترتفع درجة حرارة المريض إلى أكثر من 37.8°. فحص CRP لم يرتفع أبدا فوق مستوى 12mg /L. كل الفحوصات التي أجريت للأمراض المعدية جاءت سلبية. لم تأت أي زراعة بما فيها المعزولة والصعبة بنتيجة ايجابية. البحث عن

الجراثيم المقاومة كان سلبيًا. لم يأت أي فحص مصلي أو PCR للجراثيم أو الفيروسات أو الفطريات أو الطفيليات موجبا. البحث عن الجرثومة المتفطرة بالفحص المباشر وبطريقة GENPROBE جاء سلبيًا ، والزراعة ما زالت بدون نتيجة . بدأ العلاج يوم 2004/11/8 بدواء Clamoxyl لوجود اشتباه التهاب سحايا غير معتاد بجرثومة اللستيريا.

#### ■ التطور على مستوى الجهاز التنفسي

كانت نسبة الأوكسجين صحيحة طول مدة الإقامة  $PaO_2/fiO_2 > 300$   $FiO_2 < 0.5$  طوال مدة الإقامة في الإنعاش. أظهرت صور الأشعة الصدرية وجود تراجع مع ظهور عتامة سنجية منتشرة ، يمكن أن يعود سبب تكونها إلى حدوث عبء إضافي بسبب حدوث فشل كلوي وزيادة الوزن . وبسبب ذلك جرى غسيل للقصبات والشعيرات من أجل البحث عن مرض رئوي نابع من المستشفيات وجرى عمله يوم 2004/11/8. وظهر وجود بعض الخلايا الحبيبية المصابة وبعض الجراثيم المكورة والمتجمعة في مجموعات شخصت على أنها الجرثومة العنقودية الجلدية الحساسة لدواء Oxacilline ولكنها لم تعالج . البحث عن الجرثومة الفيلقية الرئوية جاء سلبيًا.

#### ■ التطور على مستوى الجهاز الهضمي والكبد

- الركود الصفراوي الناتج عن البيليروبين المتقارن زاد خلال فترة الإقامة بدون وجود زيادة خطيرة في الفحوصات الكبدية ( GOT ,GGT,PAL ،GPT=88UI ) ، كانت طبيعية طول فترة الإقامة). من أجل تشخيص الأسباب وراء الركود الصفراوي، تم اخذ قرار بعمل خزعة كبدية عبر الوريد الوداجي وذلك بتاريخ 2004/11/6 ، على أن يقرر تاريخ عملها فيما بعد الرغم من وجود خطر نزيف . وكانت هذه الخزعة تهدف إلى معرفة ما إذا كان هناك ورم ليفاوي داخل الأوعية أو أية أسباب أخرى تؤدي إلى الانحباس الصفراوي وسبب تنشيط خلايا البلعمة . أقتراح إجراء هذه الخزعة على العائلة بتاريخ 2004/11/7 للحصول على موافقتهم ولكنهم رفضوا .

- تعرض المريض إلى حالة نزيف هضمي علوي وسفلي وانخفاض في خضاب الدم حيث وصل 8.4 يوم 2004/11/4 ، مما أدى إلى الحاجة إلى نقل وحدتي دم وإيقاف العلاج بالهيبارين وادى ذلك الى إيقاف النزيف الشرجي . تم إجراء فحص منظار جديد يوم 2004/11/5 صباحا ، ووجد بقايا دموية حمراء اللون في الجزء الثاني من الاثني عشر ، وإصابتيين دائريتين بقطر 5 مم ذات حواف حمراء تغوص في المنطقة الأخيرة من الجزء الثاني من الاثني عشر، مع وجود جرح نازف تحت الإصابة الأكثر عمقا . جرى حقن 6ml من الادرنالين 1000/1 على حواف الإصابة وأدى ذلك إلى إيقاف النزيف . تظهر هذه الإصابات وكأنها جروح ما بعد اخذ الخزعات . لا يوجد دم بالأساس بالمعدة ، وكانت آثار الخزعات الأخرى المعدية غير نازفة وواضحة بعد إيقاف النزيف. لم يتعرض المريض لنزيف آخر طوال مدة إقامته.

- جرى إخضاع المريض لتغذية فموية بمستحلب Normoreal حسب قياس معتمد ودقيق لبقايا الطعام في المعدة على أن لا تتجاوز الجرعة اليومية 500ml. وأيضا خضع المريض لتغذية وريرية بمحلول Kabiven 1600 kal/يوم، ووضع هذا العلاج بسبب المشاكل الهضمية للمريض قبل إقامته بالمستشفى ولوجود مشاكل جلدية في مؤخرة القفا وأيضا مؤخرة الرأس .

- لا يوجد أي مشاكل في البنكرياس سواء مخبرية أو إشعاعية.

### ■ على مستوى فحوصات السموم

- في مستشفى بيرسي الفحص بالدم للمواد التالية كان سلبيا :-

Barbituric, benzodiazepines , Antidepressesurs , salicycle ,  
Paracetamol, lithium.

كانت الفحوص بالبول سلبية لكل ما سبق بالإضافة الى :-

Opiace ,Cannabis , cocaine, amphetamine, metamphetamine,  
methylene, methadone,

- في معهد علوم الجريمة التابع للشرطة الوطنية جرى فحص عينات دم وبول وبراز وسائل شوكي . وأشارت نتائج Xenobiotic إلى وجود مختلف أنواع الأدوية التي يتلقاها المريض ( ciprofloxacin ,propranolol ,metoclopramide, lidocaine, (amantadine) بالنسبة للمعادن لم يتم إيجادها في العينات التي فحصت(الفروق مع العينة الطبيعية). نتائج هذه الفحوصات تم تمريرها إلى حرم المريض.

- في مختبر مراقبة السمية الشعاعية التابع لقسم الحماية من الأشعة التابع للجيش ، جرى بحث عن مواد ملوثة بالأشعة وجاءت نتيجة الفحص سلبية وتوجد هذه المواد في فهرس ملحق.

- الاجتماعات متعددة الاختصاصات ومختلف الفحوصات التي تمت لم تعتمد مسؤولية التسمم لتفسير حالة المريض.

### ■ التطور الأخير

توفي المريض يوم 2004/11/11 في الساعة 3:30 بسبب حدوث إزاحة وضغط للدماغ ناتج عن حدوث نزيف دماغي سببه نزيف في الاوعية الدموية الدماغية

## الملخص :

في اليوم 13 من إدخاله إلى المستشفى العسكري ببيرسي وفي اليوم الثامن من إقامته في قسم الإنعاش، توفي السيد ياسر عرفات بسبب نزيف دماغي حاد. وهذا النزيف تعقد بسبب وجود عوارض أخرى :

- متلازمة هضمية حدثت قبل 30 يوم سببت التهاب المعدة والأمعاء.
- متلازمة دموية جمعت بين التخثر الخطير المنتشر داخل الأوعية الدموية وبلعمة خلايا الدم داخل النخاع بدون حدوث تنشيط للخلايا البالعة بشكل عادي.
- يرقان بسبب الركود الصفراوي .
- متلازمة عصبية مع حالة من الذهول العصبي تطورت إلى غيبوبة .

المشاورات التي أجراها عدد كبير من الخبراء من مختلف التخصصات ونتائج الفحوصات التي تم إجراؤها لا تسمح بتحديد رابط يفسر هذه المتلازمات في إطار علم تفسير الأمراض Nosology.

## توقيع

د. رئيس القسم ب . باتس  
أستاذ مشارك في مستشفى فال دوغراس  
رئيس قسم التخدير والإنعاش  
عناوين وأرقام هواتف

الجمهورية الفرنسية  
وزارة الدفاع

كلامار 2004/11/14

مستشفى الخدمات العسكرية بيرسي  
قسم أمراض الدم

ملخص الإقامة بالمستشفى

ولد في 1929/8/4

خرج منه في 2004/11/3

تخص السيد ياسر عرفات

دخل قسم أمراض الدم في 2004/10/29

الأطباء المسؤولين :- الأستاذ دو ريفل، د. فاغو

دواعي الإقامة بالمستشفى

البحث في أسباب انخفاض في صفائح الدم في إطار تراجع في الحالة العامة ومشاكل في الجهاز الهضمي تطورت منذ أسبوعين.

التاريخ التشخيصي والعائلي

- تجمع دموي تحت الجافية مزمن في عام 1990 عولج جراحيا بعد ستة اشهر من حادث طائرة .
- البهاق.
- رجة أساسية تعالج ب Avlocardyl 160 LP منذ عشرة سنوات مستقرة حاليا.
- التهاب معدة بالبكتيريا الحلزونية في شهر تشرين الأول 2003
- حالات سرطان القولون عند أخ وأخت.

العادات

متزوج ، أب لطفلة عمرها تسع سنوات يعيش بانعزال منذ ثلاث سنوات دون تأثير ذلك على نظامه الغذائي ، ولا يتعرض للشمس منذ ذلك التاريخ.  
لا يدخن ولا يشرب الكحول.

الحالة العامة المستقرة في الأشهر الأخيرة مكنته من المحافظة على نشاطات يومية طبيعية ومستقرة.

## تاريخ المرض

المعلومات الواردة مستقاة من طبيبه الخاص د. دقة والأستاذ هنتاتي، أخصائي الأعصاب في معهد الأعصاب في كلية الطب بتونس ومن الوسط العائلي المحيط به . جزء من النتائج المخبرية أخذت من عينات في المستشفى الجامعي في تونس.

الأعراض الأساسية بدأت بتاريخ 12 تشرين الأول (اليوم صفر) بعد أربع ساعات من تناوله وجبة المساء، بإحساس بعدم الراحة وغيثيان وقيء ومغص بدون حرارة . الفحص الطبي الذي قام به طبيبه الخاص كان طبيعياً . الأعراض الهضمية اكتملت بحالة إسهال مائي، بدون دم أو مخاط، مع الرغبة المتكررة، ضمن حالة من تراجع الحالة الصحية العامة وإرهاق متصاعد مع فقدان شهية وفقدان وزن بمقدار ثلاثة كيلوجرامات في أسبوعين دائماً الأعراض بدون ارتفاع في الحرارة .

فحص مكونات الدم يوم 13 تشرين الأول أوضح أن عدد كريات الدم البيضاء كان 12.300 /مم مكعب (75% كريات محببة، 5.5% أحادية الخلية، 19% ليمفاوية ) ، خضاب الدم (الهيموغلوبين) 16.8 ، الصفائح الدموية 177.000/مم مكعب.

الأعراض استمرت في الأيام اللاحقة ويوم 18 تشرين الأول (اليوم +6) لوحظ انخفاض الصفائح الدموية إلى 72.000/مم مكعب دون تغير في باقي المكونات للدم باستثناء الهيموغلوبين كان 18 (تركز الدم ؟). فحص الكبد وجد انحلال خلوي منفصل بدون ركود صفراوي. التنظير المعوي أظهر وجود التهاب معدة غير محدد، أخذت عينة ولم تأتي النتائج من مخبر الأنسجة المرضية في تونس . فحص الأمواج فوق صوتية والحوض كان طبيعياً ، لوحظ وجود حصوة في المرارة بدون تضيق في المجاري الكبدية الداخلية والخارجية.

في 20 تشرين أول (اليوم +8) لوحظ خطورة في انخفاض الصفائح الدموية مع معدل وصل 53.000/مم مكعب وانخفاض الخلايا المحببة إلى 920 / مم مكعب صحح ثانويًا بارتفاع الكريات البيضاء (10.000-15.000) (الخلايا المحببة أثبتت وجود خلايا شبكية بنسبة منخفضة وخلايا انفلاقية أقل من 0.5% (أنواع خلايا دم حمراء).

فحص نخاع اجري بتاريخ 10/25 (اليوم +13) وقرء في تونس وأعطى نتيجة بوجود نخاع ذو غنى طبيعي مع وجود خلل في النسيج النخاعي متوسط الشدة وخلايا كبير النواة (تلف نخاعي؟) وعدد متزايد من الخلايا البالعة تعطي الصورة بوجود بلعمة الخلايا الحمراء.

فحص الأمراض المعدية (زراعة الدم، زراعة البول، زراعة البراز) جاء سلبيا وفحص المناعة الذاتية كان طبيعى (طبقا لنتائج كلية الطب في تونس).

في 26 تشرين أول (اليوم +14) عدد الصفائح انخفض إلى 46.000 / مم مكعب. الفرضية بوجود انخفاض طرفي في الصفائح الدموية بسبب مناعي أعطت المبرر لنقل جلوبينات المناعة للمريض بجرعة عالية يوم 26 تشرين أول (20 غرام) وفي 27 تشرين أول نقل (25 غرام) وهذان اليومين +14 و +15 .

في اليوم التالي من نقل جلوبينات المناعة، لاحظنا وجود مشاكل في التركيز (اليوم +13) تصاحب معها نعاس وبطؤ في الاستجابة الحركية (اليوم +14). الفحص العصبي المفصل من قبل الأستاذ هنتاتي بقي طبيعيا بدون علامات للعجز أو علامات تموضع عصبي أو متلازمة سحائية.

أوقف نقل جلوبينات المناعة وبدا العلاج بالكورتوزون اعتمد احتمال انخفاض الصفائح المناعي مع وجود بلعمة خلوية في نخاع العظم وأعطى المريض 100 ملغم كل 12 ساعة في يوم 27 تشرين أول اليوم (+15) من دواء methylprednisolone . بالإضافة للعلاج بالكورتوزون أعطى المريض مضادات حيوية من نوع pirofloxacin و cefataxime بصفة احتياطية. ظهر على المريض التحسن من الناحية العصبية في اليوم التالي للعلاج بالكورتوزون .

فحص محتويات الدم يوم 28 تشرين الأول اظهر زيادة خطورة نقص الصفائح لحد 26.000/مم مكعب مما استدعى نقل الصفائح (6 وحدات ) .في اليوم التالي 29 تشرين أول يوم السفر إلى فرنسا كان عدد الصفائح 68.000/مم مكعب.

من المهم الإشارة إلى وجود أعراض هضمية من صفة غثيان وقيء وفقدان الشهية وإسهال وحاجة وهمية للتبرز خلال الأسبوعين، كل هذا بدون وجود ارتفاع حرارة أو علامات التهاب مخبرية استمرت مما استدعى الراحة في الفراش المستمرة

نقل المريض يوم 29 تشرين أول (اليوم +17) إلى فرنسا.

عند الدخول إلى قسم امراض الدم :

الدخول يوم الجمعة 29 تشرين أول الساعة 14:30 (اليوم: صفر)

1. الفحص الطبي

العلامات الحيوية يوم الدخول : الحرارة 36.2 ثم 36.6 بعد بضع ساعات، ضغط الدم 85/135، معدل النبض 65 /الدقيقة. نسبة إشباع الأكسجين بالهواء العادي 100%.

المريض مصاب بحالة إعياء شديدة ، واعي، مع بطؤ شديد في الاستجابة العصبية والحركية دون وجود أعراض ارتباك عصبي حقيقية، وجود درجة معينة من عدم التركيز عند الوصول واختفت بعد عدة ساعات مع حالة استجابة متكيفة، غياب متلازمة سحائية، الفحص العصبي طبيعي، بدون علامات تموضع عصبي. ولا وجود للخلل في الأعصاب الدماغية. الانعكاس العظمي الغضروفي كان غائبا في الأطراف السفلية وضعيفا في الأطراف العلوية (حالة معروفة منذ عدة سنوات وفقا للأستاذ هنتاتي)، الانعكاس القدمي الحسي كان بشكل انثناء، لا يوجد مشاكل في الإحساس السطحي. المشي مع مساعدة كان ممكنا. ويوجد درجة معروفة (تعالج بدواء Avlocardyl ) .فحص قاع العين كان طبيعيا.

فحص الجلد اظهر بقع غير ملونة من البهاق ، وجود تجمعات دموية جلدية خاصة في أماكن وخز الإبر في أوردة الذراعين، بدون وجود نزيف دموي تلقائي في الجلد . لا يوجد علامات تخثر في الأوردة الدموية الكبيرة في الأطراف السفلية ولا يوجد علامات جلدية للسكتات التخثرية.

يوجد إصابات جلدية حمراء قشرية بجانب الفم وحول فتحتي الأنف من نوع الأكزيما. اللسان والفم كان موضع لغطاء ابيض يرجع أن يكون بسبب فطريات بدون إصابات في الغشاء المخاطي .

البطن كان ليناً لكنه كان حساسا عند الفحص بدون علامات الدفاع البطني ، الأصوات الهوائية والمائية كانت موجودة ، لا يوجد تضخم بالكبد. ولا يوجد أوردة ظاهرة ولا يوجد علامات تجمع مائي، لا يوجد تضخم طحال والعقد اللمفاوية كانت سليمة .

كان يوجد انتفاخ مائي متوسط في الأطراف السفلية خاصة في الكاحل بدون علامات فشل قلبي أخرى ، فحص القلب والرئة كان طبيعيا.

البول كان صافيا والمريض تعرض لعدة حالات من التبرز الوهمي وفي بعضها اخرج براز مائي.

## 2. الفحوص المخبرية (الحيوية) (2004/10/29=اليوم صفر)

الصبغات الدموية

كريات الدم البيضاء: 39.000 /م/مكعب، حيث 90% كانت خلايا محببة ، 6% كانت ليمفية (2340 /م/مكعب) ، 4% كانت وحيدة النواة ( 1560 /م/مكعب).

فحص المسحة الدموية بين وجود بعض الخلايا الليمفية النشطة مع وجود نادر لخلايا ميتة بدون خلايا غير ناضجة.

خضاب الدم: 15.6 ، VGM: 98 ، الخلايا الشبكية: 19.311/م/مكعب. الخلايا البالغة طبيعية، والخلايا الإنفلاقية بدون مؤشر 0.2% ،

عدد الصفائح: 54.000 /م/مكعب بعد يوم من نقل 6 وحدات من الصفائح الدموية في مدينة رام الله.

#### فحوصات التخثر

بروثرومبين: 36% ، TCA: 71 ثانية للمتوسط 33 ثانية ، فيبرينوجن: 0.6 g/l. العوامل المعتمدة على فيتامين k كانت كالاتي: عامل V: 49% ، مضاد ترومبين: 17% ، عامل VIII: 237% . PDF < 20 ، D-Denies < 4ug/ml ، المعقدات الذائبة كانت سلبية .

بينت هذه التحاليل وجود انخفاض في الصفائح الدموية مع وجود تخثر منتشر داخل الأوعية الدموية مع احتمالية إضافة مرض كبدي وفشل في إنتاج عوامل التخثر (نقص فيتامين K أو فشل خلوي كبدي مصاحب).

#### الكيمياء الحيوية

صوديوم: 137 ، بوتاسيوم: 3.8 ، ثاني أكسيد الكربون: 25.3 ، كلور: 103  
وظائف الكلى طبيعية (كرياتين: 75 ، اليوريا: 5.3)  
كالسيوم معدل 2.26 ، فوسفور 0.66 ، مغنيسيوم: 0.78  
أنزيمات الكبد =TGO, TGP=62, GGT=99 (طبيعي > 61)  
PAL=192 (طبيعي > 129) ، بيلوروبين الكلي =76 (طبيعي > 17) بيلوروبين الحر =41  
والمرتبط 35 (الطبيعي > 5) ، LDH=679 (الطبيعي > 440) ، هيبتا غلوبين > 0.30 ،  
فيريتين 1110 (الطبيعي > 464) ، دهون ثلاثية 0.42 (الطبيعي < 0.6)

امياز 46 (الطبيعي > 100) ، ليباز 33 (الطبيعي > 60) ، انخفاض في البروتينات وصل الى 51.2 جرام/لتر منها البومين: 24.5

الفحص الكهربائي للبروتينات بين ارتفاع النسائل المتعدد من Ig مع وجود كتلة بيتا-جاما (نتائج عن إعطاءه Ig في الوريد) ووجود Ig وحيدة النسيلة بنسبة ضعيفة جدا من نوع IgG لامبدا وبالتثبيث المناعي. وجد B2 مايكروغلوبين: 1.3 طبيعي .

CRP: 8.4 (الطبيعي >4)  
فيتامين B12 <1000 (الطبيعي 239-931)  
حمض الفوليك = 5.8 (الطبيعي 2.76-20)  
بروكالسيتونين >0.5  
T4: 21.9 ، T3= 6.82 ، TSH= 0.32  
الكورتوزول في الثامنة صباحا = 394 (الطبيعي 123-626)  
وفي الثامنة مساء : 512 (الطبيعي 46-389).

#### تحاليل الأمراض المعدية

أخذت مختلف العينات من أجل فحوص الأمراض المعدية عند الوصول واشتملت على زراعة دم ، زراعة بول ، زراعة براز ، فحص الفطريات. فحص الفيروسات في البراز ، البحث عن بكتيريا السل . فحوص المصول ، الفحص بتقنية PCR .

#### فحص البراز

براز إسهالي بالفحص المجهرى تبين عدم وجود سوى عدد قليل من كريات الدم الحمراء وكمية نادرة من كريات الدم البيضاء. أنواع الجراثيم كانت مختلفة الفحص المباشر ووجد عدد كبير من الخمائر الخيطية.

يوجد بزراعة البراز عدد كبير من الكانديدا البيكان وفحص باقي الجراثيم كان سلبيا ( salmonella , shigella , campylobacter , yersinia , clostridium difficile )

وفحص السموم والجراثيم صعبة الزراعة كان سلبيا.

#### فحص النخاع

نخاع ذو غنى طبيعي وعدد الخلايا يصنف 3-5/4  
ظهور جيد لكل أنواع الخلايا النخاعية  
وجود 40 خلية كبيرة النواة في المسحة الواحدة وتصنيع الصفائح يظهر بشكل طبيعي  
تصنيع الخلايا المحببة موجود ويوجد زيادة في العدد  
تصنيع الخلايا الحمراء منخفض بشكل طبيعي

وجود خلايا بلعمة (1%) ذات نشاط بالغ واضح  
لا يوجد خلايا غير ناضجة أو ليمفية أو غير دموية  
لا يوجد خلايا فطرية

الفحص للأنواع المناعية للنخاع

غياب المواد التي تؤثر على وجود اجتياح من الخلايا الليمفية B و T

فحص المناعة الدموي

فحص كومبس موجب IgG++ بدون مكملات مناعية

الصبغات السرطانية

ACE , PSA , AFP , CA19.9 سلبية ( ACE مرتفع بشكل متوسط )

فحص الأشعة المقطعي للجمجمة والصدر والبطن والحوض

الرأس: لا يوجد علامات سكتة أو نزيف دماغي

الصدر: لا ملاحظات معينة

البطن: سماكة في جدار الفأر البوابي والاثني عشر مع وجود ظاهرة انسلاخ خاطئ للغشاء المخاطي الذي توهج بعد الحقن جانب يُظهر إصابة تعفننية أو التهابية ولكن بدون إشارة إلى احتمالية مرض سرطاني ونفس التشخيص ظهر في الغشاء المخاطي للقولون.

لا يوجد أي إصابة في الكبد والبنكرياس والطحال والكليتين ولا يوجد تضخم في العقد الليمفية.

الفحص بالرنين المغناطيسي للدماغ

فحص طبيعى في حدود الصور المأخوذة والمغبشة نتيجة لحركة المريض والصورة لا تعطي انطباع بإصابة نزفية أو تجلط على علاقة بالتخثر المنتشر بالأوعية الدموية .

فحص القلب بالأموح فوق الصوتية

كان الفحص طبيعيا

ملخص

مريض عمرة 75 سنة بدون تاريخ طبي واضح، يظهر تراجع في الحالة العامة مع أعراض هضمية من نوع التهاب المعدة والأمعاء مع إسهال غير نزفي، بدأت الأعراض بشكل مفاجئ وقبل أسبوعين من وصوله للقسم .

أول الأعراض التي جرت تعطي تشخيص عن متلازمة تجمع :

- التهاب الأمعاء شُخص بالتصوير الطبقي مع سماكة في الغشاء المخاطي لكل الأنبوب الهضمي بدون علامات لمرض سرطاني مصاحب لتشخيص مخبري لمرض معوي نضحي.
- تخثر منتشر داخل الأوعية الدموية حاد والذي أشار إلى احتمال مرض سرطاني أو تعفني
- وجود بلعمة للخلايا الحمراء في نخاع العظم بدون إشارات إلى متلازمة تنشيط الخلايا البالغة بشكل عام (عدم ارتفاع الحرارة، عدم تضخم الكبد والطحال، عدم وجود علامات مخبرية للالتهاب، فيريتين مرتفعة بنسبة متوسطة، عدم ارتفاع الدهون الثلاثية).

الفرضية الأساسية تركزت على وجود أعراض هضمية أساسية سريرية بدأت فجأة مشخصة مقطعيًا بالإضافة إلى تخثر منستر داخل الأوعية مما وضع فرضية مرض تعفني هضمي مع انعكاس مرضي في التخثر الدموي لكن غياب الحرارة والإسهال الدموي ووجود كريات دم بيضاء في البراز قلل وجود فرضية جرثومة ذات خواص نزفية في الجهاز الهضمي .

بلعمة الخلايا في النخاع أخذت منحني أن تكون انعكاسية عند وجود مرض تعفني أساسي بدون وجود تنشيط كلي للخلايا البالغة .

الفحوص المخبرية الكيميائية بينت تحلل الخلايا بدون فقر دم أو ارتفاع كريات الدم البيضاء عند دخول المستشفى ( LDH و البليزوبين كانا مرتفعين ، والهيبتاجلوبين منخفض) . لا يوجد خلايا انفلاقية تدعم نظرية تحلل الخلايا الميكانيكي . وفحص كومبس كان موجبًا مع IgG بدون مكملات . LDH انخفض خلال فترة الإقامة .

مرض تخثر الشعيرات لم يأخذ بالحسبان جراء هذا النقص في الصفائح الدموية لأسباب عدة :- خلايا انفلاقية طبيعية ، لا فقر دم ، لا فشل كلوي ، لا ارتفاع لضغط الدم ، ولا وجود لحرارة . لذلك فإن التخثر المنتشر في الأوعية الدموية غير طبيعي وغير عادي مع مرض تخثر الشعيرات الدموية .

لا يوجد احتمال لمرض سرطاني يفسر التخثر في الأوعية بسبب غياب مرض دموي نخاعي أو ليمفاوي يدعم نظرية الليمفوما (ورم دموي ليمفاوي)، غياب الصفة السرطانية من التصوير الطبقي لكامل الجسم ، غياب خلايا سرطانية في فحص النخاع (أثبت وتبين فيما بعد من فحص

النخاع)، الصبغات السرطانية طبيعية. الورم اللمفاوي الهضمي كان احتمالية ضعيفة نتيجة انتفاء التشخيص الطبقي ورفض الفحص المنظاري.

مرض مناعي عام كان احتمالية ضعيفة من خلال هذه الأعراض. وجاءت الفحوص المناعية طبيعية حسب مختبرات كلية الطب بتونس. وأكدت هذه الفحوص اختلاف هبوط في الكمالات المناعية من فئة C3, C4.

في جانب آخر حالة التخثر الحادة التي وصل لها المريض منعت عمل بعض الفحوص من اجل التشخيص مثل :

- الخزعة الظهريّة،
- خزعة هضمية

لذلك سوف يتم مناقشة عمل هذه الفحوصات فيما بعد مرور الحالة الحادة من المرض وتبعاً لتطور الحالة واستجابتها لعلاج التخثر.

وضع هذا الملخص الأساسي ونوقش خلال اجتماعين منفصلين جمع :-

- الأستاذ دو رفيفيل، د. فاغوث، د. سولو من قسم أمراض الدم مستشفى بيرسي
- د. هارفي، د. فواسود من قسم المختبرات السريرية مستشفى بيرسي
- الأستاذ جان بوركين قسم الأشعة، مستشفى بيرسي
- الأستاذ الجبيري، قسم الطب الباطني، مستشفى فال دوغراس
- د. بويير نيومان مختبر التخثر، مستشفى أنطوان بكليير

#### السلوك العلاجي الأساسي

بانتظار وصول نتائج العينات للأمراض المعدية وضع علاج بتاريخ 2004/10/29 جمع بين :

1. أماهة (اعادة تروية) مع مواد معدنية وفيتامينات وعناصر مغذية عن طريق وريد جانبي ثم بعد ذلك تم وضع قسطرة فخذية بتاريخ 2004/10/30.

2. مضادات حيوية عامة ضد الجراثيم الداخلية واللاهوائية من نوع :-  
Ciprofloxacin (400mg\*2) Piperacilline/tazobactam (4g\*3)

3. علاج عام للتخثر في الاوعية الدموية وجمع :

- علاج بمانع التخثر (heparin) بجرعة بسيطة (100 UI/Kg) من اجل عدم كسر توازن عوامل ما قبل التخثر / مثبطات التخثر.

- نقل الصفائح الدموية إذا انخفض المعدل عن 20.000.

- نقل بلازما طازجة إذا انخفض معدل فيبرينوجن عن 0.8 g/l

4. علاج بالكورتيزون بجرعة 1mg/kg أدخل بتاريخ 30 تشرين الاول (اليوم +1) ثم بجرعة 0.5mg/kg نتيجة الأسباب التالية: سلبية فحوص الأمراض المعدية ، حالة نعاس وضع فرضية اعتلال دماغي ايضي مشابهه للحالة الأصلية في رام الله (اليوم+17) ، مع استجابة جيدة للكورتيزون مع ظاهرة نشاط خلايا بلعمية وبلعمة خلوية نخاعية.

علاجات مساندة للعلاج بالكورتيزون ابتداء من ذلك التاريخ ضمت: Fluconazole (فطريات فموية بفطر الكانديدا الموجود أيضا بالبراز)، Acyclovir (بلعمة خلوية نخاعية بانتظار فحوص فيروسات). زيادة خطورة الركود الصفراوي (ارتفاع اليلبروبين) وجد عند الدخول فطر موجود عند العلاج بعد 48 ساعة.

### التطور في الحالة الصحية من يوم 2004/10/29 إلى يوم 2004/11/3

1- تمت عملية الإماهة وإعادة التروية والمضادات الحيوية والكورتيزون ، تحسنت الحالة الصحية للمريض على الشكل التالي :

- تحسن العوارض الهضمية في 48 إلى 72 ساعة ، انخفاض الأم البطن ، تباعد أوقات التبرز والذي أصبح أكثر صلابة وتباعدت الحاجات الوهمية للتبرز ، اختفاء القيء والغثيان واستعادة خفيفة للغذاء الفموي .

- تحسن الحالة العصبية واستعادة جزء من النشاط : كالمشي داخل الغرفة، الجلوس على المقعد، والاتصال مع المحيطين به .

2- عينات الأمراض المعدية جاءت سلبية مع غياب ارتفاع الحرارة وغياب متلازمة الالتهاب المخبري .

3- بقي التخثر المنتشر داخل الأوعية ثابتا بدون زيادة في الخطورة أو تحسن تلقائي. لا يوجد نزف جلدي تلقائي ، لا يوجد علامات سريرية على وجود تعقيدات تخثرية .

4- فحوص الدم بقيت ثابتة مع استمرار ارتفاع كريات الدم البيضاء وهبوط CRP ولا يوجد عزل لأي جراثيم (ممكن بسبب تعاطي الكورتيزون رغم وجوده قبل البدء باخذه). عدد الصفائح بعد عملية النقل كان كافيا. لاحظنا إنخفاض تدريجي في خضاب الدم بدون وجود

علامات على تحلل الدم مع انخفاض LDH وغياب خلايا إنفلاقية ( عملية نقل دم متكررة ،  
تميع دم ، ..... )

5- علامات الاضطراب الكبدى الذى كان منذ الدخول للمشفى زاد خطورة مع ارتفاع البيليروبين  
خاصة النوع المقترن وكان 76 يوم 2004 /10/29 ليصبح 218 يوم 2004/11/2 . ثبات  
PAL- TGP-TGO الى حدود طبيعية وانخفض معدل LDH وفيرتين الى معدلات قريبة  
من الطبيعية خلال أيام. ولوحظ انه بنفس الوقت ارتفع معدل الامونيا (80-200، طبيعى  
>50).

6- الحالة العصبية بدأت بالتراجع ابتداء من يوم 2004 /11/2 (اليوم+5) مع إعادة ظهور  
النعاس تطور لمتلازمة خرف ليلة 2 على 2004/11/3. الفحص العصبى لم يظهر أية  
علامات غير طبيعية وهذا أعطى انطباع بكون العلامات مؤقتة ، اجري تصوير طبقي جديد  
للدماغ وكان طبيعيا .

7- يوم 2004/11/3 حالة الذهول تزايدت دون أية تفسيرات اىضية والفحص الطبى الذى قام به  
الدكتور برتس \_ طبيب أعصاب \_ اظهر ما يلى:

- غيبوبة مع استجابة وحيدة على الإثارة المؤلمة مع حركة في الأطراف السفلية وتكشير.  
وجود تفاوت بالحدقتين (انقباض يسارا وحالة متوسطة يمينا ) ، شك بإصابة العصب  
السادس يسارا، حركة بندولية للعينين . لا وجود لحركة تلقائية في الأطراف العلوية ،  
فرط التوتر المنعكس في الأطراف العلوية . حركة تلقائية في الأطراف السفلية ، علامة  
بينسكي في الطرفين ، عدم وجود انعكاس عظمى غضروفي في الأطراف الأربعة.

- EEG (فحص كهرباء الدماغ أو تخطيط الدماغ) عمل واطهر بطئ منتشر في النشاط  
الدماغى ووجود أمواج بطيئة بدون علامات تموضع .

الفرضية التشخيصية للتطور نحو الغيبوبة كانت :-

- اىضية (السبب!؟)

- مرض معدى

- سبب وعائى نزفى أو تخثرى (تخثر وعائى منسثر)

المريض نقل إلى قسم الإنعاش الطبى (أستاذ باتس ،أستاذ بيريز) من اجل القيام باللازم لغيبوبة  
وعمل الفحوص اللازمة.

**الخلاصة:**

مريض عمره 75 سنة ادخل المستشفى من اجل مشاكل في الجهاز الهضمي ذات طبيعة مرضية معدية ، تطورت منذ أسبوعين وتراقت مع تخثر منتشر داخل الأوعية الدموية حاد، بدون سبب مرضي معدي محدد وقت نقله إلى الإنعاش الطبي، مصاحب لذلك بلعمة معزولة خلوية دموية في النخاع .

تحسن في الحالة الصحية العامة والهضمية تحت العلاج العام وباستعمال المضادات الحيوية الوريدية .

ظهور خلل كبدي متطور مع ركود صفراوي بدون تحلل خلوي .

مشاكل عصبية متذبذبة من نوع اعتلال دماغي مع تطور نحو حالة الغيبوبة استدعت النقل لقسم الإنعاش الطبي يوم 3 تشرين ثاني 2004 أو في اليوم السادس من دخوله لقسم أمراض الدم .

**حرر في كلامار بتاريخ 2004/11/14**

أستاذ تيري دو ريفل  
رئيس قسم أمراض الدم

Draft



Liberté • Égalité • Fraternité  
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Ministère de la Défense  
et des Anciens Combattants



Clamart, le 19/01/2011

N° 37/DEF/HIA PERCY/SGMC/NB

**HOPITAL D'INSTRUCTION DES ARMEES PERCY**

Secrétariat général du Médecin chef

Le Médecin général Christian PLOTTON  
Médecin chef de l'hôpital d'instruction des armées Percy

à

Monsieur Abdalla BASHIR  
Président du Conseil d'Administration de Jordan Hospital  
Queen Nour Street  
P.O. Box 520248 AMMAM JORDAN

Monsieur le Médecin Chef des Services Hors Classe LENOIR, Chef du Service d'Anesthésie et Réanimation de l'HIA PERCY, m'a transmis votre demande concernant la communication de documents médicaux issus du dossier médical de Monsieur ARAFAT, suite à son hospitalisation dans notre établissement.

Le droit auquel nous sommes soumis pour une telle procédure ne m'autorise pas, dans la forme de votre demande, à y répondre favorablement.

Depuis la communication de ce dossier à l'épouse de Monsieur ARAFAT, il n'y a eu, à ma connaissance, aucune réouverture de celui-ci, qui a fait l'objet d'une procédure d'archivage.

Je vous prie d'agréer, Cher Confrère, l'expression de mes sentiments distingués.



Ministère de la Défense



HOPITAL D'INSTRUCTION DES ARMEES PERCY  
LABORATOIRE d'ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

Médecin en Chef Didier BRANQUET - Poste 63.26  
Médecin en Chef Patrick SAINT-BLANCARD - Poste 63.25.

Nom : LOUVET

Prénom : Etienne

Né(e) le : 13/05/1932

Sexe : M

N° : 49403334

Reçu le : 04/11/2004

Prescripteur : ANESTHESIOLOGIE REANIMATION ←

Pr PATS

Copie : HEMATOLOGIE - Dr DE REVEL

Renseignements cliniques :

Patient né en 1932, présentant une CIVD associée à une entéropathie infectieuse et une encéphalopathie. Recherche de lymphome, de carcinome, ou de mycobactériose.

Nature du prélèvement :

Biopsie ostéomédullaire.

Deux pots non différenciés sont communiqués au laboratoire. Après fixation et décalcification, les différents prélèvements ont fait l'objet d'une étude histologique dans leur totalité avec réalisation de plusieurs niveaux de coupe.

Compte rendu anatomo-pathologique :

Dans un des deux pots, on observe une carotte mesurant 1 cm de longueur. Elle est réalisée essentiellement de façon tangentielle et comprend de l'os cortical. Elle permet d'analyser toutefois trois logettes délimitées par du tissu osseux de type spongieux dépourvu d'atypie cytonucléaire. Dans ces logettes la densité cellulaire est modérée évaluée à 2/5. Les cellules constituant ces logettes comprennent les différentes lignées hématopoïétiques sans excès, ni trouble de la maturation, ni anomalie morphologique quelle soit qualitative ou quantitative. Sur les différents plans de coupes, il n'est pas noté d'infiltration de macrophages. De même, il n'est pas noté d'envahissement par un processus tumoral de nature lymphoïde ou exogène. Il n'est pas mis en évidence non plus de bacille acido-alcool-résistant (coloration de Ziehl négative).

Le deuxième prélèvement est beaucoup plus fragmenté et comprend 3 fragments. Deux des trois fragments ont intéressé un matériel constitué d'un magma fibrino-hémorragique. Le troisième fragment a intéressé une petite carotte ostéomédullaire également réalisée de façon tangentielle et permettant d'analyser une logette délimitée par un cadre osseux sans particularité. Dans cette logette, la densité cellulaire est également modérée et ne permet pas d'observer d'anomalie particulière. A ce niveau non plus, il n'est pas noté histologiquement d'infiltration de macrophages, ni d'infiltration tumorale particulière.

CONCLUSION :

Deux biopsies ostéomédullaires dépourvues d'envahissement par un processus tumoral.  
Absence d'infiltrat macrophagique dans la limite des lames examinées.

Clamart, le 05/11/04  
ADICAP : BHSM0040  
CF

Dr Patrick SAINT-BLANCARD



Ministère de la Défense



HOPITAL D'INSTRUCTION DES ARMEES PERCY  
LABORATOIRE d'ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

Médecin en Chef Didier BRANQUET - Poste 63.26  
Médecin en Chef Patrick SAINT-BLANCARD - Poste 63.25.

<b>Nom :</b> MARTIPON	<b>Prescripteur :</b> REANIMATION - Pr PATS
<b>Prénom :</b> Frederic	
<b>Né(e) le :</b> 30/12/1940 <b>Sexe :</b> M	<b>Copie :</b> HEMATOLOGIE - Pr DE REVEL
<b>N° examen :</b> 49403366 <b>Reçu le :</b> 08/11/2004	

Nature du prélèvement :

Biopsie ostéomédullaire. Biopsie réalisée à la recherche d'une pathologie lymphomateuse, de macrophages activés, de cellules extra-hématopoïétiques et de granulomes.

Compte rendu anatomo-pathologique :

Après fixation dans le liquide de Bouin, la carotte ostéomédullaire a fait l'objet d'une décalcification. Après décalcification, plusieurs niveaux de coupe ont été réalisés avec réalisation systématique de colorations spéciales.

La carotte examinée mesure 20 mm de longueur et permet d'analyser une douzaine de logettes délimitées par un cadre osseux globalement peu épais mais parfois dépourvu d'atypie cytonucléaire. La densité cellulaire des logettes est modérée de l'ordre de 2 à 2,5/5. Dans les logettes, de très rares, voire d'exceptionnels mégacaryocytes sont notés. En revanche, les deux autres lignées hématopoïétiques sont respectées sans trouble évident de la maturation. Il n'est pas noté d'infiltrat macrophagique majeur, tout au plus quelques macrophages isolés comprenant parfois une discrète activité de phagocytose est notée. Il n'est pas retenu d'envahissement par un processus tumoral extra-hématopoïétique ou d'infiltrat tumoral de cellules lymphoïdes. Dans les sinus, il n'est pas objectivé d'infiltrat cellulaire notamment de cellules lymphoïdes de nature tumorale. Absence de réaction inflammatoire granulomateuse épithélioïde ou giganto-cellulaire. Absence de nécrose.

La coloration de Ziehl réalisée ne met pas en évidence de bacille acido-alcoolo-résistant, en particulier intra-macrophagique. De plus, il n'est pas noté de myélofibrose réticulinique ou collagénique.

Une étude immunohistochimique a été réalisée. Elle confirme l'absence d'infiltrat tumoral lymphomateux dans les sinus, dans les logettes, de façon isolée ou diffuse, à petites ou à grandes cellules (absence d'amas de cellules lymphoïdes exprimant les anticorps anti-CD3, -CD20, -CD30, -CD15, -EMA). Absence de marquage pour l'anticorps anti-CD56. Absence d'expression de la pancytokératine AE1/AE3.

CONCLUSION :

Biopsie ostéomédullaire de densité cellulaire modérée dépourvue d'envahissement par un processus tumoral sur les plans de coupe examinés.

Absence de granulome épithélioïde et giganto-cellulaire.

Clamart, le 10/11/2004  
ADICAP: BHSM0040  
JM

Dr Patrick SAINT-BLANCARD

MINISTÈRE DE LA DÉFENSE



Clamart, le 05/11/04

Hôpital d'Instruction des Armées PERCY  
SERVICE DE MEDECINE INTERNE

M/M<sup>e</sup> LOUVET Étienne  
XXX  
00000 XXXXX

COMPTE-RENDU DE FIBROSCOPIE GASTRIQUE

Nom : LOUVET	Prénom : Étienne	Date de naissance : 13/05/1932
Patient adressé par : Le Service de Réanimation		
médication : non.	Anesthésie générale : Dr	Tolérance : XXX
Appareil : Vidéogastroscope Olympus GIF Q145-586		Progression : jusqu'en D3.
Désinfection de l'appareil effectuée conformément à la circulaire DGS-DH n°236 du 02/04/1996 - pinces à biopsies et matériel d'endoscopie thérapeutique à usage unique stérile.		

**INDICATION :**

Mélena et déglobulisation chez un patient en CIVD. Biopsies étagées antro-fundiques et duodénales il y a 36 h.

**COMPTE-RENDU :**

Introduction sous contrôle de la vue : pas d'anomalie pharyngée.

- OESOPHAGE :** l'œsophage ne présente aucune anomalie muqueuse. Le cardia se situe à 40 cm des arcades dentaires sans malposition ni hernie hiatale par glissement. La jonction cardio-œsophagienne est normale. Pas de résidu hématique.
- ESTOMAC :** Lors du passage initial, absence de résidu hématique rouge dans le gastre, il existe un lac noirâtre facilement aspirable. Les cicatrices de la biopsie antrale et de la biopsie fundique sont repérées et ne sont pas hémorragiques. Lors de la première rétrovision il n'y a pas de sang sous cardinal. Lors du second examen gastrique à 15 qq mn d'examen il existe un suintement hémorragique en nappe sous cardinal sans lésion identifiée après lavage à l'eau, qui semble cesser en fin d'examen. Ce suintement est donc très vraisemblablement secondaire au frottement de l'endoscope au niveau du cardia. Il existe par ailleurs qq lésions fundiques de sonde gastrique mais qui ne sont pas hémorragiques.
- DUODENUM :** Bulbe : pas de résidu hématique, pas de lésion à l'origine d'un saignement.
- D2 : présence de sang rouge dès le premier passage. Au niveau de la partie distale, présence de deux lésions ulcérées arrondies d'environ 3 à 5 mm de diamètre, creusantes à fonds et à bords rouges violacés. Ces lésions ne sont pas contiguës mais sont voisines et correspondent vraisemblablement aux biopsies réalisées il y a 36h. Au niveau de la lésion la plus distale, présence d'un petit suintement hémorragique en filet. Injection hémostatique de 6 cc d'adrénaline à 1/10000 sur les bords et au sein de cette lésion. Après vérification, l'hémorragie cesse.
- D3 : sans anomalie, pas de sang.

**CONCLUSION :**

Suintement hémorragique à partir d'une lésion ulcérée du deuxième duodénum qui correspond vraisemblablement à une biopsie réalisée il y a 36h. Arrêt du saignement après injection de 6 cc d'adrénaline à 1/10000 au niveau de cette lésion.

Suintement hémorragique en nappe sous cardinal, cessant spontanément, secondaire au frottement de l'endoscope.

Contrôle endoscopique demain matin.

Abitivateur de la pompe à proton à 8 mg/h au PSE.

Dr RIMLINGER



Ministère de la Défense



HOPITAL D'INSTRUCTION DES ARMEES PERCY  
LABORATOIRE D'ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

Médecin en Chef Didier BRANQUET — Poste 63.26  
Médecin en Chef Patrick SAINT-BLANCARD — Poste 63.25.

Nom : LOUVET

Prénom : Etienne

Né(e) le : 13/05/1932

Sexe : M

N° examen : 49403335-3336

Reçu le : 04/11/2004

→ Prescripteur : ANESTHESIOLOGIE REANIMATION

Pr PATS

Copie :

HEMATOLOGIE — Pr DE REVEL

MEDECINE — Dr RIMLINGER

Renseignements cliniques :

Patient né en 1932 présentant une CIVD avec coma et diarrhée.

A l'imagerie médicale, aspect infiltré au niveau de l'estomac. Deuxième duodénum endoscopiquement normal ; gastre : aspect atrophique.

Nature du prélèvement :

- 1) Biopsie duodénale : suspicion de maladie de Whipple (notre référence 49403335).
- 2) Antre (notre référence 49403336 A).
- 3) Fundus (notre référence 49403336 B).

Compte rendu anatomo-pathologique :

1) Prélèvement duodéal :

Deux fragments de muqueuse duodénale sont adressés au laboratoire. Celle-ci forme des villosités dont le revêtement est constitué d'entérocytes associés à des cellules caliciformes. Ce revêtement est dépourvu d'atypie cytonucléaire. Absence d'atrophie villositaire. Ce revêtement surmonte un chorion fait d'un tissu conjonctif lâche richement vascularisé, parsemé de cellules lympho-plasmocytaires au sein duquel, les structures glandulaires sont sans particularité. Il n'est pas observé de parasite à la surface du revêtement. Il n'a pas été noté de macrophage d'aspect spumeux dans le chorion.

Les colorations spéciales (PAS, Grocott, Gram, Giemsa, Ziehl) ne mettent pas en évidence d'élément infectieux, notamment absence de bacille intracellulaire.

Absence d'envahissement par un processus tumoral.

2) Prélèvement antral :

Un fragment situé à la jonction antro-duodénale est communiqué au laboratoire. Sur le versant duodéal, on observe quelques villosités dont le revêtement est sans particularité. Sur le versant gastrique, le revêtement est unistratifié, cylindrique constitué de cellules mucosécrétantes à pôle fermée, dépourvues d'atypie cytonucléaire. Dans le chorion, en regard, on observe une discrète inflammation aiguë vasculo-exsudative. Absence d'infiltrat inflammatoire cellulaire. Absence de signe d'activité. Les glandes observées sont sans particularité. La coloration de Giemsa ne met pas en évidence de germe ondulant et/ou spiralé de type Helicobacter. Absence d'infiltration par un processus tumoral.

3) Prelevement fundique :

Un fragment de muqueuse gastrique de type fundique est adressé au laboratoire. L'épithélium de surface et des cryptes est unistratifié, fait de cellules cylindriques muco-sécrétantes à pôle fermé dépourvues d'atypie cytonucléaire. Absence de dystrophie ou de métaplasie intestinale au niveau de ce revêtement. Le chorion constitué d'un tissu conjonctif lâche, vascularisé est parsemé de cellules inflammatoires lympho-plasmocytaires. Au sein de ce chorion, les glandes tubuleuses simples sont sans particularité. Il n'a pas été observé, à ce niveau également, de germe ondulant et/ou spiralé de type Helicobacter. Absence d'envahissement par un processus tumoral.

CONCLUSION :

- 1) Duodénum : deux fragments de muqueuse duodénale dans les limites de la normale ; absence d'atrophie villositaire ; absence de parasite ; absence d'argument histologique en faveur d'une maladie de Whipple.
  - 2) Antre : discrète inflammation aiguë vasculo-exsudative ; absence d'Helicobacter pylori.
  - 3) Fundus : fragment de muqueuse fundique dans les limites de la normale.
- Absence de signe patent de malignité sur les différents sites prélevés.

Clamart, le 05/11/04  
ADICAP : PHDO0000- PHDE7010

Dr Patrick SAINT-BLANCARD

تقرير الطبيب المرافق المقيم / د. عمر دقة

## ملخص عن مباشرتي الطبية والسوابق المرضية

### للشهيد القائد أبو عمار رحمه الله

لقد باشرت المتابعة الطبية للرئيس الشهيد منذ 1988م بشكل مباشر ولم يكن لديه أية شكوى مرضية مزمنة أو معينة حيث أنه لم يكن لديه إرتفاع في ضغط الدم أو مرض السكري أو أمراض القلب والشرابين أو أمراض الكلى أو الجهاز التنفسي أو غيرها. كما أنه لم يكن مدخناً أو متعاطياً للمشروبات الكحولية أو تعاطى المنبهات كالقهوة وغيرها.

لقد كان يعاني فقط من رجفة بسيطة في اليد اليسرى التي تم علاجها والسيطرة عليها بناءً على العلاج الذي وصف له من قبل الأستاذ الدكتور أشرف الكردي الذي كان يشرف عليه قبل 1988م، لسنوات والذي كانت تربطه بالرئيس الشهيد علاقة ود ومحبة وتقدير له سواء على المستوى الشخصي والمهني والتي لم تنقطع حتى اللحظات الأخيرة في حياة الشهيد حيث كنت أستعين به وأستشير به في كل صغيرة وكبيرة من الناحية الطبية نظراً لخبرته ومستواه العلمي ونظراً لثقة الرئيس الشهيد بالدكتور أشرف الكردي حيث لم يتوانى عن زيارته في بيته بالأردن ويقوم الدكتور بفحصه وإيداء نصائحه الطبية التي غالباً ما يلتزم بها الرئيس الشهيد حيث أنني أكون بجانبه في منزل الدكتور في أغلب الزيارات.

هذا ولقد تعرض الرئيس الشهيد 1992م الى حادث سقوط الطائرة في ليبيا والتي من أظاف الله لم تصبه بمكروه كبير في وقته ولكن لاحقاً وبعد عدة شهور بدأ يشكو من الصداع وإضطراب في النوم وبالرغم من الفحص الطبي السريري وإحضار أطقم من الأطباء التونسيين من كافة الإختصاصات وبتعليمات وتوجيهات من الرئيس التونسي زين العابدين بن

علي فلقد أجمعت الآراء على ضرورة إجراء فحوصات طبية وتحاليل مخبرية وصور أشعه مقطعية للرأس إلا أن الجميع فوجئ برفض الرئيس الشهيد لإجراءها.

وعلى إثر جولة عربية له قادته مؤخراً الى الأردن ولقائه بالأستاذ الدكتور أشرف الكردي وبعد فحصه طلب منه ضرورة إجراء صورة أشعة مقطعية للرأس فوق وتبين نتيجة الصورة وجود Subdural Hematoma التي استدعت إجراء عملية جراحية طارئه على الرأس في مدينة الحسين الطبية حالاً وبالتأكيد فإن التقارير الطبية للعملية الجراحية توجد هناك حيث كانت العملية ناجحة جداً ولم تكن هنالك مضاعفات تذكر.

إلا أنه وبعد فترة ظهرت لديه رعشة ملحوظة في الشفتين واليدين وقيمت بإستشارة الدكتور أشرف الكردي الذي حضر الى تونس وتمت إستشارة الدكتور الأستاذ المرحوم المنجي بن حميدة أستاذ الأعصاب بمركز الأعصاب بتونس ورئيس المركز حيث تم الإنفاق على وضع بروتوكول علاجي B-bloquer وكذلك Nootropyl وفيتامينات B Arginotri B وكذلك Magnesium. وتحسنت الحالة الصحية بشكل ملحوظ جداً واختفت الرجفة من الشفتين نهائياً وكذلك من اليدين وبقي على هذا العلاج منذ تاريخه.

لم يتعرض الرئيس الشهيد لأية أمراض تذكر منذ حينه وكانت تجري له فحوصات مخبرية وصور أشعة للرأس وفحص سريري من قبلي أو من قبل الدكتور أشرف كلما التقيا أو حضر الى تونس أو الأستاذ الدكتور المنجي بن حميدة.

هذا لقد تم إجراء فحوصات طبية وصور أشعة للرأس والرقبة والصدر أكثر من مرة في مصر بمستشفى المعادي وبإشراف نخبة من أساتذة الطب المصريين ولم يكن لديه أية أمراض تستوجب علاجاً آخر أو

تعليمات طبية سوى الإلتزام بقسط أكبر من الراحة والإستجمام والتي لم يلتزم بها الرئيس الشهيد.

في شهر نيسان 2001م وأثناء حصار الرئيس الشهيد حضر وفد طبياً أردنياً برئاسة الأستاذ الدكتور أشرف الكردي وتم معاينة الرئيس الشهيد وإجراء فحوصات تامة لم تكن هنالك أية مشاكل صحية سوى الظروف البيئية السيئة ونقص الأكسجين وسوء التغذية الى حد ما وسافر الفريق الطبي الأردني وبقي الحصار على ما هو عليه والظروف البيئية على حالها.

في يوم 2002/12/20م وبناءً على شكوى عرضية من سيادة الرئيس من ضعف بسيط في الذاكرة كلفني سيادته الى السفر الى عمان والإلتقاء بالدكتور أشرف الكردي الذي شرحت له الوضع ووضعته بالصورة الطبية للرئيس الشهيد حيث نصح الدكتور أشرف بإستعمال Vitamine E 1000 ملغم مرتين يومياً لمدة ستة أشهر ثم 1000 ملغم يومياً بصفة مستمرة ودون إنقطاع.

في شهر سبتمبر 2003م وأثناء اللقاءات الجماهيرية الحاشدة للرئيس الشهيد تعرض يوم 2003/09/28م الى تقيئ عدة مرات وبعض اللالام في المعدة حيث تم فحصه واستدعي طاقم طبي فلسطيني متألف من:

- 1- د. محمد البتراوي أخصائي القلب في رام الله.
  - 2- د. وايد سويدان أخصائي الجهاز الهضمي في القدس.
  - 3- د. نبيل الصالحي أخصائي الأشعة في رام الله.
  - 4- د. حسن إسماعيل أخصائي التخدير والعناية المركزة في القدس.
- حيث تم عمل منظار بالمعدة وإجراء فحوصات مخبرية تبين وجود التهابات في المعدة وعولجت بواسطة Nexium- Klacid- Ampicilline حيث تحسنت الحالة بشكل ملحوظ.

في هذه الأثناء حضر فريق طبي أردني برئاسة الأستاذ الدكتور أشرف الكردي يرافقه الأستاذ الدكتور علاء طوقان أخصائي الجهاز الهضمي وكذلك الأستاذ الدكتور يوسف القسوس أخصائي القلب وتمت المصادقة على التشخيص والعلاج والنظر الى الظروف البيئية التي يعيشها الرئيس الشهيد والعمل على الخروج من هذه الظروف وكذلك التوصية بإجراء فحص Colonoscopy نظراً للتاريخ المرضي العائلي ولكن لم يكن بالإمكان إجراء هذا الفحص.

وفي نفس الفترة حضر فريق طبي مصري برئاسة الأستاذ الدكتور إبراهيم مصطفى أخصائي الجهاز الهضمي وتم عمل الفحوصات المخبرية والأشعة والسريرية التي أظهرت وجود حصاة في المرارة وكان التشخيص أنه بالإضافة الى التهابات المعدة هنالك التهاب في المرارة ولكن ونظراً لكون الرئيس الشهيد يتناول المضادات الحيوية وأدوية المعدة تم الحفاظ على بروثوكول العلاج نفسه ولكن أوصوا بضرورة إجراء Colonoscopy حيث لم تسمح الظروف بإجرائها وسافر الفريق المصري ولم يطرأ أية مضاعفات بعدها وبقيّة الحالة مستقرة وجيدة لغاية يوم 2004/10/12م بعد تناوله العشاء مع الضيوف وحصل بعدها تقيئ وتم الفحص وإحضار فريقاً طبياً مكون من:

- 1- د. محمد البتراوي.
- 2- د. وليد سويدان.
- 3- د. بسام ارشيد أخصائي الأشعة.
- 4- د. عز الدين حسين أخصائي الباطنية والقلب.
- 5- د. حسن إسماعيل

وتم إجراء الفحوصات الضرورية حيث يوجد التقرير الطبي الشامل المرفق  
والموقع من الأطباء لغاية 2004/10/29م وسفر الرئيس الشهيد الى باريس

وكذلك هنالك تقارير طبية لدى:

1- الفريق الطبي المصري.

2- الفريق الطبي التونسي.

3- الفريق الطبي الأردني

4- التقرير الطبي الفرنسي.

رام الله في: 2004/11/29م.

د. عمر دقة

- المرفقات:

1- التقرير الطبي للفريق الفلسطيني.

2- نسخة من التحاليل والفحوصات لسنة 2004م.

3- نسخة من التحاليل والفحوصات لسنة 2003م.

4- التقرير الطبي الصادر من الأستاذ الدكتور أشرف الكردي.

ط/ضراز