



Ministère de la Santé Institut National de Santé Publique

Revue Algérienne de Santé Publique

Revue Scientifique Semestrielle

Directeur de la revue

Pr. BOUAMRA Abderrezak

Directeur de l'Institut National de Santé Publique

Rédacteur en chef

Dr. MISSOUM Mohamed Fawzi Karim

Comité de Lecture

Dr. KARTOBI Insaf Nafissa
Dr. BOUCHAIB Sana
Pr. ACHOUR Nassima
Pr. HAIL Kamel
Pr. MEDDAH Souad
Pr. AMAR BOUDJELAL Hanane
Dr. MELZI Mohamed Aimene
Pr. DAMMENE DEBBIH Amel
Pr. DAMMEN DEBBIH Nadia
Pr. BAHBOUH Siham
Pr. BACHIR CHERIF Abdelghani
Pr. KETFI Abdelbasset
Dr. AMMARI Houria

Comité Scientifique

Pr. BOUAMRA Abderrezak
Dr. MISSOUM Mohamed Fawzi Karim
Dr. KARTOBI Insaf Nafissa
Dr. BOUCHAIB Sana
Pr. ACHOUR Nassima
Pr. HAIL Kamel
Pr. MEDDAH Souad
Pr. AMAR BOUDJELAL Hanane
Dr. MELZI Mohamed Aimene
Pr. DAMMENE DEBBIH Amel
Pr. DAMMEN DEBBIH Nadia
Pr. BAHBOUH Siham
Pr. BACHIR CHERIF Abdelghani
Pr. KETFI Abdelbasset
Dr. AMMARI Houria
Dr. NAILI Nabila
Dr. Hamadi Djamila

Vol: 02 - N°:03
JUN 2025

ISSN: 2992-1147



Institut National de Sante Publique

INSP :04 Chemin EL Bakr El Biar-Alger.

Email : insp@insp.dz

Tel : +231(023) 08 29 02

Fax : +213(023) 08 29 03

EDITORIAL

La santé publique algérienne connaît une dynamique inédite : un tournant stratégique pour la recherche

La santé publique algérienne connaît une dynamique inédite, en effet, la recherche en santé publique se voit à présent replacée au cœur des politiques publiques, grâce à une volonté politique affirmée et une vision stratégique portée par Monsieur le Ministre de la Santé. Ce réengagement marque une étape fondatrice dans la construction d'un système de santé résilient, équitable et fondé sur les évidences.

Sous l'impulsion du Ministre de la santé, des repères majeurs ont été posés au cours des dernières années. La refonte de l'Institut National de Santé Publique (INSP) en un centre d'excellence pour la veille sanitaire, la formation, et la recherche appliquée en épidémiologie constitue un support solide pour structurer et coordonner l'effort national. La création de plateformes numérisées d'observation épidémiologique, de registres de morbidité, de mortalité, de nouveaux systèmes d'information sanitaires tels que le registre d'insuffisance coronarienne ST+, le registre d'AVC, interopérables place désormais la donnée au centre de la décision publique.

Les orientations stratégiques du Ministre ont également permis de redéfinir les priorités de recherche en santé : prévention des maladies non transmissibles, transition épidémiologique, santé mentale, santé maternelle et infantile, impact du changement climatique sur la santé, et gestion des urgences sanitaires. Ces axes sont aujourd'hui soutenus par des appels à projets nationaux ciblés, la consolidation des partenariats avec les universités et le renforcement de la coopération sud-sud.

L'un des signes les plus prometteurs de cette transition est l'émergence d'une génération de chercheurs et de professionnels de santé publique mieux formés, interconnectés avec les réseaux régionaux et internationaux, et engagés dans des démarches de recherche-action ancrées dans les réalités locales. Le lien entre recherche, formation et politique publique devient enfin tangible. L'INSP, en lien étroit avec les directions de la santé de wilaya, et les institutions de recherche en santé publique, joue un rôle moteur dans cette nouvelle architecture.

Mais les défis restent nombreux : faible culture de l'évaluation, insuffisance des financements pérennes dédiés à la recherche appliquée, et besoin accru de valorisation des résultats de recherche dans la prise de décision. Pour consolider les acquis, il est essentiel de mettre en place une **stratégie nationale intégrée de recherche en santé publique**, armée à des instruments de gouvernance robustes, des mécanismes d'allocation budgétaire transparents, et une politique incitative fondée sur la reconnaissance du mérite scientifique.

Un tournant majeur est marqué dans l'histoire de la santé publique en Algérie. L'architecture institutionnelle de propulser la recherche en santé publique se dessine. Les compétences existent. Il convient désormais de poursuivre cet élan avec rigueur, cohérence et ambition. Car investir dans la recherche en santé publique, c'est anticiper les crises, renforcer l'équité et garantir un avenir plus sain pour les générations futures. Plus que jamais, la santé publique s'impose comme un pilier central du développement national.

Monsieur Abderrezak BOUAMRA
Directeur de l'Institut National de Santé Publique
(INSP)

SOMMAIRE

Editorial Directeur de L'Institut Nationale de Santé Publique

Professeur Abderrezak BOUAMRA

Evaluation des connaissances des femmes, âgées entre 30 – 65 ans sur le cancer du col de l'utérus, Constantine, 2024.....01-11

S. NAIDJA, M. HAMOUDA , A. LAKEHAL, S. DJESSAS

Maladies autoimmunes et inflammatoires : aspects épidémiologiques et étiopathogéniques12-19

A. TAHIAT, S. CHEMALI

Scoliose et Orthopédie Dento-faciale20-25

A.KHEROUA, S.TABBI, R.DAHMAS, S.MEDDAH

Cancer du Larynx au Féminin : Une Étude au CHU Mustapha..... 26-31

F. HANDIS . R. OUARAS . M.A. ABBES . M. ABU NAJA . H. IDJAHNINE . S. BENYAHIA

La radiothérapie et ses conséquences cardiologiques : ce que le cardiologue doit savoir ?32-39

N. DAMMENE DEBBIH, L. LAOUAR, R. BENKOUAR, M.S. AIT MESSAOUDENE

HTA nocturne isolée : une sous-catégorie de l'HTA masquée.....40-46

A. AGRANIOU; D. SI AHMED; K. BOUSLIMANI; N. KERROUCHE; Z. LERARI; F. OTMANI, F. BOUALI

Prise en charge des femmes enceintes vivant avec le VIH en Algérie : Bilan sur deux périodes littérature.....47-54

A. SAAD DJABALLAH, S.CHADI, F. LAMARA MOHAMED, Z. GUERIANE, F/Z. AISSAT, S.BENADDA, H. ZIANE, N. ACHOUR

Épilepsie et Grossesse : une étude rétrospective de 85 grossesses.55-62

S. BAHBOUH; Y. ZEBBICHE; A. AL GHAZALI; Y. NAILA; S. BELARBI

Traitement chirurgical des métastases de l'extrémité supérieure du fémur : résultats et indications.....63-68

N. ROUAG , A. MAZARI, L. NEBCHI, R. HARRAR

Infections à cytomégalo virus en transplantation : Manifestations cliniques, diagnostic virologique et prise en charge thérapeutique.69-78

A MEHDI RABHIA, R.KHALIFA, H.ARZOUR, D.OUARET , A.BENKARI , D.KHEMRI , F.HADDOUM

Facteurs Prédictifs et Stratégies de Prise en Charge chez les Femmes présentant une Menace d'Accouchement Prématuro : Une Étude de Constantine, Algérie79-88

S. BICHA, M. LAHMAR, H. BOUMARAF, A. LAKEHAL

Effets de la carence et de la supplémentation en fer sur le microbiote intestinal humain (Revue systématique)88-105

O. OUAHMED, S. ZAMMOUCHI, I.N. KARTOBI, O. HADJOUDJ, A. BOUAMRA

Traitement medical de la grossesse sur cicatrice de césarienne par injection in situ du METHOTREXATE : a propos de 14 cas.....	106-112
<i>Z.TOUMI, C.ZEGHMATI, D.AMIEUR, M.MEBREK, I.SAIDI, S.HADJ BOUSSAADA, A.DAMMENE DEBBIH</i>	
Infection VIH chez l'enfant : caractéristiques épidémiologique, clinique et thérapeutique....	113-118
<i>F.Z. ZMIT</i>	
Fractures supracondyliennes de l'humérus par extension d'indication chirurgicale chez l'enfant à l'Ouest d'Alger	119-123
<i>N. BOUMEZBER</i>	
Comment réaliser une capillaroscopie : Guide du débutant	124-130
<i>S. ABDELLAOUI</i>	



Evaluation des connaissances des femmes, âgées entre 30 – 65 ans sur le cancer du col de l'utérus, Constantine, 2024.

Assessment of Knowledge on Cervical Cancer among Women aged between 30 and 65, Constantine, 2024.

S. Naidja¹, M. Hamouda¹, A. Lakehal^{2,3}, S. Djessas¹

¹ Observatoire Régional de la Santé « Est » Constantine (Annexe de l'Institut National de Santé Publique)

² Laboratoire de recherche BIOSIM-Faculté de médecine, Université 3 Salah Bounider Constantine

³ Service d'épidémiologie et de médecine préventive –EH Didouche Mourad Constantine

Résumé :

Introduction : le cancer du col de l'utérus constitue un problème de santé publique dans le monde, il occupe le 4^{ème} rang parmi les cancers de la femme avec 350 000 décès en 2022. Il s'agit d'une maladie évitable si les facteurs de risque de cette maladie sont bien connus.

L'Objectif de cette étude est d'évaluer les connaissances, attitudes et pratiques des femmes éligibles au dépistage du cancer du col de l'utérus sur cette maladie.

Matériels et méthodes : Il s'est agi d'une étude CAP ciblant les femmes âgées entre 30-65 ans résidant à Constantine et fréquentant les services de protection maternelle et infantile. Elle a couvert une période d'un mois allant du 06 Février au 06 Mars 2024.

Résultats : Au total 1854 femmes avaient participé à l'étude. L'âge médian était 39 ans avec des âges extrêmes (minimum 30 ans et maximum 65 ans). 48.76% (n=904) des femmes interrogées ont déclaré avoir des connaissances d'au moins d'un facteur de. Plus de quatre-vingt-neuf virgule cinq pour cent (89.54%) des enquêtées méconnaissaient l'infection à HPV.

Plus de 50% des participantes méconnaissaient les symptômes relatifs à cette maladie, et 58% pensaient contre les moyens de prévention. Les attitudes et pratiques de prévention étaient favorables dans 47.90%. Au total le score CAP de connaissances était majoritairement mauvais.

Conclusion : Ces résultats mettent en évidence la nécessité de l'intensification des campagnes de sensibilisation sur le cancer du col de l'utérus ; en utilisant des messages simple et concis pour cibler plus de femmes.

Mots clés : Cancer de l'utérus ; Facteurs du risque ; Dépistage ; Frottis cervico-vaginal; CAP.

Abstract:

Introduction: Cervical cancer is a global public health problem, ranking fourth among women's cancers, with 350,000 deaths in 2022. It is a preventable disease if the risk factors for this disease are well understood.

The aim of this study is to assess the knowledge, attitudes, and practices of women eligible for cervical cancer screening regarding this disease.

This was a KAP study targeting women aged 30-65 years old living in Constantine and attending maternal and child protection services. It covered a one-month period from February 6 to March 6, 2024.

Results: A total of 1,854 women participated in the study. The median age was 39 years, with a range of ages (minimum 30 years and maximum 65 years). 48.76% (n=904) of the women surveyed reported having knowledge of at least a factor of 1. More than eighty-nine-point five percent (89.54%) of the respondents were unaware of HPV infection.

More than 50% of the participants were unaware of the symptoms related to this disease, and 58% were against prevention methods. Prevention attitudes and practices were favorable in 47.90% of cases. Overall, the KAP knowledge score was mostly poor.

Conclusion: These results highlight the need for intensifying awareness campaigns on cervical cancer; using simple and concise messages to target more women.

Keywords: cervical cancer; Risk factors; Screening; Cervical-vaginal smear; KAP.

Introduction

Le cancer du col de l'utérus occupe le 4^{ème} rang parmi les cancers de la femme dans le monde [1], avec 660 000 nouveaux cas et 350 000 décès liés à cette maladie à l'échelle mondiale en 2022 [2]. Les régions à faibles ressources d'Amérique latine, d'Afrique subsaharienne et d'Asie du Sud-est, ont une charge de morbidité élevée, avec une corrélation claire entre le statut socioéconomique et l'incidence et les taux de mortalité du cancer du col de l'utérus [3].

En Algérie ; l'incidence brute du cancer du col de l'utérus pour 100 000 femmes (2020) était 7.7 (la standardisée selon l'âge était de 7.9) avec 1100 décès en 2019 [5]. En 2022 ce cancer occupait la 6^{ème} position parmi les cancers gynécologiques chez les femmes algéroises avec une incidence de 7.6 avec un âge médian lors du diagnostic de 61 ans [6], et la 5^{ème} position chez les femmes constantinoises (4,3 cas pour 100 000 femmes en 2019 selon les données du registre du cancer de la wilaya de Constantine) [7].

Les facteurs de risque du cancer du col de l'utérus sont liés au : comportement sexuel, manque d'accès au dépistage, des antécédents de frottis anormal et d'infection par le virus du papillome humain (HPV) [3].

Le virus du papillome humain (HPV) est omniprésent dont les personnes sexuellement actives peuvent être atteintes d'une infection transitoire [3]. L'infection persistante et chronique du col de l'utérus par le HPV est à l'origine de 95 % des cancers du col de l'utérus [2].

Ils existent plusieurs sous types du virus du papillome humain (HPV), qui sont classés en deux en fonction de leurs potentiels de risque d'oncogénicité, dont 70% des cas de cancer du col de l'utérus sont attribuables aux sous types 16 et 18 [4].

En règle générale, il faut de 15 à 20 ans pour que les anomalies cellulaires secondaires à une infection persistante par le virus du papillome humain (HPV) deviennent cancéreuses, mais chez les femmes dont le système immunitaire est affaibli, notamment dans le cas d'un VIH non

traité, ce processus peut être plus rapide et prendre de 5 à 10 ans [2]. Les femmes vivant avec le VIH sont six fois plus susceptibles d'avoir un cancer du col de l'utérus que la population générale et on estime que 5 % de tous les cas de cancer du col de l'utérus sont attribuables au VIH [2].

Ils existent d'autres facteurs de risque comme la multiparité, le jeune âge au moment de la première grossesse, l'utilisation de contraceptifs hormonaux et le tabagisme [2].

Le cancer du col utérin est considéré comme un cancer largement évitable si on élimine les facteurs du risque en cause, il est également une maladie dont on peut guérir si elle est dépistée et détectée à temps à un stade infraclinique et suivie d'une prise en charge convenablement menée [4]. La vaccination contre le papillomavirus humain des adolescentes est la mesure préventive primaire la plus efficace à long terme pour réduire le risque de développer un cancer du col de l'utérus [4], elle est efficace lorsqu'elle est administrée avant l'exposition au HPV [3].

Selon une étude réalisée en Inde ; une dose unique de vaccin contre le VPH offre une efficacité protectrice élevée contre les infections persistantes par les VPH 16 et 18 et les néoplasies associées 15 ans après la vaccination [8] ce qui va simplifier les schémas de vaccination anti HPV. En Algérie la vaccination anti HPV n'est pas encore disponible.

Le dépistage du cancer du col reste le moyen de prévention secondaire le plus efficace qui permet grâce à la pratique d'un frotti cervico vaginal (FCV) la détection du cancer du col à des stades précoces et traitables.

Il repose sur deux types de tests : l'examen cytologique et le test HPV-HR, À la différence de l'examen cytologique qui s'intéresse à la morphologie des cellules, le test HPV-HR cherche la présence d'ADN du virus HPV à haut risque chez les femmes, le prélèvement de référence pour ces deux types de tests est le prélèvement cervico-utérin.

Les femmes devraient se soumettre à un dépistage du cancer du col de l'utérus tous les 5 à 10 ans à partir de 30 ans. Les femmes vivant avec le VIH

devraient se soumettre à un dépistage tous les 3 ans à partir de 25 ans. La stratégie mondiale encourage un minimum de deux dépistages au cours de la vie avec un test HPV de haute performance à 35 ans et un autre à 45 ans. Les prés cancers provoquent rarement des symptômes, c'est pourquoi un dépistage régulier du cancer du col de l'utérus est important, même si vous avez été vaccinée contre le HPV [2].

En Algérie, ce cancer bénéficie d'un programme national de dépistage lancé en 2001 et qui vise à prévenir les formes cancéreuses graves qui affectent le col utérin, et d'organiser le parcours de la femme positivement dépistée depuis le centre de dépistage jusqu'au centre de traitement. la tranche d'âge ciblée par ce programme est celle de 30-65 ans et l'unité sanitaire principale qui assure l'activité de dépistage est l'unité de protection maternelle et infantile dite PMI [9].

En 2023, 4922 frottis cervico-utérin ont été réalisés dans la wilaya de Constantine dont 81.51% ont été effectués au niveau des unités de protection maternelle et infantile ou les femmes âgées entre 35 et 49 ans représentaient plus de 52% des femmes dépistées, 6.72% des frottis cervico-utérins étaient d'aspect anormal [10].

L'adhésion des femmes éligibles ciblées par ce programme aux activités de dépistage du cancer du col utérin est étroitement liée à leurs croyances et connaissances sur les facteurs en cause, les premiers signes d'alerte et les moyens possibles de prévention.

Les croyances sur la santé sont des opinions ou

des convictions fermement ancrées sur la manière de maintenir, d'obtenir ou de retrouver une bonne santé ou de prévenir les maladies. Les comportements de santé sont des mesures prises pour atteindre ces objectifs, comme la pratique régulière d'exercices, une alimentation équilibrée et l'obtention des vaccins nécessaires. Les croyances sur la santé guident souvent les comportements de santé [11].

Le lien entre croyances sur la santé et comportements de santé constitue en outre l'assise

des interventions d'enseignement en santé publique qui cherchent à modifier des comportements de santé en éclairant les croyances sur la santé par les meilleures données probantes disponibles [11].

Plusieurs travaux scientifiques ont été menés au niveau mondial en évaluant les connaissances des femmes sur le cancer du col de l'utérus et l'impact de ces connaissances sur leurs attitudes et pratique de prévention, les résultats obtenus étaient en faveur d'un lien étroit entre les deux.

En absence des données locales publiées sur cette thématique, une étude des connaissances, attitudes et pratiques (CAP) a été réalisée par l'Observatoire régional de la Santé Est (ORS) en coordination avec la Direction de la Santé et de Population (DSP), les Unités de protection maternelles et infantiles (PMI) de la wilaya de Constantine dont l'objectif était de connaître les croyances et les connaissances des femmes éligibles au dépistage du cancer du col de l'utérus, âgées entre 30 à 65 ans, et d'évaluer leurs attitudes et pratiques de prévention suivies vis-à-vis du cancer du col de l'utérus.

2. Matériel et Méthode

Il s'agit d'une étude CAP portant sur les connaissances des femmes résidant à Constantine sur l'existence du cancer du col utérin, les facteurs du risque incriminés dans sa genèse, les moyens de prévention existants et les attitudes et pratiques de ces femmes pour faire face à ce cancer.

• Population d'étude :

Les femmes fréquentant les unités de protection maternelle et infantile de la wilaya de Constantine pour n'importe quels motifs de consultation (vaccination personnelle ou d'un enfant, consultation, ...).

• Critères d'inclusion :

- Les femmes âgées entre 30-65 ans
- La wilaya de résidence : Constantine

• Critères de non inclusion :

- Les Femmes avec un âge inférieur à 30 ans et supérieur à 65 ans.

- Les femmes avec un lieu de résidence hors Constantine.

- Durée de l'étude :

- Un mois (06 Février-06 Mars 2024)

- Déroulement de l'enquête :

Après avoir obtenu leurs consentements verbaux, les femmes ont été interviewées par un personnel de santé qui a été déjà formé pour l'enquête, et les informations ont été recueillies dans un questionnaire préétabli structuré en 4 parties : données sociodémographiques (âge, commune de résidence, statut matrimonial, scolarité, parité, contraception, antécédents familiaux et personnels de cancer, antécédents d'infections vaginales répétées), connaissance sur le cancer du col de l'utérus (l'existence du cancer du col de l'utérus, sources des connaissances sur cette maladie, les facteurs du risque, les signes cliniques, les moyens de prévention), attitudes sur la prévention (la demande d'information sur cette maladie, l'initiative de dépistage) du cancer du col de l'utérus et les pratiques de prévention (réalisation du frottis cervico-vaginal).

La saisie était faite sur le logiciel Excel après codification, et l'analyse des données est faite par le logiciel SPSS v28.

Les résultats des questions à réponse dichotomique (qualitative) ont été exprimés en pourcentages, les variables de nature quantitative étaient exprimées en moyenne $\pm$ écart-type ou médiane (minimum-maximum).

Pour l'évaluation des questions à réponses ouvertes (facteurs de risque, symptômes et moyens de prévention du cancer du col connus par la femme) une échelle d'évaluation a été créée on se basant sur les données de l'Organisation Mondiale de la Santé.

Après l'établissement de l'échelle d'évaluation un indice de connaissance a été calculé pour chaque femme en calculant le rapport suivant : (la somme des réponses correctes citées par la femme / le total des réponses justes) $\times 100$, après une catégorisation des réponses a été faite on se référant à la classification de Essi Marie José [12].

Les tests statistiques utilisés étaient le Chi 2 et le test exact de Fisher pour l'analyse bi variée avec un seuil de significativité $\alpha=5\%$, trois modèles de régression logistique ont été réalisés pour l'analyse multi variée et la prédiction (un pour les facteurs du risque, le deuxième pour les symptômes et le troisième pour les moyens de prévention).

3. Résultats

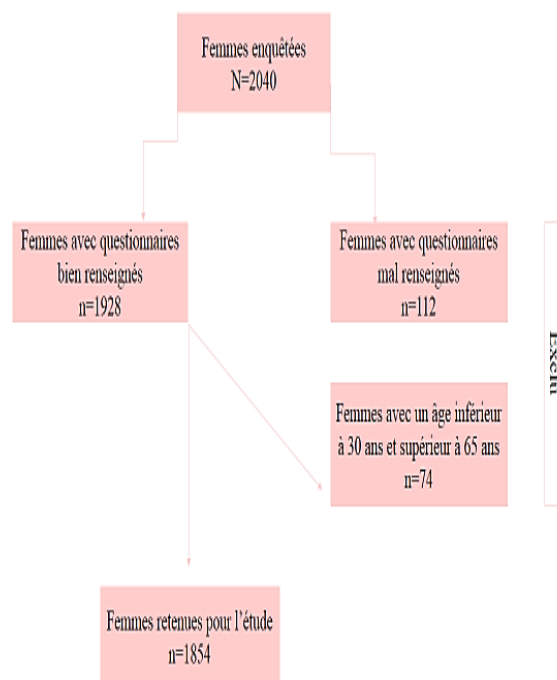


Figure n°1 : Diagramme de flux de l'étude

Le total des participantes qui répondaient aux critères de sélection de l'étude était de 1854 femmes dont 53% de ces femmes avaient un âge allant de 30 à 39 ans, l'âge médian était de 39 ans avec des âges extrêmes (minimum 30 ans et maximum 65 ans). Plus de 35% des participantes résidaient dans la commune de Constantine (chef-lieu).

Sur le plan du statut matrimonial, 89.81% étaient des femmes mariées avec une durée médiane de mariage de 13 ans (des durées extrêmes allant de moins d'un an à 48 ans), 79.02% étaient multipares. La notion de contraception était retrouvée chez plus de 76% des femmes dont la prise des oestro-progestatifs oraux était la plus répondue (86.22%).

Les niveaux de scolarité des participantes étaient respectivement de 28.26% pour le moyen, 26.43% universitaire, 24.65% secondaire, 11.70% primaire, 5.56% non scolarisé et 3.40% non renseigné.

Les antécédents familiaux de cancers ont été retrouvés chez 36.95% des participantes dont les cancers gynécologiques étaient en première position (37.65%) suivis par les cancers digestifs (29.61%) et pulmonaires (7.68%).

Les antécédents personnels de cancers ont été retrouvés chez 37 participantes dont le cancer du sein était en première position (48.65%), suivi par le cancer de la thyroïde (21.62%) et le cancer du col de l'utérus (5.41%).

Le pourcentage des femmes ayant des antécédents personnels d'infections vaginales à répétition était de 57.93% et plus de 90% de ces femmes avaient un recours immédiat aux soins, la survenue de ces infections vaginales à répétition n'était pas liée statistiquement à la durée de mariage ($p=0.29$).

Table N° 1. Caractéristiques sociodémographiques des femmes

Caractéristiques sociodémographiques N=1854	n (%)
Age	
30-34 ans	522 (28.2)
35-39 ans	461 (24.9)
40-44 ans	403 (21.7)
45-49 ans	201 (10.8)
50-54 ans	127 (6.8)
55-59 ans	60 (3.2)
60-65 ans	60 (4.3)
Commune de résidence	
Constantine	663 (35.8)
Khroub	256 (13.8)
Ain Abid	228 (12.3)
Ibn Badis	198 (10.7)
Hama Bouziane	92 (5)
Ain Smara	84 (4.5)
Zighoud Youcef	73 (3.9)
Ouled Rahmoune	66 (3.6)
Beni Hemidane	53 (2.9)
Didouche Mourad	50 (2.6)
Ibn Ziad	36 (1.9)
Messoud Boudjeriou	7 (0.4)
Non Renseigné	48 (2.6)
Statut matrimonial	

Mariée	1665 (89.9)
Divorcée	84 (4.5)
Veuve	53 (2.9)
Célibataire	36 (1.9)
Non renseigné	16 (0.9)
Parité	
Multipare	1465 (79)
Primipare	197 (10.6)
Nullipare	89 (4.8)
Non renseigné	103 (5.6)
Niveau scolaire	
Non scolarisé	103 (5.6)
Primaire	217 (11.7)
Moyen	524 (28.3)
Secondaire	457 (24.7)
Universitaire	490 (26.4)
Non renseigné	63 (3.4)
Contraception	
Oui	1422 (76.7)
Non	285 (15.4)
Non renseigné	147 (8)
Antécédents des infections vaginales à répétition	
Oui	1074 (58)
Non	780 (42)

- Evaluation des connaissances :

Plus de 93% ($n=1726$) des femmes qui ont participé à cette étude avaient déjà entendu parler du cancer du col de l'utérus dont 60.09% ($n=1114$) ont déclaré avoir des connaissances sur ce cancer. Plusieurs sources d'informations sur le cancer du col de l'utérus ont été notifiées par les femmes enquêtées, plus du tiers ($n= 625$) c'étaient les médias (télévision, radio) suivis par l'internet dans 25.03% des cas ($n=464$), la culture personnelle (18.55%) et les campagnes de sensibilisation dans 9.98% des cas ($n=185$). Plus du tiers des participantes ($n=652$) avaient une seule source d'information sur le cancer du col de l'utérus, 19.47% ($n=361$) avaient deux et 3.72% ($n=69$) avaient trois sources d'information.

Par rapport aux facteurs de risque de ledit cancer (Tableau II); 48.76% ($n=904$) des femmes interrogées ont déclaré avoir des connaissances d'au moins d'un facteur de risque contre 51.24% ($n=950$). La connaissance de ces facteurs de risque variait significativement avec le niveau de scolarité de la participante ($p=0.000$) et la durée de mariage ($p=0.002$).

Les infections vaginales non traitées et à répétition étaient le facteur de risque du cancer du col de l'utérus le plus cité (56.42%, n=510), la contraception orale (16.26%, n=147), les partenaires multiples (12.39%, n=112), 15.49% des participantes pensaient que l'hérédité est un facteur de risque (n=140), et 8.19% (n=74) des femmes croyaient que le manque de l'hygiène intime est aussi incriminé dans sa survenue.

Chez les femmes qui ont cité les infections vaginales à répétition comme un facteur de risque de cancer du col de l'utérus ; seulement 5.10% (n=26) ont pu détailler que ces infections vaginales à répétition sont des infections sexuellement transmissibles.

Concernant la question sur la connaissance de l'infection à HPV seulement 10.46% des participantes avaient entendu parler de l'infection à HPV (n=194) contre 89.54% (n=1660) qu'elles la méconnaissaient. Les femmes avec un niveau de scolarité élevé connaissaient plus l'infection à HPV (p=0.000). la connaissance de l'infection à HPV ne variait pas significativement avec les antécédents d'infections vaginales à répétition des femmes (p=0.398).

Table N° 2. Les facteurs de risque de cancer du col de l'utérus rapportés par les participantes

Facteurs de risque cités N=904	n (%)
Infections vaginales non traitées et à répétitions	510 (56.4)
Contraception orale	147 (16.3)
Hérédité	140 (15.5)
Partenaires multiples	112 (12.4)
Manque d'hygiène intime	74 (8.2)
Saignements	43 (4.8)
Tabagisme	37 (4.1)
Alimentation	31 (3.4)
Rapport sexuel non protégé	30 (3.3)
Stress	29 (3.2)
Multiparité	27 (3)
Autres*	118 (13.1)

Autres* : Douleurs, Inflammations du col utérin, Fibromes, Mariage précoce, Dispositif intra utérin, Obésité, Age avancé, Ménopause, Kystes, Polypes, Troubles hormonaux, Accouchements, Hystérectomie, Immunodépression,

Diabète, Stérilité, Rétention placentaire, Niveau socio-économique bas, Métastases, Alcoolisme, Avortement, Déchirure, Prolapsus, Faute médicale lors d'accouchement, Serviette hygiénique, Ligature des trompes, Vaccin durant la grossesse, Utérus cicatriciel, Eau polluée, Prurit.

NB : une participante peut citer un ou plusieurs facteurs de risque du cancer du col de l'utérus.

Environ 68% (n=1269) des femmes interrogées connaissaient le frottis cervico vaginal contre 31.55% (n=585). Cette connaissance est liée significativement au niveau de scolarité de la femme (p=0.000), et aux antécédents personnels d'infections vaginales à répétition (p=0.000) et aussi à la durée de mariage (p=0.000).

Concernant les symptômes du cancer du col de l'utérus (Tableau III) ; 49.35% (n=915) des femmes pensaient les connaître contre 50.65% (n=939). La connaissance des symptômes de cancer du col de l'utérus était significativement liée au niveau de scolarité de la femme (p=0.000). Parmi les signes et symptômes rapportés ; les saignements vaginaux étaient les plus cités 73.11% (n=669), suivis par les douleurs lombaires et du bas ventre (51.80%, n=474), les infections vaginales à répétition (11.37%, n=104), les leucorrhées (10.60%, n=97) et les dyspareunies (4.37%, n=40).

Table N° 3. Les symptômes de cancer du col de l'utérus rapportés par les participantes

Symptômes de cancer du col utérin cités N=915	n (%)
Saignement vaginal	651 (73.1)
Douleur lombaire et du bas ventre	474 (52)
Infections	104 (11.4)
Leucorrhées	97 (10.6)
Dyspareunie	40 (4.4)
Saignement post coïtal	22 (2.4)
Fièvre	18 (2)
Amaigrissement	15 (1.6)
Fatigue	9 (1)
Autres*	41 (4.5)

Autres* : Fibrome, Stérilité, Vertiges, Kyste et polype, Altération de l'état général, Stress, Infection urinaire, Ménopause précoce, Masse, Œdème des membres inférieurs, Endométriose, Œdème vulvaire, Anémie, Anorexie, Cancer du Sein, Avortement, Pas de symptômes.

NB : une participante peut citer un ou plusieurs symptômes de cancer du col de l'utérus.

Plus de 76 % des femmes qui ont participé à cette étude croyaient que le cancer du col de l'utérus est un cancer guérissable (n=1417) contre 18% (n=323) qui pensaient le contraire, cependant 6 % (n=114) avaient une position neutre par rapport à cette question. Ces croyances variaient significativement avec le niveau de scolarité de la femme.

Plus de 58 % (n=1081) des participantes pensaient qu'ils existent des moyens de prévention contre le cancer du col de l'utérus contre 33% (n=606), et 9 % (n=167) avaient une position neutre.

Les moyens de prévention contre le cancer du col de l'utérus rapportés par les femmes étaient (Tableau IV) : le dépistage et le Frottis cervico vaginal 51.8% (n=560), l'hygiène intime 31.82% (n=344), traitement des infections vaginales 16.47% (n=178), la consultation et le suivi régulier chez les gynécologues et les sage-femmes 11.93% (n=129) ,l'utilisation du préservatif 4.44% (n=48),la vaccination 3.05% (n=33),l'adoption d'une alimentation saine 3.05% (n=33) et l'éviction des contraceptifs oraux 1.94% (n=21) .

La moitié de ces femmes (50.32%) (n=933) avaient confiance aux moyens de prévention de cancer du col de l'utérus contre 18.88% (n=350), et 30.8% (n=571) n'ont pas répondu à cette question. La confiance à ces moyens de prévention est statistiquement significative avec le niveau de scolarité de la femme (p=0.000) et la durée de mariage (p=0.000).

Table N° 4. Les moyens de prévention de cancer du col de l'utérus rapportés par les participantes

Moyens de prévention de cancer du col utérin cités N=1081	n (%)
Frotti cervico vaginal	503 (46.5)
Hygiène intime	344 (31.8)
Traiter les infections	178 (16.5)
Suivi et consultation	129 (11.9)
Dépistage	57 (5.3)
Préservatif	48 (4.4)
Vaccination	33 (3.1)
Alimentation	33 (3.1)

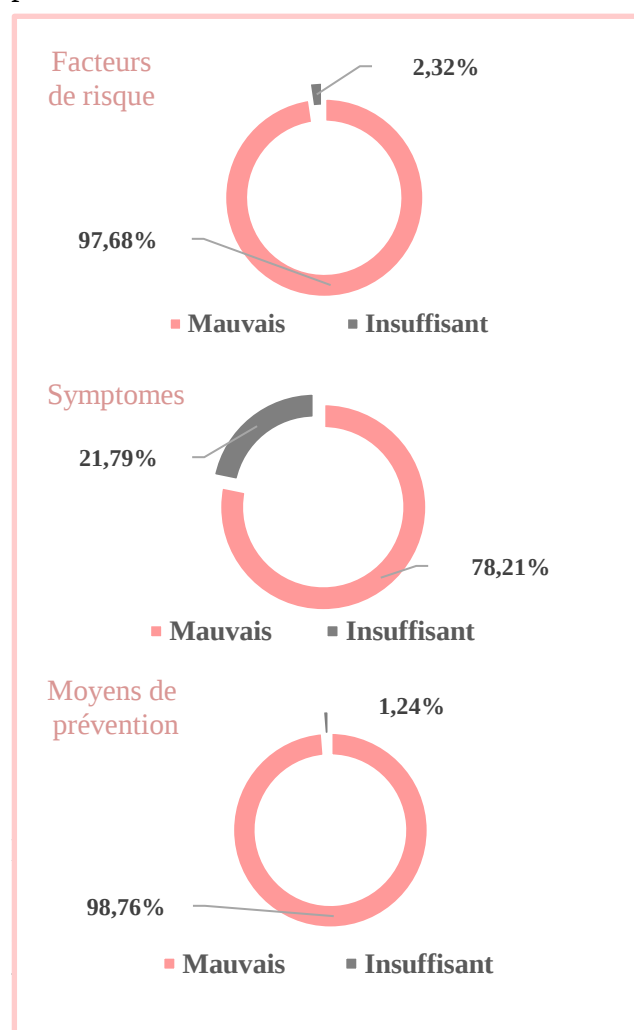
Eviction de la contraception orale	21 (1.9)
Sport	19 (1.8)
Hygiène de vie	11 (1.0)
Rapport protégé	7 (0.7)
Autres*	43 (4)

Autres* : Organisation des rapports, Eviter les partenaires multiples, Echographie, Eviter le stress, Traiter les inflammations, Multiparité, Analyses, Chirurgie, IEC, Allaitement, Ablation de l'utérus, Prévention, Toilette publique, Bilan prénuptial, Eviction lors des infections, Partenaire unique, Eviter le tabac et l'alcool, Moyen naturel, Chimiothérapie, Eviter les produits chimiques.

NB : une participante peut citer un ou plusieurs moyens de prévention de cancer du col utérin.

L'évaluation globale des connaissances des participantes sur les facteurs de risque, les symptômes et les moyens de prévention du cancer du col de l'utérus selon l'échelle de Essi [12] trouve que le niveau de connaissances était mauvais dans l'ensemble (97.68% pour les facteurs du risque, 78.30% pour les symptômes, 98.76% pour les moyens de prévention).

Aucun niveau de connaissance moyen et bon n'a pas été retrouvé.



les facteurs du risque et les symptômes du cancer du col de l'utérus que les autres, et 2.7 fois plus pour les moyens de prévention.

Les femmes primipares avaient 1.67 et 1.27 fois plus d'informations respectivement sur les facteurs du risque et les moyens de prévention du cancer du col de l'utérus par rapport aux femmes nullipares et multipares. Cependant les femmes nullipares étaient 1.46 fois plus informées par rapport aux symptômes du cancer du col de l'utérus par rapport aux autres.

Les femmes avec une longue durée de mariage étaient 1.02 fois mieux informées sur les facteurs du risque et les moyens de prévention du cancer du col de l'utérus par rapport aux autres avec une courte durée de mariage.

Aucune amélioration des connaissances des femmes sur les facteurs du risque, symptômes et moyens de prévention par rapport à l'âge, les antécédents personnels d'infections vaginales à répétitions n'a été retrouvée par ces modèles d'analyse de régression logistique

Table N° 5. Les modèles d'analyse logistique

		Connaissances sur les facteurs de risque			Connaissances sur les symptômes			Connaissances sur les moyens de prévention		
		OR	IC	p	OR	IC	p	OR	IC	p
Niveau de scolarité	Universitaire	3.2	1.73-5.94	0.00	3.20	1.73-5.89	0.00	2.75	1.43-5.28	0.002
Parité	Nullipare	-	-	-	1.46	0.89-2.39	0.12	-	-	-
	Primipare	1.67	1.00-2.79	0.046	-	-	-	1.27	0.73-2.23	0.3
Nombre d'année de mariage		1.02	1.00-1.04	0.020	-	-	-	1.02	1.00-1.04	0.044
Infections vaginales à répétition		-	-	-	-	-	-	-	-	-
Age		-	-	-	-	-	-	-	-	-

- **Evaluation des attitudes et pratiques :**

En matière des attitudes de prévention contre le cancer du col utérin, 61.38% (n=1138) des participantes désiraient auparavant avoir des informations sur ce cancer contre 38.62% (n=716). L'attitude positive était liée significativement au : niveau de scolarité de la femme (p=0.02), la parité (les femmes multipares désiraient avoir des informations que les autres, p=0.000), les antécédents personnels d'infections vaginales à répétition (p=0.01).

Pour le dépistage de cancer du col de l'utérus, 47.90% des participantes (n=888) avaient une attitude positive, elles déclaraient vouloir faire un frottis cervico vaginal mais seulement 43.80% (n=812) l'avaient réellement réalisé.

Les femmes avec une attitude positive vis-à-vis de la prévention du cancer du col utérin étaient motivées à prendre cette initiative par le personnel

de santé dans 77.82% des cas (n=691), 17.91% (n=159) suite à une initiative personnelle, 13.74% (n=122) la famille et les amies et le partenaire dans 1.46% (13) des cas.

En ce qui concerne les pratiques de prévention, 84.47% des femmes désiraient obtenir plus d'informations sur le cancer du col utérin (n=1566) et elles voulaient les avoir de la part des sages –femmes dans 75.54% des cas (n=1183), les gynécologues 62.96% (n=986), les médecins généralistes 13.22% (n=207) et autres sources dans 9.64% (n=151) dont l'internet et les médias étaient majoritaires.

Les participantes ayant réalisé un frottis cervico vaginal représentaient 43.80% (n=812) contre 56.2% (n=1042), les femmes avec des antécédents d'infections vaginales à répétition, niveau de scolarité élevé ont fait plus de FCV que les autres.

La majorité des frottis cervico vaginal (77.59%) ont été réalisés aux niveaux des unités de protection maternelle et infantile (n=630), 21.18% au niveau du secteur privé (n=172) ,3.69% au niveau du centre hospitalo-universitaire (n=30) et 3.45% aux niveaux des établissements publics hospitaliers (n=28).

Environ 46% des participantes avaient fait le frottis cervico vaginal une seule fois (n=377), 25.99% deux fois (n=24) et plus 22.04% plus de deux fois (n=179).

Chez les participantes qui n'ont pas fait de dépistage de cancer du col de l'utérus (n=1042) ; seulement 733 (70.34%) femmes ont déclaraient leurs raisons de ne pas faire un frottis cervico vaginal dont l'ignorance était la raison majoritaire 47.61% (n=368), la peur 16.95% (n=131) l'absence des symptômes révélateurs qui motivent le FCV 14.49% (n=112) et la négligence 11.90% (n=92).

Parmi les participantes à cette étude, 87.97% (n=1623) avaient des propositions pour améliorer l'état de connaissance des femmes sur le cancer du col de l'utérus, 93.72% (n=1521) ont proposé l'intensification de la sensibilisation.

Les moyens de sensibilisation proposés étaient : l'organisation des campagnes de sensibilisation et d'éducation sanitaire (65.25%), les médias (23.48%), l'internet et les réseaux sociaux (7.49%), la publicité (2.44%).

4. Discussion

Cette étude a examiné les connaissances des femmes constantinoises sur le cancer du col de l'utérus, leurs attitudes et pratiques conçues face à ce cancer. La majorité des participantes avaient entendu parler du cancer du col de l'utérus avant, tandis que près des deux tiers de ces femmes déclaraient avoir des connaissances sur le cancer du col utérin. Les médias et l'internet étaient les sources d'information les plus courantes sur le cancer du col de l'utérus.

La proportion des femmes qui croyaient avoir des connaissances sur le cancer du col utérin dans notre étude était nettement élevée (60.09%) par

rapport à une étude faite au Gabon en 2019 ou cette proportion n'a pas dépassé les 16,6% [13].

Moins de la moitié des participantes pensaient connaître au moins un facteur de risque du cancer du col de l'utérus dont les infections vaginales à répétitions étaient majoritaires (56.42%) ,cependant 5.10% de ces femmes pouvaient donner plus de précision sur la nature de ces infections et que c'étaient des infections sexuellement transmissibles , cette proportion qu'est nettement faible par rapport à celle retrouvée à l'occasion d'une enquête nationale ciblant les connaissances, attitudes et pratiques des femmes gabonaises à l'égard du cancer du col utérin en 2019 (29,7%) [13] .

Le un dixième des participantes (10.46%) avaient entendu parler de l'infection à HPV qui est considérée comme le facteur de risque majeur du cancer du col, ce pourcentage est supérieur à celui retrouvé dans une étude faite à Ouganda (7 %) [14] et assez faible par rapport à d'autres études menées dans d'autres régions : Gabon (11,4% %) [13],Malaisie (50,8 %) [15],Inde (44 %) [16],Italie (56,3 %) [17],ces variations peuvent être dues à des différences dans le cadre de l'étude, la population étudiée (âge des participantes), la période d'étude, l'endroit de captation des participantes (centre de santé ,école ,université...).

Concernant les autres facteurs de risque de ce cancer, seulement 12.39%, 2.33% et 0.77% des participantes ont cité respectivement les partenaires multiples, la multiparité, et l'âge précoce de mariage, ces pourcentages sont un peu proches a ceux retrouvés dans l'étude gabonaise (15,4%),(5.2%) et (4.4%) [13] .La prise des contraceptifs oraux et le tabagisme ont été connus comme facteurs de risque du cancer du col utérin dans notre étude avec des pourcentage respectivement de (16.26%) (4.09%) contrairement à l'étude gabonaise ou aucune femme n'a pas pu citer ces deux facteurs [13].

Un pourcentage non négligeable de nos participantes qui ont répondu faussement et pensaient que l'hérédité (15.49%), le manque de

l'hygiène intime (8.9%), sont à l'origine du cancer du col de l'utérus.

Dans cette étude, les femmes ont obtenu les informations sur le cancer du col de l'utérus principalement des médias de masse (télévision, radio) (33.71%), l'internet (25.03%), la culture personnelle (18.55%) et auprès des professionnels de la santé lors des campagnes de sensibilisation dans seulement (9.98 %), ce dernier est assez faible par rapport à d'autre étude [13] ou les campagnes de sensibilisation organisées par le personnel de santé était plus de 32%. L'école représente seulement 2% de l'ensemble des sources d'information au contraire à l'étude gabonaise (11.1%) [13].

Moins de la moitié des femmes de notre étude croyaient connaître les symptômes du cancer du col, un pourcentage assez élevé par rapport à d'autre étude (16,5%) [13], les saignements vaginaux (73.11%), les douleurs lombaires et du bas ventre (51.80%), les infections vaginales (11.37%), les leucorrhées (10.60%), les dyspareunies (4.37%) et les saignements post coïtaux (2.40%)

En comparant à l'étude gabonaise, les pourcentages des femmes qui ont cités les saignements vaginaux et les douleurs lombaires et du bas ventre étaient proches (73.4%) et (55.6%), cependant dans notre étude le pourcentage des femmes qui connaissaient les leucorrhées (10.60) comme signes de cancer du col était faible par rapport au même étude (38.1%). Un point fort pour notre étude et que nos femmes ont pu identifier les dyspareunie et les saignements post coïtaux comme signe de cancer du col utérin contrairement au même étude ou aucune femme n'a pas pu les identifier [13].

Plus des trois quarts (76.43%) des femmes pensaient que le cancer du col utérin était guérissable contre 57.3% [13] et plus de la moitié d'entre elles croyaient connaître les moyens de prévention contre ce cancer. Plus des deux tiers (68.45%) des femmes de notre étude connaissaient le frottis cervico vaginal (FCV) contre (11.2%) dans l'étude gabonaise.

Parmi les moyens de prévention contre le cancer du col de l'utérus, nos femmes ont cité : le frottis cervico vaginal (FCV) (46.53%), l'hygiène intime (31.82%), traitement des infections vaginales (16.47%), le suivi régulier chez un personnel de santé (11.93%), le dépistage (5.27%), l'utilisation du préservatif (4.44%) et la vaccination (3.05%). Le pourcentage des femmes qui connaissaient la vaccination contre le HPV (3.05%) est assez faible par rapport à d'autres études : (32.3%) au Gabon [13], (50%) à Ouganda [14], (50.8%) au Malaisie [15].

Les attitudes et les pratiques de prévention contre le cancer du col de l'utérus étaient défavorable chez plus de la moitié des participantes (56.2%) contre (43.80%) avec une attitude et pratique favorable en matière du dépistage et la réalisation du frottis cervico-vaginal, ces attitudes et pratiques sont nettement meilleures si en se référant à d'autres études ou seulement 18.8% [13] des femmes avaient des attitudes et pratique favorables en matière du dépistage et la réalisation du FCV.

Les raisons des femmes dans notre étude pour la non réalisation d'un FCV se croisent avec d'autres études ou l'ignorance est la raison majoritaire, la peur d'être malade ou la peur du geste en lui-même, la négligence et l'absence des signes révélateurs [13].

Notre étude est considérée comme la première étude qui a visé les connaissances, attitudes et pratiques des femmes sur le cancer du col utérin à Constantine et en Algérie avec un nombre notable de participantes (1857 femmes) ciblant un âge si important qui est l'âge d'éligibilité au dépistage, ce qui nous a permis d'avoir une vision assez claire sur le niveau des connaissances de ces femmes sur ce cancer (facteurs de risque, symptômes, moyens de prévention), sur les moyens et les plates formes de communication qu'on peut adopter et utiliser pour la sensibilisation et l'amélioration des connaissances des femmes sur ce problème, afin d'augmenter leurs adhésions au programme de dépistage et d'éliminer si possible leurs craintes et peur vis-à-vis de cette maladie.

Parmi les limites de notre étude étaient la non inclusion du secteur privé ainsi que les femmes dont l'âge est inférieur à 30 ans.

5. Conclusion :

A la lumière de ces résultats plusieurs actions locales peuvent être entretenues comme l'intensification des campagnes de sensibilisation sur le cancer du col utérin en se veillant sur la qualité des informations et des messages sanitaires à transmettre aux femmes tout en respectant leurs âges, niveau de scolarité, degrés de craintes et peur. La sensibilisation sur ce cancer est la responsabilité de tout professionnel de santé, du médecin spécialiste jusqu'à l'infirmier et c'est le temps de sensibiliser plus sur les facteurs de risque ; spécialement l'infection à HPV qui était nettement méconnue par nos femmes.

Références

1. Global cancer Observatory. [En ligne].; 2021. [Consulté le 05 Decembre 2024]. Disponible sur : <https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/maps-heatmap?mode=population>.
2. Organisation Mondiale de la Santé. [En ligne].; 2024. [Consulté le 04 Janvier 2025]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>.
3. Krishnansu S, Tewari M. Cervical Cancer. The new england journal of medicine. 2025 January 2; 56-71 p.
4. Stratégie mondiale en vue d'accélérer l'élimination du cancer du col de l'utérus en tant que problème de santé publique. [En ligne].; 2020. [Consulté le 04 Janvier 2025]. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/publications/i/item/9789240014107>
5. Organisation Mondiale de la Santé. [En ligne].; 2021. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/publications/m/item/cervical-cancer-dza-country-profile-2021>.
6. Boutekdjiret L, Bouheraoua C, Bouamra A. Institut National de Santé Publique. [En ligne].; 2022 [consulté le 03 Mars 2025]. Disponible sur: https://www.insp.dz/images/PDF/Les%20registres/TumeursAlger/Registre_tumeurs_Alger_2022.pdf.
7. Amarouche S, Medkour I, Boussouf N. Rapport de l'année 2019 du registre du cancer de la wilaya de Constantine. constantine.; 2019.
8. Sylla, Malvi, and all. A prospective cohort study comparing efficacy of 1 dose of quadrivalent human papillomavirus vaccine to 2 and 3 doses at an average follow up of 12 years postvaccination. JNCI Monographs. 2024 October-November; 2024(67): 317–328 p.
9. Kada Mo. Collection Textes Réglementaires sur la Santé. Algérie ; 2016.
10. Direction de la santé et de population C. Evaluation du programme national du dépistage du cancer du col de l'utérus. Constantine : 2023.
11. Douglas P, Gross. Application des connaissances et changement de comportement : patients, prestataires et populations. Physiotherapy Canada. 2012 ; 64(3).
12. Essi MJ, Njoya O. L'Enquête CAP (Connaissances, Attitudes, Pratiques) en Recherche Médicale. Health Sci. 2013 June ; Vol 14(2).
13. connaissances, attitudes et pratiques a l'égard du cancer du sein et du cancer du col de l'uterus au gabon : enquete nationale. Libreville, Gabon; 2020.
14. Stephen, Deogratius M, Christopher GO. Awareness of cervical cancer risk factors and preventive approaches, and perceived causes of cervical cancer among secondary school girls: a cross-sectional study in Northern Uganda. 2024 Jul 8; 56(1).
15. Jalani F, Rani M, Isahak I, Aris M, Roslan N. Knowledge, Attitude and Practice of Human Papillomavirus (HPV) Vaccination among Secondary School Students in Rural Areas of Negeri Sembilan, Malaysia. International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine & Public Health. 2016; 8 No. 6.
16. Rashid S, Labani S, Das B. Knowledge, awareness and attitude on HPV, HPV vaccine and cervical cancer among the college students in India. PLoS ONE. 2016; 11.
17. Trucchi C, Amicizia D, Tafuri S, Sticchi L. Assessment of knowledge, attitudes, and propensity towards HPV vaccine of young adult students in Italy. Vaccines. 2020; 8. (consulté le jour/mois/année



Maladies autoimmunes et inflammatoires : aspects épidémiologiques et étiopathogéniques

Autoimmune and inflammatory diseases: Epidemiological and etiopathogenic aspects

A. TAHIAT¹ et S. CHEMALI²

¹ Laboratoire de Biologie Médicale, EPH de Rouïba & Université Alger1, Alger, Algérie; ² Service de Médecin Interne, EPH de Rouïba & Université Alger1, Alger, Algérie.

Email: azzedinetahiat@gmail.com

Résumé :

Les maladies auto-immunes et inflammatoires (MAI/I) regroupent plus de 80 affections caractérisées par une rupture de tolérance immunitaire vis-à-vis des composants du soi. Ces pathologies ont souvent une origine génétique complexe, combinant prédisposition génétique et facteurs environnementaux. Elles se divisent en deux grandes catégories : les MAI/I systémiques (non spécifiques d'organe) et les MAI/I spécifiques d'organe, telles que le diabète de type 1 ou la sclérose en plaques. Les MAI/I touchent de manière disproportionnée les femmes, notamment dans des pathologies comme le lupus ou la thyroïdite de Hashimoto, bien que d'autres, comme les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, présentent une répartition plus équilibrée entre les deux sexes. Des variations géographiques du sex-ratio et de la prévalence des MAI/I ont été observées, suggérant un rôle significatif des facteurs environnementaux. Les recherches sur les déterminants génétiques ont permis d'identifier des allèles HLA spécifiques associés à ces maladies, et les progrès des études génétiques, notamment les GWAS (Genome-Wide Association Studies), ont mis en évidence des loci partagés entre plusieurs pathologies, suggérant des voies physiopathologiques communes.

Mots clés: Maladies autoimmunes et inflammatoires; Sex-ratio; Prévalence; Etiopathogénie; Fond génétique commun.

Abstract:

Autoimmune and inflammatory diseases (AID/ID) encompass over 80 conditions characterized by a breakdown in immune tolerance toward components of the self. These diseases often have a complex genetic origin, arising from genetic susceptibility combined with environmental factors. They are categorized into systemic AID (non-organ-specific) and organ-specific AID, such as type 1 diabetes and multiple sclerosis. AID/ID disproportionately affect women, particularly in conditions like lupus or Hashimoto's thyroiditis, though others, such as chronic inflammatory bowel diseases, show a more balanced gender ratio. Geographical variations in the sex ratio and the prevalence of AID/ID have been observed, suggesting a significant role of environmental factors. Genetic research has identified specific HLA alleles associated with various AID/ID, and advances in genetics, especially GWAS (Genome-Wide Association Studies), have highlighted shared loci between multiple diseases, indicating common pathophysiological pathways.

Keywords: Autoimmune and inflammatory diseases; Sex ratio; Prevalence; Etiopathogenesis; Common genetic background.

1. Introduction

Les maladies autoimmunes (MAI) constituent un ensemble hétérogène de plus de 80 pathologies différentes dues à une rupture de tolérance vis-à-vis d'un ou plusieurs constituants du soi. Depuis la première démonstration par Landsteiner de la nature "autoimmune" de l'hémoglobininurie paroxystique au froid, contredisant ainsi la doctrine de "l'horreur auto-toxique" d'Ehrlich, jusqu'à l'ère des biothérapies et des immunothérapies ciblées, en passant par la théorie des "clones interdits" de Burnett-qui lui a valu le prix Nobel au milieu des années 1950s-notre conception de l'autoimmunité et des MAI a beaucoup évolué. A l'état actuel d'avancement des connaissances, les MAI sont perçues comme des pathologies à génétique complexe résultant de la conjonction d'un fond de susceptibilité génétique et de l'exposition à des facteurs environnementaux **(1)**. Classiquement, les MAI sont classées en deux grands groupes : (i) les MAI non spécifiques d'organe (MAINSO) ou maladies systémiques, représentées principalement par les connectivites et les vascularites à ANCA (pour anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles) et (ii) les MAI spécifiques d'organe (MAISO) telles que le diabète de type 1 (DT1) et la sclérose en plaques. Par ailleurs, les MAI font partie d'un ensemble plus large appelé "maladies inflammatoires" qui englobe d'autres maladies, présentant des stigmates biologiques et histologiques d'un processus inflammatoire chronique sans pour autant obéir strictement à la définition d'une MAI (i.e., pas d'autoanticorps et pas d'auto-antigènes identifiés). Dans cette catégorie, on trouve les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et les spondylarthropathies **(2)**. La figure ci-dessous illustre la classification des différentes maladies inflammatoires selon McGonagle et al. **(3)**.

2. Epidémiologie

2.1. Sex-ratio :

Les maladies autoimmunes et inflammatoires (MAI/I) se répartissent d'une manière inégale sur les deux sexes avec une prévalence généralement plus élevée chez la femme (4). Cette prédominance féminine est assez prononcée dans le lupus érythémateux systémique (LES), le syndrome de Sjögren (SS), la thyroïdite de Hashimoto et la cirrhose biliaire primitive (CBP), alors qu'elle est modérée dans la sclérose en plaque et la maladie cœliaque. Il existe par ailleurs, un certain nombre de MAI/I qui présentent une distribution équilibrée entre les deux sexes, voire une légère prédominance masculine. C'est le cas notamment des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, du DT1 et de la spondylarthrite ankylosante (SPA) (Figure N°1) (4).

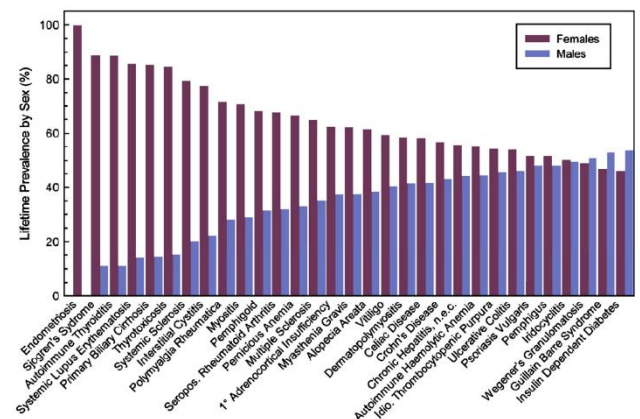


Figure N°1 : Répartition selon le sexe des différentes MAI
(4)

Afin d'étudier la variation du sex-ratio des différentes MAI/I en fonction de la région géographique, l'équipe de Ngo et al. a comparé les données épidémiologiques obtenues à partir de huit pays situés sur quatre continents différents : USA, Angleterre, France, Danemark, Japon, Chine, Inde et Australie **(5) (Figure N°2)**. D'une manière générale, il a été constaté que le sex-ratio était assez comparable entre les différents pays, à quelques différences près : la maladie cœliaque, par exemple, est plus fréquente chez les hommes en Inde

contrairement aux autres pays où on note plutôt une prédominance féminine (60 à 80%) (5) ; la maladie de Crohn (MC) présente une distribution équilibrée entre les deux sexes en Europe, aux USA et en Chine alors qu'au Japon, 70% des patients sont de sexe masculin (5). D'une manière intéressante, le sex-ratio d'une MAI peut varier aussi avec le temps ; prenons le cas de la sclérose en plaques, les premières études, vers les années 1950s rapportaient des prévalences équivalentes pour les deux sexes (sex-ratio F:M = 1:1) (6), puis vers les années 1980s le sex-ratio avait atteint 2:1 (7), alors que dans les publications récentes le sex-ratio avoisine 3:1 (8).

En somme, la prédominance féminine notée dans la plupart des MAI tient à un certain nombre de facteurs, notamment endocriniens (i.e., hormones féminines et leur impact sur le système immunitaire chez la femme). La variation du sex-ratio en fonction de la région géographique suggère par ailleurs l'implication des facteurs environnementaux (5).

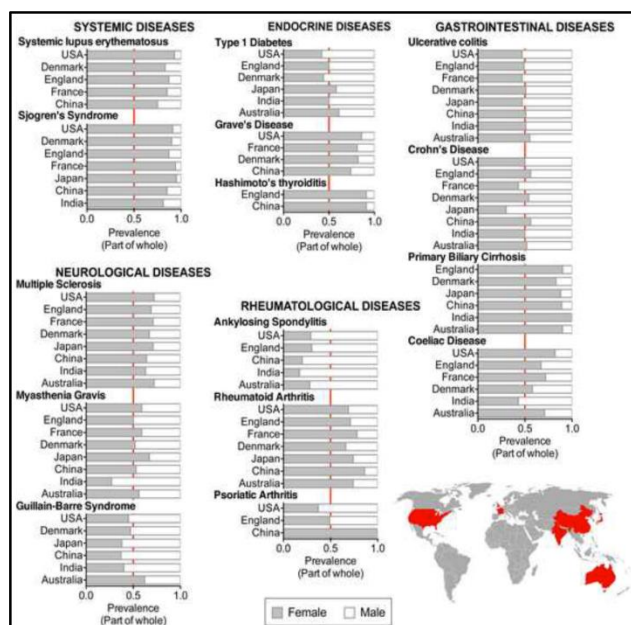


Figure N°2 : Variation du sex-ratio en fonction de la région géographique (5)

2.2. Prévalence :

Les données sur la prévalence globale des MAI/I sont rares. Malgré le nombre d'articles publiés chaque année sur PubMed, les données

épidémiologiques sur les MAI sont souvent fragmentaires et concernent généralement une seule maladie ou un groupe restreint de maladies (ex., maladies rhumatismales). En outre, ces données viennent souvent des pays développés d'Europe centrale et d'Amérique du Nord, elles ne sont donc pas forcément représentatives de la population mondiale encore moins de la population algérienne.

La première étude à s'être intéressée à l'épidémiologie des MAI/I fut publiée en 1997 par Jacobson et al. (9). Les auteurs ont étudié les prévalences individuelles et cumulées de 24 MAI/I différentes, en réalisant une synthèse des études de prévalence publiées entre 1965 et 1995 (des études qui provenaient essentiellement des USA et d'Europe). Les résultats obtenus montrent que : l'hyperthyroïdie de Basedow (1151,5/100 000), la maladie de Hashimoto (791,6/100 000), la polyarthrite rhumatoïde (PR) (860/100 000), le vitiligo (400,2/100 000), le DT1 (192/100 000) et l'anémie pernicieuse (151/100 000), sont les MAI les plus fréquentes et la prévalence cumulée des 24 MAI/I est de 3,2%, soit un (01) américain sur 31 qui serait atteint d'au moins une MAI/I (9).

Une approche différente fut adoptée par l'équipe d'Eaton et al. (4). Les auteurs ont établi les prévalences de 31 MAI/I différentes en se basant sur les données récoltées (entre 1977 et 2001) du registre national des hospitalisations au Danemark (Danish National Hospital Register). L'utilisation d'un registre national présente de nombreux avantages, elle permet notamment de tenir compte du chevauchement (coexistence) de deux MAI/I ou plus chez un même individu et ainsi une estimation précise de la prévalence individuelle des différentes maladies. La prévalence globale des 31 MAI/I dans la population danoise est de 5,3%. Les MAI/I les plus fréquentes sont le DT1 (946/100 000), la maladie de Basedow (629/100 000), la PR (381/100 000), la rectocolite hémorragique (RCH : 378/100000) et la MC (225/100000) (4).

L'étude danoise d'Eaton et al. présente néanmoins certaines faiblesses. D'abord elle est limitée à une seule population, elle n'est donc pas représentative de la population mondiale. Ensuite, elle sous-estime grandement la prévalence des MAI/I qui ne nécessitent pas forcément une hospitalisation telles que la maladie cœliaque, les thyroïdites de Basedow et Hashimoto, le psoriasis, le vitiligo et l'alopecie. Dans une revue de la littérature publiée en 2009, Cooper et al., ont estimé que les prévalences de ces maladies seraient 5 à 10 fois plus élevées (10). En effet, dans une étude hollandaise portant sur 50700 adultes, la prévalence de la maladie cœliaque était de 16/100 000 lorsque les auteurs tenaient compte que des formes symptomatiques alors que cette dernière grimpeait à 350/100 000 lorsqu'ils avaient inclus les formes asymptomatiques (11). Ainsi, en apportant des corrections sur les prévalences de ces maladies (i.e., maladie cœliaque, maladies de Basedow et Hashimoto, psoriasis et vitiligo) et en tenant compte des comorbidités (patients présentant ≥ 2 MAI), la prévalence globale des MAI/I passerait de 5,3 à 7,6% en multipliant par un facteur de correction égal à cinq, elle atteint les 9,4% en appliquant un facteur de correction égal à dix. Par ailleurs, Cooper et al. ont tâché d'établir les prévalences individuelles de 29 MAI/I en fonction des différentes régions géographiques et en se basant sur les données de la littérature publiées entre 1989 et 2008. L'analyse de la prévalence des différentes MAI/I en fonction de la région géographique a montré des variations minimales pour certaines MAI/I et des variations importantes pour d'autres (10). A titre d'exemple, la sclérose en plaques et la maladie de Basedow sont nettement plus fréquentes en Europe et en Amérique du nord comparativement aux pays du proche orient et d'Asie (10, 12) (Figure N°3).

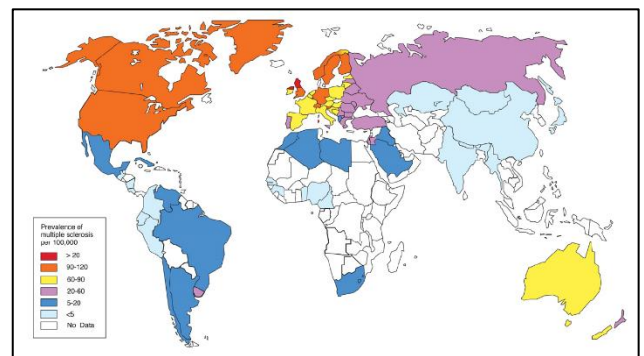


Figure N°3 : Distribution géographique de la sclérose en plaques (12).

2.3. Association et chevauchement des MAI :

Plusieurs études épidémiologiques ont montré une association et un chevauchement de certaines MAI/I au sein d'une même famille ou chez un même individu. Ces associations surviennent plus fréquemment que le ne le voudrait le simple hasard (10). L'étude de Somers et al., est sans doute l'une des meilleures à avoir analysé ses associations. Les auteurs ont utilisé comme base de données la *General Practice Research Database (GPRD)* du Royaume Uni (13). Ils ont constaté l'existence d'une association fréquente de la thyroïdite de Hashimoto à la PR et au DT1. En effet, les patients atteints d'un diabète autoimmunitaire présentent un risque quatre fois plus élevé à développer une thyroïdite de Hashimoto, comparativement à la population générale. Dans l'étude de Koulentaki et al. les patients atteints d'une RCH ont un risque 30 fois plus élevé à développer une CBP. Dans l'étude canadienne de Ramagopalan et al. on note également une association fréquente des thyroïdites autoimmunes à l'anémie de Biermer (14). A contrario, certaines MAI coexistent très rarement. Dans l'étude de Somers et al. les patients atteints d'une PR ont une incidence plus faible de la sclérose en plaque (13). D'un autre côté, Nielsen et al. rapportent une faible incidence de la PR chez les patients atteints de la sclérose en plaques (15).

Par ailleurs, de nombreuses études ont noté une survenue fréquente et préférentielle de certaines

MAI/I chez les apparentés des patients atteints de pathologies autoimmunes (10). Nielsen et al. ont retrouvé une fréquence accrue du DT1 chez les apparentés de patients atteints de sclérose en plaques (16). L'équipe de Cooper et al. ont fait observé une survenue fréquente des cas familiaux d'hypothyroïdie de Hashimoto au cours du LES. Enfin, Anaya et al. ont noté une fréquence élevée des dysthyroïdies autoimmunes chez les apparentés des patients atteints de DT1. Au total, les associations préférentielles de certaines MAI/I au sein d'une même famille ou chez un même individu seraient liées à l'existence d'un fond génétique partagé.

3. Déterminisme des MAI/I :

Les MAI/I sont en règle générale des pathologies à génétique complexe qui résultent de la conjonction d'un fond de susceptibilité génétique et de l'exposition à des facteurs environnementaux (17) (Figure N°4).

3.1. Facteurs génétiques :

L'implication des facteurs génétiques dans le développement des MAI/I est désormais bien établie (i.e., cas familiaux, concordance des jumeaux homozygotes, prédominance féminine, ect.) (17). Les preuves les plus irréfutables viennent des MAI monogéniques telles que *l'Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy (APECED)* et *l'Immunodysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome*, qui se transmettent selon un mode mendélien. Cependant l'immense majorité des MAI ne sont pas monogéniques, elles résulteraient plutôt de l'implication de plusieurs gènes de susceptibilité ayant chacun un poids relativement modeste dans l'immunopathogénie de la maladie (18). Les premières études portant sur la génétique des MAI ont pointé du doigt la région du CMH ; de nombreux allèles HLA ont été associés à des MAI/I telles que la maladie cœliaque (CMH-II : DQ2 et DQ8), la SPA (CMH-I : B27), le LES (CMH-II : DR3, DR2 et DR8 ; CMH-III : CFB,

C4A, C4B), la PR (CMH-II : DR4 ; CMH-III : TNF) et le psoriasis (CMH-I : Cw*0602, Cw*1203) (19). Les allèles HLA constituent certes les facteurs de susceptibilité les plus puissants, mais leur fréquence parfois élevée dans la population générale suggère fortement l'existence d'autres gènes de susceptibilité situés en dehors de la région du CMH (18).

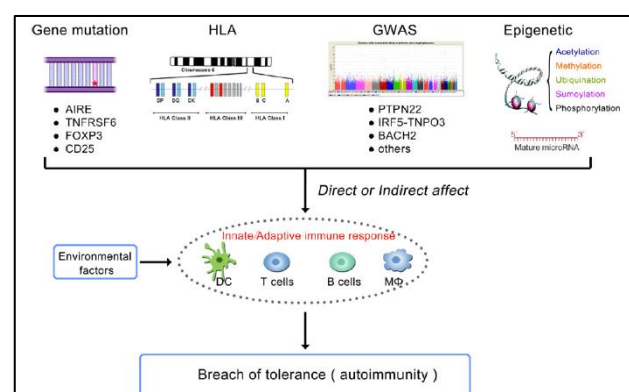


Figure N°4 : étiopathogénie des MAI/I (18)

L'immunogénétique des MAI/I a tiré profit des avancées considérables enregistrées en matière de biologie moléculaire, avec la mise en place des plateformes de génotypage de haut débit permettant l'analyse simultanée de millions de polymorphismes. Parallèlement, du fait de la production d'un grand nombre de données, les outils d'analyse statistique se sont affinés conduisant à une nouvelle conception de ces maladies dites à génétique complexe et à une meilleure compréhension de la participation des facteurs génétiques dans le déterminisme de ces maladies. Ainsi, les *Genome Wide Association Studies (GWAS)* ont avantageusement remplacé les études d'associations classiques (gène candidat) ainsi que les analyses de liaison sur des familles multiplex. GWAS correspond à une étude d'association cas-témoins, sans hypothèse préalable, testant en une seule fois plusieurs centaines de milliers de variations simple base ou *single nucleotide polymorphism (SNP)*. Compte tenu du très grand nombre de SNP testés au cours du GWAS, le seuil de signification statistique requiert des valeurs de $p < 10^{-7}$. Cette contrainte

a pour conséquence l'utilisation d'échantillons de grande taille (>10000) (20).

Au cours de ces quinze dernières années, les GWAS ont révolutionné notre compréhension de l'étiopathogénie des MAI/I. Les données obtenues des différentes cohortes et méta-analyses ont permis d'établir des cartographies génétiques des différentes maladies inflammatoires. Ces données sont stockées et mises à disposition dans des bases de données publiques (NHGRI GWASCatalog, GWASdb, Gen2Phen, GWASCentral, et ImmunoBase) qui sont mises à jour régulièrement. A ce jour, pas de moins de 600 loci ont été identifiés comme étant des facteurs de risque ($p < 5 \times 10^{-8}$) de MAI/I (21).

D'une manière très intéressante, plusieurs allèles de susceptibilité identifiés par les GWAS prédisposent à différentes MAI/I, illustrant le concept d'un « fond génétique partagé » par les MAI/I et suggère l'existence de voies physiopathologiques communes (21) (Figure N°5). Dans une méta-analyse récente portant sur les MICI, 163 loci de susceptibilité sont identifiés dont 110 (67%) partagés en la MC et la RCH (30 étaient spécifiques de la MC et 23 de la RCH). Environ un tiers (N=66) de ces loci étaient déjà identifiés comme des facteurs de risque dans d'autres MAI/I (22). Dans une autre méta-analyse portant sur plus de 30000 cas de PR et 73000 sujets contrôles, 101 loci non-HLA, hébergeant 377 gènes de susceptibilité furent identifiés. Près d'un tiers d'entre eux sont partagé avec d'autres MAI/I (23).

Afin de mieux étudier le chevauchement des fonds génétiques des différentes maladies inflammatoires, Nassima Fodil et al. ont réalisé une analyse combinée des principales GWAS portant sur les 22 MAI/I les plus fréquentes. Sur les 439 loci identifiés comme facteurs de susceptibilités, 203 (46%) étaient partagés par deux MAI/I ou plus et 42 (9,6%) par cinq MAI/I ou plus (Figure N°5) (21). Les loci situés dans la région du CMH-II (i.e., HLA-DQ/HLA-DR) étaient les plus fréquemment retrouvés, ils ont été

identifiés dans toutes les MAI/I incluses dans l'étude. Les autres loci partagés concernent une variété de molécules impliquées dans les réponses immunitaires innées et adaptatives, parmi lesquelles, on cite : (i) les pattern recognition receptors (PRR) et les protéines impliquées dans leur signalisation ; (ii) les molécules impliquées dans la maturation et la sélection négative des lymphocytes T et B ; (iii) les molécules intervenant dans les étapes de processing et de présentation d'antigène (Ag) ; (iv) les molécules impliquées dans la polarisation des T helpers et la sécrétion des cytokines inflammatoires (21).

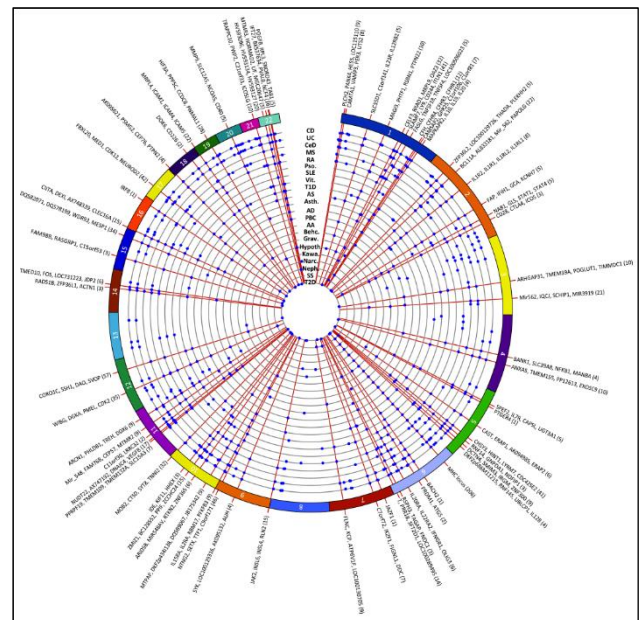


Figure N°5 : Chevauchement des fonds génétiques de susceptibilité des MAI/I (21)

Au total, des avancées spectaculaires ont été enregistrées en matière d'immunogénétique des MAI/I au cours de ces vingt dernières années. L'accès à des techniques de génotypage de haut débit et les GWAS ont révélé l'existence d'un fond génétique commun à plusieurs MAI/I ce qui explique en partie l'association et la coexistence de ces maladies chez un même individu ou au sein d'une même famille. D'un autre côté, mis à part les gènes du CMH, le poids de la plupart des allèles de susceptibilité identifiés par ces techniques dites de nouvelle génération est

relativement faible (odds ratio < 2) et les conséquences fonctionnelles ne sont élucidées que pour très peu d'entre eux.

3.2. Facteurs environnementaux :

L'étude de l'étiopathogénie des MAI/I devra obligatoirement inclure la variable « environnement » afin d'évaluer non seulement la part de la composante environnementale mais aussi les conséquences engendrées suite aux interactions gène-environnement (17) (Figure n°6).

De nombreuses études ont démontré l'implication d'un certain nombre de facteurs environnementaux, tels que les agents infectieux, les médicaments et les rayons ultraviolets (UV), dans le développement des MAI/I. Ces derniers agissent via des voies physiopathologiques impliquant des gènes de susceptibilité de MAI/I (17). Le LES reste à ce jour l'une des MAI les plus explorées dans ce domaine avec la mise en évidence d'interactions gène-environnement. En effet, certains produits chimiques (ex., amines aromatiques et organophosphates) ainsi que certains médicaments (ex., thiazides, hydralazines, inhibiteurs calciques et interféron α (IFN α)) sont connus pour induire des formes réversibles de LES (lupus induit).

A titre d'exemple, L'IFN α déclenche via son récepteur (i.e., IFNAR1 et IFNAR2), une cascade de signalisation impliquant des protéines kinases et des facteurs de transcription (ex., TYK2, IKZF1 et STAT4), identifiés comme des facteurs de susceptibilité à la maladie lupique. En outre, les études transcriptomiques, réalisées notamment sur les cellules mononuclées du sang périphérique, montrent l'existence d'une signature de type IFN-I dans le LES (24).

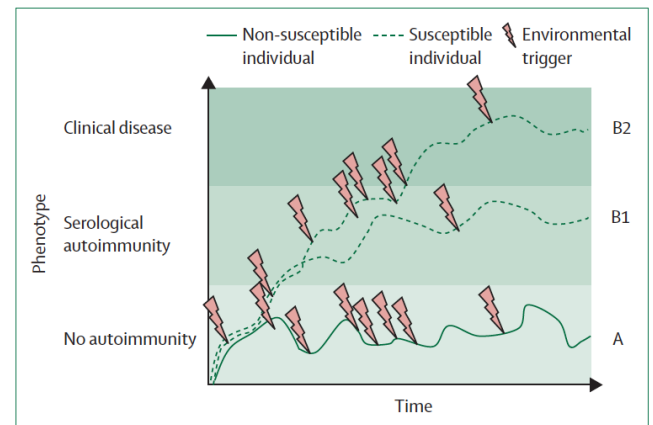


Figure N°6 : Interactions gène –environnement (17)

Commentaire : Cette figure illustre les interactions gène-environnement. Les sujets B1 et B2 sont génétiquement identiques et prédisposés à développer une MAI. Le déclenchement des manifestations cliniques dépend de l'exposition à des facteurs environnementaux. Le sujet A n'est pas prédisposé génétiquement à développer une MAI, il ne présentera pas de manifestations d'autoimmunité même s'il est exposé aux mêmes facteurs environnementaux que le sujet B2.

Les agents infectieux notamment viraux ont été identifiés par de nombreuses études comme de puissants facteurs favorisant le développement MAI/I. Les hypothèses initiales avançaient la possibilité d'une réaction croisée entre les structures microbiennes et les Ag du soi (hypothèses du mimétisme moléculaire). Les connaissances actuelles sur les prédispositions génétiques et le rôle prépondérant des IFN de type I dans le développement des maladies systémiques, laissent suggérer des mécanismes beaucoup plus subtils tels que l'interaction des agents viraux avec les TLR (i.e., TLR 7, 8, et 9) et le déclenchement subséquent d'une cascade de signalisation impliquant des variants géniques de susceptibilités (ex., IRAK1, TNFAIP3, TNIP1, IRF5 et IRF7). Par ailleurs, l'implication d'autres facteurs environnementaux dans le déclenchement et l'exacerbation des MAI/I tels que les rayons UV dans le lupus cutané et le tabac dans la PR et le SS est bien documentée (17).

4. Conclusion :

Les maladies autoimmunes et inflammatoires constituent un défi majeur pour la santé publique,

avec une prévalence cumulative estimée à près de 10%. Cette revue met en évidence les aspects épidémiologiques et étiopathogénétiques de ces pathologies, en soulignant l'interaction complexe des facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques. Les avancées récentes ont enrichi notre compréhension de ces processus, ouvrant la voie à des stratégies diagnostiques et thérapeutiques plus ciblées.

Références

1. Mackay IR. Travels and travaux of autoimmunity: a historical journey from discovery to rediscovery. *Autoimmun Rev.* 2010;9(5):251-8.
2. Sibilia J, Comment définir et classer les maladies inflammatoires ? *Revue du Rhumatisme* 2007;74:714-725.
3. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med* 2006;3(8):e297.
4. Eaton WW, Rose NR, Kalaydjian A, Pedersen MG, Mortensen PB. Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. *J Autoimmun* 2007;29:1-9. S.T.
5. Ngo, F.J. Steyn, P.A. McCombe, Gender differences in Autoimmune Disease, *Front Neuroendocrinol.* 2014;35(3):347-69.
6. Buckley, O. E., Introduction. in: R.W. Miner, (Ed.), *The status of multiple sclerosis*, Ann NY Acad Sci, 1954;541-720.
7. Confavreux, C., Aimard, G., and Devic, M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain.* 1980;103(2):281-300.
8. Ramagopalan, S. V., Goldacre, R., Skingsley, A., Conlon, C., and Goldacre, M. J., 2013. Associations between selected immune-mediated diseases and tuberculosis: record21 inkage studies. *MC Med* 2013;4;11:97.
9. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol.* 1997; 84:223-43.
10. Cooper GS, Bynum ML, Somers EC. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *J Autoimmun.* 2009;33(3-4):197-207.
11. Schweizer JJ, von Blomberg BM, Bueno-de Mesquita HB, Mearin ML. Coeliac disease in The Netherlands. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39:359-64.
12. Shapira Y1, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Defining and analyzing geoepidemiology and human autoimmunity. *J Autoimmun.* 2010;34(3):J168-77.
13. Somers EC, Thomas SL, Smeeth L, Hall AJ. Are individuals with an autoimmune disease at higher risk of a second autoimmune disorder? *Am J Epidemiol* 2009;169:749-55.
14. Ramagopalan SV, Dymment DA, Valdar W, Herrera BM, Criscuoli M, Yee IM, et al. Autoimmune disease in families with multiple sclerosis: a populationbased study. *Lancet Neurol* 2007;6:604-10.
15. Nielsen NM, Frisch M, Rostgaard K, Wohlfahrt J, Hjalgrim H, Koch-Henriksen N, et al. Autoimmune diseases in patients with multiple sclerosis and their first-degree relatives: a nationwide cohort study in Denmark. *Mult Scler* 2008;14:823-9.
16. Nielsen NM, Westergaard T, Frisch M, Rostgaard K, Wohlfahrt J, Koch-Henriksen N, et al. Type 1 diabetes and multiple sclerosis: a Danish population-based cohort study. *Arch Neurol* 2006;63:1001-4.
17. Wahren-Herlenius M, Dörner T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *Lancet.* 2013; 31;382(9894):819-31.
18. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med.* 2015;278(4):369-95.
19. Sollid LM, Pos W, Wucherpfennig KW. Molecular mechanisms for contribution of MHC molecules to autoimmune diseases. *Curr Opin Immunol* 2014;31:24-30.
20. Dieudé Ph, Dawidowicz K. Déterminisme des pathologies auto-immunes : facteurs génétiques et environnementaux *Revue du Rhumatisme* 2010;77(4):283-287
21. Fodil N, Langlais D, Gros P. Primary Immunodeficiencies and Inflammatory Disease: A Growing Genetic Intersection. *Trends Immunol.* 2016;37(2):126-140.
22. Jostins, L. et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012;491:119-124.
23. Okada, Y. et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature* 2014;506:376-381.
24. Chang C, Gershwin ME. Drugs and autoimmunity: a contemporary review and mechanistic approach. *J Autoimmun* 2010; 34: J266-75.



Scoliose et Orthopédie Dento-faciale.

Scoliosis and Dentofacial Orthopedics.

A.Kheroua¹, S.Tabbi¹, R.Dahmas¹, S.Meddah¹

1. Service d'Orthodontie de Blida .Algérie

ker_as83@hotmail.fr

Résumé:

Même si le lien de cause à effet entre les malocclusions dentaires et les troubles de la posture n'est pas clairement défini, la littérature semble être unanime quant à l'interrelation entre certaines malocclusions et la scoliose idiopathique. Nous avons mené une étude cas-témoins sur 31 patients scoliotiques et leurs témoins sains. Le recueil des données a été fait sur la base d'un questionnaire et un examen clinique complet de la cavité buccale et du rachis, confirmé par radiographie.

Le lien entre la scoliose idiopathique et la malocclusion dentaire a été apprécié en calculant l'Odds ratio et son intervalle de confiance. Il a été retrouvé à 3,38 (1,18 – 9,70) avec un p significatif à $p < 0,021$ laissant croire que les patients atteints de scoliose idiopathique ont trois fois plus de risque d'avoir des malocclusions dentaires associées. Les anomalies du sens sagittale, la DDM et la non coïncidence des milieux inter-incisifs sont les plus représentées, probablement en relations aux adaptations positionnelles des pièces squelettiques crâniennes et basicrânienne.

Mots clés: Scoliose, Ostéopathie ; Orthopédie dento-faciale Malocclusion

Abstract:

Although the causal link between malocclusions and osteopathy is not clearly defined, the literature seems to be unanimous on the interrelation between some malocclusions and idiopathic scoliosis. We conducted a case-control study on 31 scoliosis patients and their healthy controls. Data collection was based on a questionnaire and clinical examination of the spine and oral cavity, confirmed by radiography.

The link between idiopathic scoliosis and dental malocclusion was assessed by calculating the odds ratio and its confidence interval. It was found at 3.38 (1.18 - 9.70) with a significant p at $p < 0.021$ suggesting that patients with idiopathic scoliosis are three times more likely to have associated dental malocclusions.

Sagittal direction anomalies, DDM and non-coincidence of inter-incisal media are the most represented, probably in relation to the positional adaptations of the cranial and basic cranial skeletal parts.

Keywords: Scoliosis; Osteopathy Dentofacial orthopedics Malocclusion

Introduction

La scoliose est une déviation permanente de la colonne vertébrale, liée à une rotation des vertèbres. Elle survient surtout dans l'enfance et l'adolescence. [1]

Même si le lien entre les malocclusions et les troubles de la posture n'est pas clairement défini dans certaines études [2,3,4,5], la littérature semble être unanime quant à l'interrelation entre les malocclusions et la scoliose.

Lippold et al [6] ont trouvé une corrélation statistiquement significative entre malocclusions de classe II et scoliose. L'étude publiée par Ben-Bassat et al [7] montre que les malocclusions de patients scoliotiques présentent davantage d'éléments asymétriques dans les dimensions sagittales et transversales. Les auteurs ont observé une prévalence statistiquement plus importante des malocclusions de classe II subdivision, des déviations des médianes incisives maxillaires et surtout mandibulaires et des occlusions inversées antérieures et postérieures.

Les relations entre occlusion dentaire et scoliose ont également été étudiées chez l'animal comme D'Attilio et al. [8] Ils ont induit, en une semaine, le développement d'une courbure scoliotique chez le rat en surélevant unilatéralement son occlusion. Le rétablissement d'une harmonie occlusale par surélévation controlatérale de l'occlusion, pendant une autre semaine, s'accompagne chez 83 % des rats étudiés d'un retour à l'alignement vertébral initial. L'alignement rachidien semble donc pouvoir être influencé par l'occlusion dentaire chez le rat. (Figure.1)

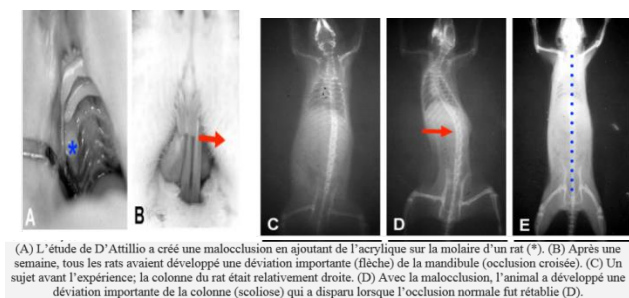


Figure N° 1. L'expérience d'Attilio chez le rat^[3]

2. Matériel et Méthode

2.1. Type de l'étude :

Nous avons mené une étude cas-témoins transversale, analytique, sur des patients scoliotiques et leurs témoins sains.

2.2. Objectif de l'étude :

L'objectif de notre étude est de démontrer un éventuel lien entre la présence de scoliose idiopathique et les malocclusions dentaires

2.3. La population de l'étude :

Nous avons inclus 62 patients, en suivant les critères d'inclusion et de non-inclusion suivant :

✓ Critères d'Inclusion :

Âge entre 6 et 15 ans, de sexe confondu filles et garçons.

Les patients présentant une scoliose idiopathique ou pas.

✓ Critères de Non-inclusion :

Les patients avec des scolioses non idiopathiques à savoir malformatives et autres, ainsi que les déformations vertébrales sur le plan sagittal comme les hypercyphoses thoraciques.

Les patients ayant déjà bénéficiés d'un appareillage orthodontique au préalable.

2.4. Déroulement de l'étude

Nous avons participé à la consultation du Dr. Belabassi, consultation spécialisée dans les déformations vertébrales, au niveau du service de médecine physique et rééducation (MPR) du CHU Djilali Bounaama à Douera.

Nous avons mené notre étude sur quatre mois, de Février à mai 2018, en assurant une consultation bihebdomadaire qui nous a permis de recruter notre échantillon.

Les patients ont d'abord subi un interrogatoire et un examen clinique minutieux du rachis, des mesures anthropométriques ont été réalisées à savoir ; la prise du poids et la mesure des tailles debout et assis. L'examen du tronc se fait sur patient dévêtu torse nu, à l'aide d'un fil à plomb

en position debout de dos et de profil, la position penchée en avant objective la gibbosité, signe clinique le plus fidèle de la scoliose et la confirmation est déterminée par la mesure de l'angle de Cobb sur la télémétrie.

Nous avons assuré par la suite conjointement un examen orthodontique minutieux qui a débuté par l'anamnèse récoltant toutes les données démographiques du patient, puis procédant aux observations subjectives et à des mesures objectives à l'aide de l'examen exo buccal et endo-buccal.

L'examen exo-buccal comprend :

- Examen du visage de face et de profil avec prise de photos exo-buccales
- Examen des parties molles : le front, le nez, la joue, les lèvres et le menton.

-Examen des articulations temporo-mandibulaires.

L'examen endo-buccal comprend :

- Hygiène et muqueuse buccale.
- Examen du parodonte et du pharynx.
- Examen de la denture : examen des deux arcades séparées + examen de l'occlusion statique et dynamique dans les trois sens de l'espace et prises de photos endo-buccales

Pour cela un plateau classique de consultation à été utilisé (miroir, sonde, parcelles). Nous avons également eu recours à certains instruments de mesure fréquemment utilisés pour le calcul de la DDM, l'overjet, overbite...(fil de laiton ,pied à coulisse..)

Le recueil des données a été fait sur la base des fiches de consultation (MPR et ODF) qui ont relevé toutes les données de l'interrogatoire, l'examen clinique du rachis et de la cavité buccale, confirmé par l'examen radiographique. (Figure.2)



Figure N° 2. Examen clinique occlusal et radiologique des patients

2.4. L'analyse statique :

Nous avons comparé des moyennes et des pourcentages, à l'aide du test t de Student et calculer l'OR (Odds Ratio) qui représente le critère de jugement avec un seuil de significativité $p < 0,05$ avec le logiciel statistique SPSS version 2.0.

3. Résultats

3.1. Caractéristiques démographiques :

3.1.1. Dans l'échantillon global : N=62

Table N°1 : Répartition selon le sexe dans l'échantillon global

	N	%
Sexe F	45	72.6
M	17	26.4

3.1.2. Dans les groupes de la scoliose et de la malocclusion dentaire :

Table N°2 : Répartition selon le sexe dans les groupes scoliose et malocclusion

	Scoliose +	Scoliose -	Mal Occlusion +	Mal Occlusion -
Sexe F	27	18	25	20
M	04	13	10	07
Total	31	31	35	27

Table N°3 : Age moyen et sexe ratio dans les groupes scolioses et malocclusion

	Scoliose + n=31	Scoliose - n=31	Mal occlusion+ n=35	Mal Occlusion - n=27
Sexe ratio	6.75	1.38	2.5	2.58
Age moyen	13.48 ±3.64	12.48 ±2.98	12.7 ±3.62	13.3 ±2.97

3.2. Comparaison des deux groupes :

Table N°4 : Comparaison des deux groupes selon l'âge et le sexe

	Scoliose +	Scoliose -	P
Sexe F	27	18	0.01
M	04	13	
Age moyen	13.48±3.64	12.48±2.98	0.24

Nous constatons que nos deux groupes sont homogènes sur le sexe ($p=0.01$), non homogènes sur l'âge ($p=0.24$)

3.3. L'analyse du lien entre la scolioses idiopathique et les malocclusions dentaires :

Table N°5 : Prévalence des malocclusions dans les deux groupes

	Scoliose +	Scoliose -	Odds ratio	P
Mal occlusion+	22	11	3.38 (1.18-9.70)	0.021
Mal occlusion-	09	18		
Total	31	31		

L'analyse statistique, basée sur le calcul de l'odds ratio (3,38 [1,18-9,70], $p<0,021$), a révélé une association significative entre la scolioses idiopathique et la présence de malocclusions dentaires chez les patients étudiés.

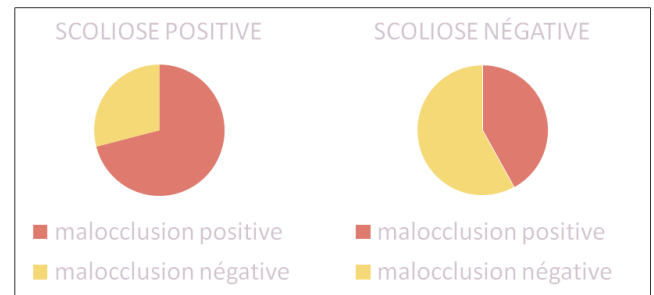


Figure N°3 : Prévalence des malocclusions dans les deux groupes

En stratifiant sur les six types de malocclusions dentaires étudiées, l'analyse a retrouvé les trois malocclusions suivantes, over jet (augmenté ou diminué), la dysharmonie dento-maxillaire et la non-coïncidence des points inter-incisifs supérieurs et inférieurs ($p=0,021$).

Table N°6 : Répartition des malocclusions dans les deux groupes

	Scoliose + (%)	Scoliose - (%)	p
Over bite <2mm	22	46	0.13
>2mm	50	46	
Over jet <2mm	18	46	0.021
>2mm	59	30	
Occlusion croisée	4.5	7.6	0.05
Classe molaire			0.48
CL II	36	23	
CL III	09	30	
Dysharmonie dento-maxillaire	31	23	0.021
Non coïncidence des point inter-incisifs	50	61	0.021

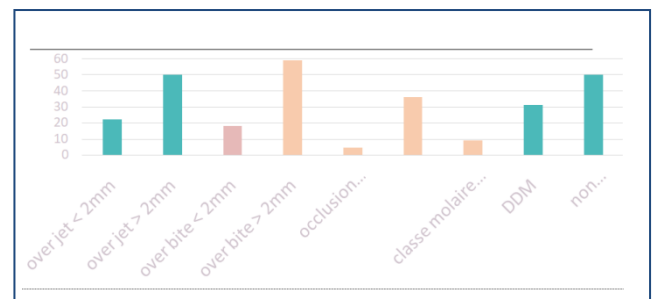


Figure n°4 : Les différentes malocclusions retrouvées dans les deux groupes

4. Discussion

Nous avons retrouvé que les patients scoliotiques ont beaucoup plus de risque d'avoir une malocclusion dentaire que les patients non-scoliotiques et parmi les malocclusions les plus répondues, nous avons retrouvé : l'overjet augmenté ou diminué (anomalies du sens sagittal), la dysharmonie dento-maxillaire(DDM) et la non-coïncidence des points inter-incisifs.

Les résultats obtenus par cette présente étude sont en accord avec ceux retrouvés dans nos lectures^[9,10,11.....18]. Pecina et al^[19] ont constaté que les enfants scoliotiques de 7 à 17 ans ont : deux fois plus d'encombrements dentaires, de classe III et de supraclusion et jusqu'à 10 fois plus d'agénésie dentaire (absence congénitale de certaines dents). Il existe aussi dans d'autres études de fortes corrélations avec les anomalies du sens transversale. Ben-Bassat et al^[7] retrouvent chez 96 adolescents scoliotiques comparés à des sujets sains, plus de déviations des lignes médianes et plus d'occlusions croisées. Korbacher et al^[20], ont observé qu'une proportion de 37% avait des occlusions croisées. Enfin Huggare^[21,22,23] dans ces nombreuses études malocclusion permet de confirmer le lien entre scolioses idiopathiques et les occlusions croisées (22% des patients scoliotiques, comparativement à 18% pour les contrôles). Il recommande de réaliser un dépistage d'éventuelles déformations rachidiennes chez tout enfant d'âge préscolaire, lorsqu'il présente une de classe II, quelque soit son degré de sévérité.

Même si cette étude ne peut être représentative, vu le nombre de notre échantillon et la non-homogénéité des groupes, cependant on voit qu'elle va dans le sens des études déjà réalisées.

5. Conclusion:

L'analyse statistique, basée sur le calcul de l'odds ratio (3,38 [1,18-9,70], $p < 0,021$), a révélé une association significative entre la scoliose idiopathique et la présence de malocclusions dentaires chez les patients étudiés. Les anomalies

les plus souvent retrouvées sont les variations de l'overjet (sens sagittal) ($p = 0.021$), la présence de DDM ($p = 0.021$) et les déviations des médianes incisives ($p = 0.021$).

La forte prévalence des associations entre scoliose et anomalies dentaires, plaide en faveur de l'existence d'une étroite relation, entre l'orthopédie générale et de l'orthopédie dento-faciale (O.D.F), tant sur le plan du dépistage précoce, que sur celui de l'efficacité thérapeutique.^[24,25] Il est donc indispensable que la prise en charge des pathologies de l'appareil manducateur s'inscrive dans un contexte médical global, afin de ne pas engendrer ou aggraver une pathologie posturale.

Références

1. Taylor TK, Cumming RG, Jones FL et al. The epidemiology and demography of adolescent idiopathic scoliosis in Spine: Stat of the art reviews. 2000; 14 :2 pp30S.
2. Visscher CM, De Boer W, Lobbezoo F, Habets LL, Naeije M. Is there a relationship between head posture and craniomandibular pain ?, J Oral Rehabil. 2002 Nov ; 29(11):1030-6.
3. Lunes DH, De Carvalho, Oliveira A, Bevilacqua-Grossi D. Análise da postura cranio-cervical em pacientes com disfunção temporomandibular, Rev. bras. Fisioter, 2009, vol.13, n.1, pp.89-95.
4. Rocha, Crochi et Caria. Is there relationship between temporomandibular disorders and head and cervical posture? A systematic review, J Oral Rehabil. 2013 Nov ; 40(11):875-81.
5. Manfredini D, Castroflorio T, Perinetti G, Guarda-Nardini L. Dental occlusion, body posture and temporomandibular disorders: Where we are now and where we are heading for, J Oral Rehabil. 2012 Jun ; 39(6):463-71.
6. Lippold C, van den Bos L, Hohoff A, Danesh G, Ehmer U. Interdisciplinary study of orthopedic and orthodontic findings in pre-school infants. J Orofac Orthop 2003;64:330-40.
7. Ben-Bassat Y, Yitschaky M, Kaplan L, Brin I. Occlusal patterns in patients with idiopathic scoliosis. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2006;130:629-33.
8. D'Attilio, Michele, Maria R. Filippi, Beatrice Femminella, Festa, and Simona Tecco. "The Influence of an Experimentally-Induced Malocclusion on Vertebral Alignment in Rats: A Controlled Pilot Study." Cranio: The Journal

- of Craniomandibular Practice 23, no. 2 (April 2005): 119-29.
9. März K, Adler W, Matta RE, Wolf L, Wichmann M, Bergauer B. Can different occlusal positions instantly impact spine and body posture ? A pilot study using rasterstereography for a 3D evaluation, J Orofac Orthop. May 2017 ; 78(3): 221-232.
10. Scharnweber B, Adjami F, Schuster G, Kopp S, Natrup J, Erbe C, Ohlendorf D. Influence of dental occlusion on postural control and plantar pressure distribution, Cranio. 2017 Nov ; 35(6):358-366.
11. Tardieu C, Dumitrescu M, Giraudeau A, Blanc JL, Cheynet F, Borel L. Dental occlusion and postural control in adults, Neurosci Lett, 2009 Jan 30 ; 450(2):221-4
12. Baldini A, Nota A, Tripodi D, Longoni S, Cozza P. Evaluation of the correlation between dental occlusion and posture using a force platform, Clinics (Sao Paulo). 2013 Jan ; 68(1):45-9.
13. Nobili A, Adversi R. Relationship between posture and occlusion : a clinical and experimental investigation, Cranio. 1996 Oct ; 14(4):274-85.
14. Sinko K, Grohs JG, Millesi-Schobel G, Watzinger F, Turhani D, Undt G, Baumann A. Dysgnathia, orthognathic surgery and spinal posture, Int J Oral Maxillofac Surg. 2006 Apr ; 35(4):312-7.
15. Lippold C, Danesh G, Hoppe G, Drerup B, Hackenberg L. Sagittal spine posture in relation to craniofacial morphology, Angle Orthod. 2006 Jul ; 76(4):625-31.
16. Ohlendorf D, Riegel M, Lin Chung T, Kopp S. The significance of lower jaw position in relation to postural stability. Comparison of a premanufactured occlusal splint with the Dental Power Splint, Minerva Stomatol. 2013 Nov-Dec; 62(11-12):409-17.
17. Oliveira SSI, Pannuti CM, Paranhos KS, Tanganeli JPC, Laganá DC, Sesma N, Duarte M, Frigerio MLMA, Cho SC. Effect of occlusal splint and therapeutic exercises on postural balance of patients with signs and symptoms of temporomandibular disorder, Clin Exp Dent Res. 2019 Feb 12 ; 5(2):109-115.
18. Wakano S, Takeda T, Nakajima K, Kurokawa K, Ishigami K. Effect of experimental horizontal mandibular deviation on dynamic balance, J Prosthodont Res. 2011 Oct ; 55(4):228-33.
19. Pećina, M., Lulić-Dukić, O., & Pećina-Hrn. Hereditary orthodontic anomalies and idiopathic scoliosis. International Orthopaedics, 15(1), 1991 ; 57-59.
20. Korbmacher H, Eggers-Stroeder G, Koch L, Kahi-Nieke B. Correlations between anomalies of the dentition and pathologies of the locomotor system- a literature review. J Orofac Orthop 2004; 65 : 190-203
21. Huggare J, Harkness E. Association between head posture and dental occlusion [abstract]. J Dent Res 1993; 72 : 255-51.
22. Huggare J, Pirttiniemi P, Serlo W. Head posture and dentofacial morphology in subjects treated for scoliosis. Foc fiim Dent Soc 1991; 87:151-8 52.
23. Huggare J. Postural disorders and dentofacial morphology. Acta Odontol Scand 1998; 56 : 383-386
24. Clauzade M. Orthoposturodentie. Actualités Odonto-stomatologie 2007; 388, 389, 392, 393, 394, 395, 396.
25. Marini, I. M. R. Gatto, M. L. Bartolucci, F. Bortolotti, G. Alessandri Bonetti, and A. Michelotti. "Effects of Experimental Occlusal Interference on Body Posture: An Optoelectronic Stereophotogrammetric Analysis." Journal of Oral Rehabilitation 40, no. 7 (July 2013): 509-18. doi:10.1111/joor.12064.
26. Perinetti G. Dental occlusion and body posture: no detectable correlation, Gait Posture. 2006 Oct; 24(2):165-8.



Cancer du Larynx au Féminin : Une Étude au CHU Mustapha ***Laryngeal Cancer in Women: A Study at Mustapha University Hospital***

F. Handis¹ . R. Ouaras¹ . M.A. Abbes¹ . M. Abu Naja¹ . H. Idjahnine¹ . S. Benyahia¹

1- Service ORL et CCF CHU Mustapha Bacha

Résumé :

Le cancer du larynx chez la femme, bien que rare, présente un intérêt croissant en raison de l'augmentation du tabagisme féminin. Cette étude rétrospective menée au CHU Mustapha en Algérie analyse le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique de 10 patientes traitées pour un cancer laryngé entre 2022 et 2023. Les résultats montrent que le principal facteur de risque est le tabagisme, avec un âge moyen de diagnostic de 53 ans. Les tumeurs sont majoritairement de type carcinome épidermoïde bien différencié et souvent diagnostiquées à des stades avancés (T3-T4). La prise en charge thérapeutique a inclus principalement chirurgie et radiothérapie, avec un suivi de 2 ans. Les facteurs hormonaux et les caractéristiques spécifiques des femmes atteintes de cancer laryngé nécessitent davantage de recherches. Ces résultats fournissent un éclairage précieux sur les particularités de cette pathologie dans cette population.

Mots clés: Cancer du larynx ; femme ; tabagisme ; carcinome épidermoïde ; prise en charge thérapeutique

Abstract:

Laryngeal cancer in women, although rare, is increasingly significant due to rising female smoking rates. This retrospective study conducted at CHU Mustapha in Algeria evaluates the epidemiological, clinical, and therapeutic profile of 10 women diagnosed and treated for laryngeal cancer between 2022 and 2023. Results reveal smoking as the primary risk factor, with an average age of diagnosis at 53 years. The majority of tumors were well-differentiated squamous cell carcinomas, diagnosed at advanced stages (T3-T4). Treatment strategies involved primarily surgery and radiotherapy, with a 2-year follow-up. Hormonal factors and the specific characteristics of women with laryngeal cancer require further investigation. These findings offer valuable insights into the particularities of this disease in this population.

Keywords: Laryngeal cancer; women; smoking; squamous cell carcinoma; therapeutic management

1. Introduction

Le cancer du larynx est une pathologie maligne relativement rare chez la femme, représentant un faible pourcentage des cancers des voies respiratoires supérieures. Toutefois, cette maladie pourrait connaître une recrudescence dans les années à venir en raison de l'augmentation du tabagisme féminin, facteur de risque majeur associé à ce cancer. Bien que le cancer laryngé soit historiquement plus fréquent chez les hommes, l'incidence croissante chez les femmes mérite une attention particulière, car les spécificités de cette population restent sous-explorées dans la littérature scientifique.

Peu de travaux ont en effet consacré une analyse approfondie des particularités du cancer laryngé chez la femme, notamment en ce qui concerne les aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques. Les différences biologiques, hormonales et comportementales entre les sexes peuvent jouer un rôle important dans l'évolution de la maladie, mais ces facteurs n'ont pas été suffisamment étudiés à ce jour.

Dans ce contexte, nous présentons une étude rétrospective menée sur une période de deux ans, portant sur la prise en charge des cancers du larynx chez la femme au service d'ORL et CCF du CHU Mustapha. L'objectif principal de cette étude est d'analyser le profil épidémiologique et clinique des femmes porteuses d'un cancer laryngé, tout en évaluant les caractéristiques thérapeutiques et évolutives spécifiques à cette population. Par ailleurs, une revue de la littérature permettra de mettre en perspective nos résultats avec ceux obtenus dans d'autres centres de recherche et d'identifier des pistes d'amélioration pour la gestion de cette pathologie.

2. Matériel et Méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, monocentrique, menée sur une période de deux ans, de 2022 à 2023, au service d'ORL et CCF du CHU Mustapha-Alger. L'étude a inclus 10 patientes ayant été prises en charge pour un cancer laryngé, diagnostiqué histologiquement. Les

critères d'inclusion étaient les suivantes : patientes diagnostiquées avec un cancer laryngé histologiquement confirmé et prise en charge au sein du service d'ORL et CCF du CHU Mustapha-Alger pendant la période d'étude. Les critères d'exclusion comprenaient les carcinomes épidermoïdes atteignant le larynx par contiguïté, tels que les tumeurs de l'hypopharynx et de l'oropharynx. Les données collectées comprenaient l'incidence du cancer laryngé chez les patientes, l'âge des patientes au moment du diagnostic, le mode d'habitat (urbain ou rural) des patientes, ainsi que les facteurs de risque tels que le tabagisme, l'alcoolisme, l'exposition professionnelle et les antécédents médicaux. La présentation clinique des patientes a également été recueillie, en incluant les symptômes au moment du diagnostic tels que dysphonie, dysphagie, douleur, etc. D'autres données ont porté sur le siège de la tumeur dans le larynx, le stade de la maladie selon la classification TNM, le type histologique des tumeurs, ainsi que l'attitude thérapeutique, incluant les modalités de traitement, telles que la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, ou les traitements combinés. Enfin, une évaluation à court terme de l'évolution de la maladie a été effectuée, comprenant le suivi post-thérapeutique et l'évaluation de la réponse au traitement dans les six mois suivant la prise en charge. Les données ont été analysées à l'aide du logiciel SPSS (Statistical Package for Social Sciences, version 19). Des analyses statistiques descriptives ont été réalisées pour déterminer les fréquences et les moyennes des variables étudiées.

3. Résultats

Durant la période d'étude allant de 2022 à 2023, un total de 280 nouveaux cas de cancer du larynx ont été recensés, dont 3% concernaient des patientes de sexe féminin.

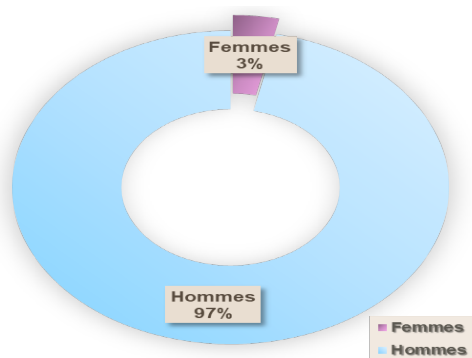


Figure n°1 : Distribution sexuée des cas de cancer du larynx entre 2022 et 2023.

L'incidence annuelle est restée stable au cours des deux années de l'étude. L'âge moyen des patientes était de 53 ans, avec des extrêmes allant de 31 à 75 ans. Les tranches d'âge les plus représentées étaient celles comprises entre 36 et 76 ans.

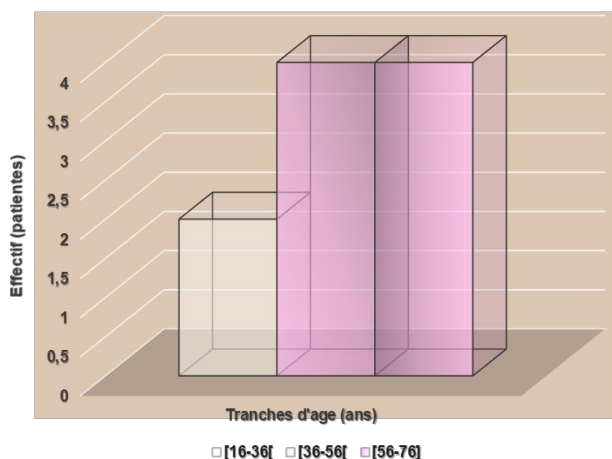


Figure n°2 : Répartition des cas de cancer du larynx selon les tranches d'âge

La répartition géographique a montré une prépondérance des wilayas urbaines, 20% des patientes résidant à la capitale.

L'intoxication tabagique constituait le principal facteur de risque, présent chez 30% des patientes, avec une consommation moyenne de 6 paquets-année. La consommation d'alcool a été rapportée de manière occasionnelle chez une patiente. Un antécédent de reflux gastro-œsophagien (RGO) a été retrouvé chez une patiente, sans documentation supplémentaire. Aucun facteur de risque n'a été identifié chez 40% des patientes. Il est à noter qu'aucune patiente ne présentait de laryngites chroniques ni de lésions de dysplasie dans les dossiers médicaux et que la recherche de

l'HPV dans la cavité buccale et le pharyngolarynx n'a pas été mentionnée. Aucun cas de papillomatose laryngée n'a été observé, et aucun antécédent familial de cancer du larynx n'a été rapporté.

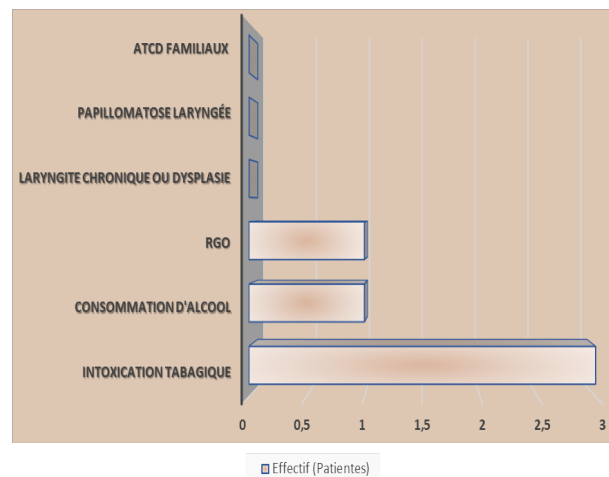


Figure n°3 : Répartition des facteurs de risque chez les patientes atteintes de cancer du larynx.

Le statut hormonal des patientes a été évalué, l'âge moyen de la ménarche étant de 13 ans, avec des extrêmes entre 11 et 15 ans. Huit patientes étaient multipares, et deux ont eu recours à la contraception orale. La majorité des patientes (8/10) étaient ménopausées, sans traitement hormonal substitutif de la ménopause. Le temps d'évolution des symptômes avant le diagnostic variait entre 2 et 48 mois, avec une moyenne de 13,2 mois. Les signes cliniques étaient dominés par la dysphonie (80% des patientes), suivie de la dyspnée (70%) et de la dysphagie (30%). Des adénopathies cervicales étaient palpables dans 60% des cas. L'examen de la cavité buccale et de l'oropharynx n'a pas révélé de lésion suspecte. En ce qui concerne le siège tumoral, 70% des lésions étaient localement avancées, s'étendant sur les trois étages du larynx, tandis que les localisations glottique et sous-glottique ont été observées dans 10% des cas chacun. Le siège sus-glottique n'a jamais été isolé, mais apparaissait sous forme de lésions glotto-sus-glottiques ou d'hémi-larynx.

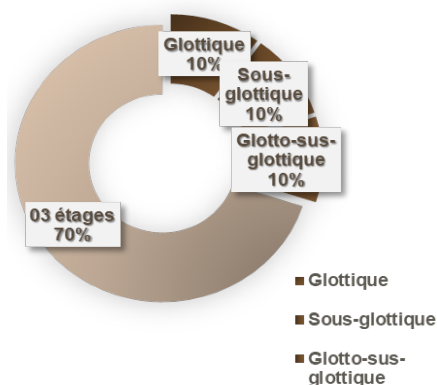


Figure n°4 : Distribution des localisations tumorales du cancer du larynx

Concernant l'aspect macroscopique des tumeurs, 80% des lésions étaient de type bourgeonnant, tandis que 20% étaient de type infiltrant. Les biopsies laryngées ont confirmé le diagnostic chez toutes les patientes, le carcinome épidermoïde bien différencié étant retrouvé dans 90% des cas, tandis qu'un carcinome adénoïde kystique a été diagnostiqué chez une patiente. Sur le plan de la classification TNM, 90% des tumeurs étaient diagnostiquées à un stade évolué (T3-T4), et seules 20% des tumeurs étaient classées N0, une métastase pulmonaire ayant été observée chez une patiente atteinte de carcinome adénoïde kystique. En termes de prise en charge thérapeutique, 50% des patientes opérables ont subi une chirurgie, comprenant principalement une laryngectomie totale (LT) avec curage ganglionnaire jugulo-carotidien bilatéral (CGGJC) et radiothérapie adjuvante pour 4/5 d'entre elles. Une laryngectomie partielle (CHEP) a été pratiquée chez une patiente. Concernant les patientes inopérables, plusieurs stratégies ont été proposées après concertation en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), notamment une chimiothérapie néoadjuvante (protocole TPF = cisplatine, taxotère, 5FU) suivie de laryngectomie totale (LT) chez une patiente, mais la chirurgie n'a pas pu être réalisée en raison du décès. Radiothérapie exclusive (70Gy en 35 séances sur le lit tumoral) a été administrée à 4 patientes. Aucun protocole de préservation laryngée n'a été proposé en raison des comorbidités et de l'âge avancé des patientes. Le suivi des patientes a été

effectué à raison d'une consultation tous les 3 mois durant les 2 premières années, puis tous les 6 mois jusqu'à la cinquième année, et enfin annuellement. À la fin de la période de suivi, trois patientes étaient en rémission, avec un recul de 2 ans, trois étaient en traitement, avec radiothérapie en cours, diagnostiquées en fin d'année 2023, trois sont décédées (une par décompensation d'une cardiopathie et deux pour des causes non documentées), et une patiente a été perdue de vue après avoir été jugée inopérable et orientée vers une radiothérapie exclusive.

4. Discussion

L'incidence du cancer du larynx, selon les données mondiales de Globocan, est estimée à 189 000 nouveaux cas par an [7], représentant environ 1 % de l'ensemble des cancers. En Algérie, les données de l'INSP (2019) rapportent une incidence standard de 0,44 pour 100 000 femmes à Alger, en hausse par rapport à 0,30 en 2018, tandis que l'incidence chez les hommes est de 4,2 pour 100 000. Comparativement à d'autres pays, comme Cuba et la Thaïlande, où des taux d'incidence supérieurs à 2 pour 100 000 femmes ont été observés, l'Algérie présente une incidence relativement faible chez les femmes [8]. Bien que l'incidence féminine reste faible dans notre étude, nous avons observé une stabilité relative de cette incidence au cours des deux années de l'étude, probablement en raison de la durée limitée de notre évaluation.

L'âge moyen des patientes dans notre série était de 53 ans, avec une prédominance des patientes de plus de 36 ans, ce qui est en accord avec la littérature où l'âge moyen des patientes atteintes de cancer du larynx se situe souvent entre 50 et 60 ans. Cela pourrait refléter une accumulation progressive des facteurs de risque au fil du temps. En ce qui concerne la répartition géographique, 60 % des patientes résidaient en milieu urbain, ce qui pourrait être attribué à une pollution atmosphérique plus élevée et à des modes de vie différents entre les zones urbaines et rurales. De plus, l'absence de facteurs de risque classiques

chez un nombre important de patientes suggère que d'autres facteurs oncogènes pourraient être en jeu dans le développement du cancer du larynx chez la femme. Le rôle des hormones, bien que hypothétique, est également évoqué, suggérant que les androgènes pourraient avoir un effet cancérogène et que les œstrogènes pourraient exercer un effet protecteur.

Les facteurs génétiques, tels que certaines enzymes influençant la dégradation des hydrocarbures du tabac, ainsi que le reflux gastro-œsophagien (RGO), pourraient également favoriser le développement de ce cancer. Le virus du papillome humain (HPV), bien que n'étant pas un facteur oncogène majeur, pourrait interagir avec des génotypes génétiques, notamment ceux liés à la protéine p53, pour influencer le processus carcinogène [9].

Table N°1 : Comparaison des facteurs de risque du cancer du larynx dans différentes études internationales.

Le délai moyen entre l'apparition des symptômes

Série	Pays	Année de publication	Durée (Ans)	Effectif (Cas)	Présents (%)	Aucun (%)
Sas-Korczynska et coll. [6]	Pologne	2003	21	102	65	35
Sabila et coll. [2]	Maroc	2011	05	22	32	68
TOUATI et coll. [1]	Tunisie	2014	13	43	65	35
BARAKAT E [5]	Sénégal	2016	10	05	40	60
TIMJERDINE [3]	Maroc	2019	06	12	50	50
Notre série	Algérie	2024	02	10	60	40

et la consultation était de 13,2 mois, ce qui est relativement long et peut être expliqué par la banalisation initiale des symptômes comme la dysphonie et la dysphagie, souvent ignorés en raison de leur faible intensité. Dans notre série, la dysphonie a été le symptôme principal chez 80 % des patientes, ce qui correspond aux données de la littérature. Les autres symptômes, tels que la dyspnée et la dysphagie, sont observés dans les formes plus avancées, et 60 % des patientes ont présenté des adénopathies cervicales.

La localisation du cancer du larynx dans notre série a révélé une atteinte multi-étagée dans 70 % des cas, probablement en raison du long délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic. Sur le plan histologique, 90 % des tumeurs étaient des carcinomes épidermoïdes bien différenciés, et un cas rare de carcinome adénoïde kystique a été observé. La majorité des tumeurs étaient diagnostiquées à des stades avancés (T3-T4), avec 80 % des patientes présentant des ganglions lymphatiques positifs (N+), un taux plus élevé que celui généralement observé dans la littérature. La prise en charge thérapeutique a inclus des chirurgies et des traitements adjuvants en fonction du stade de la maladie, avec une chimiothérapie réservée aux patientes métastatiques. Concernant le pronostic, les données sont contrastées. Certains auteurs, tels que Johansen, Harwood et Overgaard, ont rapporté un meilleur pronostic chez les femmes, tandis que d'autres, comme Ellis, ont observé une survie à 5 ans inférieure de 6 à 8 % chez les femmes par rapport aux hommes, un phénomène pouvant être lié à la plus grande fréquence des tumeurs sus-glottiques chez les femmes, entraînant un risque plus élevé d'atteinte ganglionnaire [10].

5. Conclusion:

La prévention du cancer du larynx chez la femme repose principalement sur la lutte contre le tabagisme, qui demeure le facteur de risque majeur. Il est essentiel d'adopter des mesures préventives afin d'éviter que cette pathologie ne devienne un problème de santé publique comparable à celui observé chez les hommes. Par ailleurs, toute dysphonie persistante chez la femme doit être considérée comme un signe d'alerte, même en l'absence de facteurs de risque traditionnels. Enfin, il est crucial de mener des études épidémiologiques de grande envergure pour mieux comprendre les mécanismes de la carcinogenèse au niveau de la muqueuse laryngée féminine et identifier des facteurs oncogènes spécifiques.

Références

- [1] S. Touati, H. Ghorbal, A. Ben Younes, Z. Attia, S. Gritli. Carcinome épidermoïde chez la femme. J. TUN ORL - N° 31 JANVIER - JUIN 2014.
- [2] H. Sabila, A. Naim , S. Trobi , Z. Bouchbika , N. Benchekroun , H. Jouhadi , N. Tawfiq , S. Sahraoui , A. Benider. À propos de 22 cas de cancer du larynx chez la femme. [dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2011.07.091](https://doi.org/10.1016/j.canrad.2011.07.091)
- [3] R. Timjerdine. Cancer du larynx chez la femme (A propos de 12 cas). Thèse N°141, 2019, Marrakech.
- [4] S. Zitouni, A. Saidia , N. Djerad , A. Farhi , A. Daoudi , A. Saidia. Le cancer du larynx chez la femme. [dx.doi.org/10.1016/j.aforl.2014.07.456](https://doi.org/10.1016/j.aforl.2014.07.456).
- [5] A. Barakate. Cancer du larynx chez la femme, Dakar, Thèse N°213, 2016.
- [6] B. Sas-Korczynska, S. Korzeniowski, J. Skolyszewski. Cancer du larynx chez les femmes. [doi:10.1016/j.canrad.2003.07.002](https://doi.org/10.1016/j.canrad.2003.07.002).
- [7] Globocan. Cancer tomorrow. A tool that predicts the future cancer incidence and mortality burden worldwide from the current estimates in 2022 up until 2040. Cancer Tomorrow (iarc.fr).
- [8] INSP, registre des tumeurs d'Alger, Année 2019, Edition 2022
- [9] Sas-Korczynska B, Korzeniowski S, Skolyszewski J. Cancer of the larynx in females. Cancer Radiothérapie 2003; 7:380-5.
- [10] Minka Ngom et coll. Le Carcinome Adénoïde Kystique du Larynx : à propos de Deux Cas. <http://www.hsd-fmsb.org/>
- [11] B. Barry, S. Morinière, O. Malard. Cancers du larynx, rapport SFORL 2019, Elsevier ; 978-2-294-76676-3.
- [12] Johansen LV, Overgaard J, Hjelm-Hansen M et al. Primary radiotherapy of T1 squamous cell carcinoma of the larynx: analysis of 478 patients treated from 1963 to 1985. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 18:1307-13.
- [13] Harwood AR, Deboer G, Kazim F. Prognostic factors in T3 glottic cancer. Cancer 1981; 47:367-2. 13. Skladowski K, Zajusz A, Swiatnicka J, et al. Prognostic factors in radiotherapy of supraglottic cancer. Otolaryngol Pol 1996; 50:679-86.
- [14] Overgaard J, Hansen HS, Jorgensen K et al. Primary radiotherapy of larynx and pharynx carcinoma—an analysis of some factors influencing local control and survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986; 12:515–21 1986; 12:515–21.
- [15] Ellis L, Rachet B, Birchall M et al. Trends and inequalities in laryngeal cancer survival in men and women: England and Wales 1991–2006. Oral Oncology 2012;48:284-9



La radiothérapie et ses conséquences cardiologiques : ce que le cardiologue doit savoir ?

Radiotherapy and its cardiological consequences: What should the cardiologist know?

N. Dammene Debbih¹⁻³ L. Laouar¹⁻², R. Benkouar¹⁻³, M.S. Ait Messaoudene¹⁻³

1. Service Cardiologie A1 - CHU Mustapha.

2. Service pneumologie - CHU Mustapha.

3. Faculté de Médecine d'Alger-Université des Sciences et de la Santé.

Email: n.dammenedebbih@univ-alger.dz

Résumé :

La radiothérapie thoracique expose à la survenue de maladies cardiaques dite « radio-induites » (MCRI). La MCRI possède un large éventail, les atteintes peuvent être péricardiques, myocardiques, valvulaires, coronaires, ou même vasculaires. La diversité des tissus intéressés expose à des complications différentes, mais dont le mécanisme physiopathologique reste commun. Ces mécanismes sont liés à des dommages d'ordre micro- et macrovasculaires, responsable d'une ischémie tissulaire secondaire, suivie d'une fibrose cicatricielle tardive. Les effets aigus des rayonnements sont généralement subtils. La plupart de ces complications cardiaques postradiques sont plutôt tardives et ne deviennent cliniquement manifestes que plusieurs années après la radiothérapie, une surveillance prolongée et stricte est nécessaire. La durée et la fréquence du suivi cardio-oncologique à long terme doivent être adaptées au niveau de risque, qui sera déterminé par les comorbidités sous-jacentes du patient, la dose de rayonnement reçue par le cœur et tout traitement adjuvant tel que la chimiothérapie

Mots clés: Maladies autoimmunes et inflammatoires; Sex-ratio; Prévalence; Etiopathogénie; Fond génétique commun.

Abstract:

Autoimmune and inflammatory diseases (AID/ID) encompass over 80 conditions characterized by a breakdown in immune tolerance toward components of the self. These diseases often have a complex genetic origin, arising from genetic susceptibility combined with environmental factors. They are categorized into systemic AID (non-organ-specific) and organ-specific AID, such as type 1 diabetes and multiple sclerosis. AID/ID disproportionately affect women, particularly in conditions like lupus or Hashimoto's thyroiditis, though others, such as chronic inflammatory bowel diseases, show a more balanced gender ratio. Geographical variations in the sex ratio and the prevalence of AID/ID have been observed, suggesting a significant role of environmental factors. Genetic research has identified specific HLA alleles associated with various AID/ID, and advances in genetics, especially GWAS (Genome-Wide Association Studies), have highlighted shared loci between multiple diseases, indicating common pathophysiological pathways.

Keywords: Autoimmune and inflammatory diseases; Sex ratio; Prevalence; Etiopathogenesis; Common genetic background.

1. Introduction et contexte

La radiothérapie (RT) est l'un des piliers des schémas thérapeutiques utilisés en oncologie ; délivrée seule ou en traitement adjuvant en association avec une chimiothérapie et/ou une chirurgie. Elle est utilisée dans le traitement de nombreux cancers thoraciques, notamment les cancers mammaires, pulmonaires et œsophagiens, ainsi que certaines formes de lymphome. La radiothérapie consiste à utiliser un rayonnement ionisant (RI), ce sont des rayons pour altérer les cellules cancéreuses en endommageant leur ADN. Le rayonnement est le plus souvent délivré sous forme de rayons X à haute énergie, mais peut également être délivré à l'aide d'électrons ou de particules lourdes telles que des protons. Le traitement est prescrit sous forme de dose totale (donnée en gray ou Gy) sur un certain nombre de séances (ex : 30 Gy en 15 séances) ⁽¹⁻³⁾.

Cependant, l'irradiation peut entraîner des maladies cardiaques dites « radio-induites » (MCRI). La MCRI possède un large éventail, les atteintes peuvent être péricardiques, myocardiennes, valvulaires, coronaires, ou même vasculaires ; celles-ci apparaissant plusieurs années après l'irradiation. Le nombre de patients à risque de développer une MCRI est susceptible d'augmenter, puisque plus de 40 % des cancéreux survivent au moins 10 ans après leur traitement par radiothérapie ⁽⁴⁻⁵⁾.

Dans cette revue, après un bref rappel physiopathologique des effets des radiothérapies sur le cœur nous rapporterons les principales présentations de la MCRI décrites dans la littérature, ainsi que l'approche proposée par les experts pour détecter, évaluer et surveiller la MCRI.

1.1.Prévalence des maladies cardiaques

radio-induites et population à risque :

L'augmentation des maladies cardiovasculaires après radiothérapie thoracique de type « dose-réponse » a été documentées dans plusieurs études, en particulier dans le domaine du cancer

du sein et du lymphome. L'incidence globale estimée de la MCRI est de 10 à 30 % , et surviennent en moyenne 5 –10 ans après le traitement ⁽⁶⁻⁸⁾. Cependant, la prévalence précise de la MCRI est difficile à déterminer, car les données actuellement disponibles proviennent principalement d'études dans lesquelles d'anciennes techniques de radiothérapie ont été utilisées, la prévalence de la MCRI dans le cadre des protocoles modernes d'administration d'une radiothérapie adjuvante, avec réduction des doses et de la taille du rayonnement, est encore mal définie

Il semble que la dose cumulée et son fractionnement déterminent les effets cardiaques aigus et chroniques de la radiothérapie. Les données actuelles indiquent qu'il peut y avoir un risque relatif de MCRI entre (4 % à 16 %) par Gray de rayonnement délivré, mais il n'est pas clair s'il existe une dose seuil en dessous de laquelle il n'y a pas de risque ⁽⁹⁻¹¹⁾.

Le risque est d'autant plus élevé que le patient est jeune au moment du traitement, les patients de moins de 35 ans ont un risque relatif de 6,5 par rapport à la population générale de MCRI. D'autres facteurs de risque tels que le tabagisme, le diabète, l'hypertension, le surpoids et l'hypercholestérolémie influencent le risque global ⁽¹²⁾.

Par ailleurs, le rayonnement potentialise les effets cardiotoxiques de certains agents chimiothérapeutiques, tels que les anthracyclines. Cette interaction semble dépendre de la dose cumulative totale d'anthracyclines.

Pour résumer, les facteurs qui vont favoriser la survenue de (MCRI) (**Tableau 1**) : sont l'âge jeune des patients irradiés, la dose cumulée (> 30 grays), la dose fractionnée (> 2 grays par jour), une exposition antérieure, une irradiation du médiastin gauche, l'absence de protection de la zone cardiovasculaire, la coexistence d'une chimiothérapie (au premier plan desquelles les anthracyclines) et la préexistence d'une pathologie cardiaque ⁽¹³⁾.

Tableau 1 : Facteurs de risque de maladie cardiaque radio-induite (P. Lancellotti, et al¹³). Définition des patients à haut risque : irradiation thoracique antérieure ou gauche avec ≥ 1 facteurs de risque de RIHD.

Emplacement d'irradiation thoracique antérieure ou gauche
Forte dose cumulée de rayonnement (>30 Gy)
Patients plus jeunes (<50 ans)
Dose élevée de fractions de rayonnement (>2 Gy/jour)
Présence et étendue de la tumeur dans ou à côté du cœur
Manque de blindage
Chimiothérapie concomitante (les anthracyclines augmentent considérablement le risque)
Facteurs de risque cardiovasculaire (c'est-à-dire diabète sucré, tabagisme, surpoids, hypertension modérée, hypercholestérolémie)

1.2. Physiopathologie : Comment les radiations affectent le cœur

Les rayonnements ionisants pourraient nuire pratiquement à tous les tissus cardiaques (péricarde, coronaires, myocarde, valves, tissu conducteur), ainsi qu'au système vasculaire. C'est la diversité des tissus intéressés qui expose à des complications différentes, mais dont le mécanisme reste commun. Ces mécanismes physiopathologiques sont liés à des dommages d'ordre micro- et macrovasculaires (Figure 2).

- **Dommages microvasculaires :** C'est le mécanisme principal de la toxicité cardiaque post-radiation. Les premiers événements de la cascade postradique sont la perte des cellules endothéliales des capillaires myocardiques avec exsudat inflammatoire, thromboses intravasculaires et microruptures ; la diminution dans la densité capillaire entraînant une ischémie puis une fibrose cicatricielle interstitielle tardive des tissus irradiés ⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. Il s'avère que la fibrose due aux radiations n'est pas liée à l'effet direct des radiations, les myocytes sont radiorésistants car différenciés, mais plutôt à une réponse réparatrice du tissu cardiaque secondaire à une lésion du système microvasculaire (**Figure 1**).

- **Dommages macrovasculaires :** Les lésions inflammatoires post-radiation entraînent une fibrose avec épaissement de l'adventice, une destruction des cellules musculaires lisses de la média ; et notamment une accélération de l'athérosclérose par prolifération inflammatoire de l'intima avec thrombose endoluminal et des dépôts de fibrinogène ^(18, 19). Les maladies coronariennes et vasculaires périphériques radio-induites résultent essentiellement de ce processus d'athérosclérose accélérée, et donnent naissance à des sténoses coronaires classiquement monotonculaires et proximales ⁽²⁰⁾.

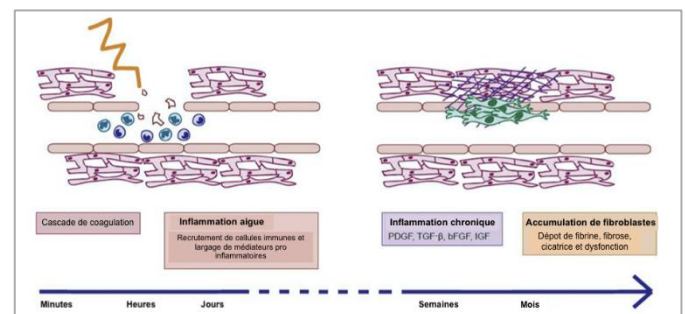


Figure 1 : Dommages endothéliaux cardiaques causés par les radiations entraînant une fibrose. (Adaptée de Banfill et al⁽¹⁴⁾). bFGF, facteur de croissance basique des fibroblastes ; IGF, facteur de croissance analogue à l'insuline ; IL, interleukine ; PDGF, facteur de croissance dérivé des plaquettes ; TGF-b, facteur de croissance transformant-b ; TNF, facteur de nécrose tumorale).

1.3. Les maladies cardiaques radio-induites :

Toutes les structures cardiaques sont sensibles aux lésions dues aux radiations, les traductions cliniques des changements cardiovasculaires radio-induits ci-dessus sont la péricardite, la cardiopathie valvulaire, les lésions myocardiques, la coronaropathie. Ces entités cliniques diffèrent en ce qui concerne la latence, le schéma d'exposition aux rayonnements et la présentation clinique.

Les effets aigus des rayonnements sont généralement subtils, difficiles à évaluer chez les patients et cliniquement moins pertinents. Les effets aigus des rayonnements doivent être suspectés et recherchés chez les patients présentant des troubles cardiovasculaires peu de

temps après la radiothérapie ⁽¹³⁾. Les manifestations tardives de la MCRI deviennent généralement cliniquement manifestes plusieurs années après la radiothérapie. Les symptômes et les signes de la MCRI sont, pour la plupart, indiscernables de ceux rencontrés chez les patients atteints d'une maladie cardiaque due à d'autres étiologies.

2. Péricardites post-radiation :

La péricardite exsudative aiguë est rare et survient souvent pendant la radiothérapie en réaction à la nécrose/inflammation d'une tumeur située à côté du cœur. La péricardite aiguë tardive survient dans les semaines qui suivent la radiothérapie et peut être révélée soit par un épanchement péricardique asymptomatique, soit par une péricardite symptomatique. La tamponnade cardiaque est rare. La clairance spontanée de cet épanchement peut prendre jusqu'à 2 ans ^(21,22).

La péricardite chronique tardive apparaît plusieurs semaines à plusieurs années après la radiothérapie, concernant jusqu'à 20 % des patients dans les 2 ans suivant l'irradiation. Cependant, 7 à 20 % des patients peuvent développer une péricardite chronique 10 ans ou plus après la radiothérapie. On constate un épaississement fibreux important, des adhérences, une constriction chronique ou un épanchement péricardique chronique ⁽²³⁾.

La péricardite constrictive peut être observée chez 4 à 20 % des patients et semble être dose-dépendante et liée à la présence d'un épanchement péricardique dans la phase aiguë. Elle présente un large éventail de manifestations cliniques allant de quelques symptômes non spécifiques à une insuffisance cardiaque congestive sévère.

En général, une approche multimodale de l'ETT avec un scanner ou une IRM cardiaque complémentaire peut faciliter le diagnostic de péricardite constrictive post-radiation. Les principales caractéristiques de la péricardite constrictive à l'imagerie comprennent un

épaississement péricardique ≥ 4 mm, des ventricules tubulaires, une veine cave inférieure dilatée, des épanchements péricardiques et pleuraux et un rebond septal interventriculaire ⁽¹³⁾.

3. Coronaropathies post-radiation :

Les coronaropathies sont la principale cause de mortalité cardiaque postradique, elles sont rares ; cependant leur fréquence est sous-estimée, car elles sont souvent asymptomatiques.

Pas d'effets apparents immédiats. Le délai médian de survenue varie de six à dix ans après exposition. Les facteurs de risque athéroscléreux concomitants potentialisent le développement des lésions coronariennes, avec une nette prédominance des lésions monotronculaires ostiales et proximales (**Figure 2**). La présentation clinique ne diffère pas de celle de l'angor habituel, en dehors d'une moindre fréquence des douleurs angineuses, probablement du fait d'une dénervation radique ⁽²⁴⁾.

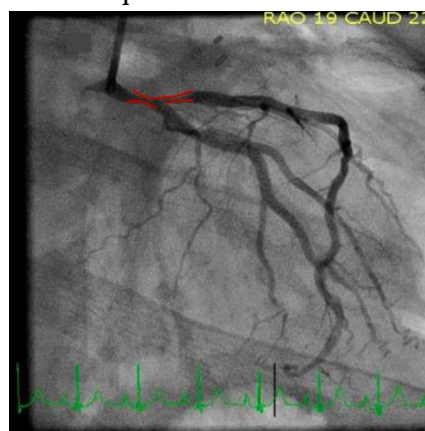


Figure 2 : Coronarographie. Sténose post-radique sévère du tronc commun gauche s'étendant à l'origine de l'artère interventriculaire antérieure gauche.

4. Valvulopathies post-radiation

Des effets valvulaires immédiats ne sont pas décrits, il s'agit plutôt de lésions tardives avec un délai médian est de 8,1ans. Les atteintes valvulaires sont souvent asymptomatiques dans 71% des cas et l'incidence des valvulopathies cliniquement significatives n'est que de 1 % à 10 ans ; 5% à 15 ans ; 6 % à 20 ans après l'exposition aux RI ⁽²⁵⁾.

Les lésions se caractérisent par un épaississement, une fibrose et notamment des calcifications accélérées et extensives des valves, causant des sténoses et/ou régurgitations. Les calcifications peuvent également impliquer les structures adjacentes telles que l'appareil sous-valvulaire et l'anneau, expliquant les troubles conductifs au niveau du septum et les difficultés de décalcification chirurgicale. L'atteinte aortique est la lésion valvulaire la plus courante, suivie par la localisation mitrale puis tricuspide, bien qu'elle soit plus exposée que la mitrale⁽²⁶⁾. L'échocardiographie transthoracique reste la modalité de choix pour le dépistage. Il a été suggéré qu'une surveillance par échocardiographie devrait commencer 10 ans après la radiothérapie et renouveler à des intervalles de 5 ans ; pour les lésions valvulaires nouvellement identifiées, la prise en charge doit se conformer aux directives existantes⁽¹³⁾.

5. Cardiomyopathies post-radiation

Il est possible d'observer des myocardites aiguës radio-induites immédiates, avec des anomalies de repolarisation transitoires et une dysfonction myocardique légère. Cependant, le plus souvent les atteintes myocardiques sont chroniques et tardives avec fibrose myocardique diffuse, cette fibrose entraîne progressivement une dysfonction diastolique puis systolo-diastolique. La cardiomyopathie restrictive représente un stade avancé de ces lésions myocardiques ; chez les patients ayant déjà subi une RT, il s'agit le plus souvent d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée que d'insuffisance cardiaque par dysfonction systolique⁽²¹⁻²³⁾.

En échographie, les signes ne sont pas spécifiques. L'imagerie de déformation est particulièrement intéressante pour un dépistage plus précoce de l'atteinte myocardique avec baisse du strain longitudinal global (SLG) chez les patients irradiés, cette baisse du strain est plus marquée chez ceux ayant eu une chimiothérapie associée^(13,27).

Les patients traités avec les techniques modernes semblent garder une fonction cardiaque normale et la préserver avec le temps. Le traitement n'est pas spécifique et s'attache, comme pour la population générale, à corriger les signes d'insuffisance cardiaque.

6. Vasculopathie post-radiation

Les lésions artérielles radio-induites peuvent impliquer toutes les artères exposées au champ de rayonnement. Aucun effet immédiat vasculaire n'a été rapporté, les complications vasculaires de la radiothérapie sont tardives, et concernent principalement les patients irradiés dans l'enfance⁽¹³⁾.

L'atteinte des troncs supra-aortiques secondaire à une radiothérapie de la tête, du cou et du médiastin, augmente le risque de maladie cérébro-vasculaire par sténose voire occlusion carotidienne. L'incidence d'une sténose carotidienne significative après une radiothérapie de la tête et du cou est de 30 à 50 %, la présence de facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels potentialise ce risque⁽²⁷⁻²⁹⁾.

La gestion de la sténose de l'artère carotide radio-induite est compliquée. L'endartériectomie carotidienne est associée à un surrisque de complications des plaies, de lésions des nerfs crâniens et d'événements neurologiques, mais le taux d'événements associés à la pose d'un stent pour sténose carotidienne radio-induite est similaire à celui des maladies non radio-induites. Après une intervention chirurgicale ou la pose d'un stent, le risque de resténose est élevé, nécessitant un dépistage longitudinal continu⁽³⁰⁾. Étant donné que la lésion carotidienne postradique progresse plus rapidement que la maladie carotidienne athéroscléreuse, certains auteurs recommandent une surveillance systématique dans cette population à risque. D'autres plaident contre le dépistage systématique chez les patients asymptomatiques en raison de l'excès relativement faible d'événements cérébrovasculaires. Néanmoins, le dépistage même des patients asymptomatiques

peut identifier une atteinte infraclinique, qui peut bénéficier d'une modification plus agressive des facteurs de risque et d'un traitement antiplaquettaire.

7. Suivi en cardio-oncologie des patients

traités par radiothérapie :

Bien que l'ampleur du risque de MCRI avec les techniques de radiothérapie modernes ne soit pas encore bien définie, des examens de dépistage et de suivi sont justifiés. En effet, le risque de dysfonctionnement du VG, d'anomalie valvulaire et de coronaropathie reste important chez les patients traités dans les années 1980 par irradiation thoracique.

Bien que les essais cliniques manquent pour guider le choix des modalités d'imagerie et les intervalles de dépistage, une solide compréhension des avantages relatifs de chaque modalité, ainsi qu'une lecture attentive des données publiées disponibles, peuvent aider les cliniciens dans ce domaine.

La durée et la fréquence du suivi cardio-oncologique à long terme doivent être adaptées au niveau de risque, qui sera déterminé par les comorbidités sous-jacentes du patient, la dose de rayonnement au cœur et tout traitement adjuvant tel que la chimiothérapie.

De plus, il existe des lignes directrices consensuelles d'experts pour guider le praticien ⁽¹³⁾ (Figure 3) :

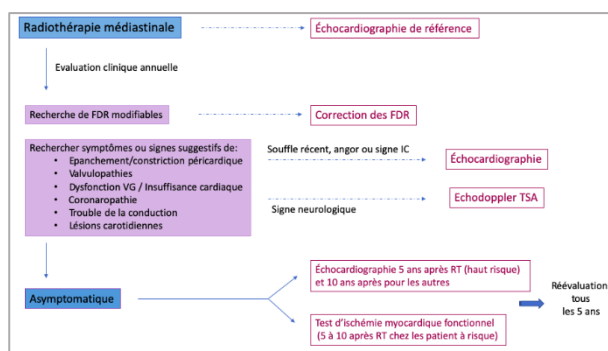


Figure 3 : L'algorithme de la prise en charge des patients irradiés (d'après ⁽¹³⁾ modifié).

Un dépistage cardiovasculaire préthérapeutique des facteurs de risque et un examen clinique

attentif doivent être effectués chez tous les patients. Une évaluation échocardiographique complète de référence est justifiée chez tous les patients avant de commencer la radiothérapie.

Pendant le suivi, une anamnèse et un examen physique annuels portant une attention particulière aux symptômes et signes de maladie cardiaque. L'apparition de nouveaux symptômes ou signes physique cardio-pulmonaires, comme un nouveau souffle, doit inciter à la réalisation d'une échocardiographie transthoracique.

Chez les patients qui restent asymptomatiques, le dépistage par échocardiographie 10 ans après le traitement semble raisonnable, compte tenu de la forte probabilité de diagnostic d'une pathologie cardiaque significative. En absence d'anomalies cardiaques une échocardiographie transthoracique de surveillance sera réalisée tous les 5 ans.

Chez les patients asymptomatiques à haut risque (**Tableau 1**), une échocardiographie de dépistage peut être préconisée après 5 ans après RT. Chez ces patients, le risque accru d'événements coronariens 5 à 10 ans après la radiothérapie rend raisonnable l'examen d'une imagerie de stress non invasive pour dépister une coronaropathie obstructive. L'imagerie de stress répétée peut être planifiée tous les 5 ans si le premier examen ne montre pas d'ischémie inducible. En raison de sa spécificité plus élevée par rapport à L'ECG d'effort, l'échocardiographie d'effort ou l'IRM de stress peuvent être préférées. Il convient de noter que la scintigraphie d'effort doit être utilisée avec prudence pour le suivi en raison de l'exposition cumulative aux rayonnements ⁽³¹⁾.

Le rôle supplémentaire de l'IRM ou de la TDM cardiaque dépend des résultats échocardiographiques et de l'indication clinique ainsi que de l'expertise et des moyens locaux. Actuellement, il n'existe pas de données justifiant leur utilisation comme outils de dépistage, sauf, chez les patients à haut risque, pour la détection de l'aorte en porcelaine dans le cadre du bilan cardiaque préopératoire ^(31, 32).

Cependant, lorsque l'examen échocardiographique donne des résultats

équivoques, ces modalités d'imagerie doivent être envisagées.

8. Conclusion et orientations futures :

Il existe des preuves convaincantes que la radiothérapie thoracique augmente le risque de maladie cardiaque. Bien que les techniques de radiothérapie modernes soient susceptibles de réduire la prévalence et la gravité de la MCRI, on s'attend à une augmentation de son incidence chez les survivants ayant reçu d'anciens régimes de radiothérapie. Une meilleure connaissance de la prévalence de la MCRI aidera la communauté médicale à mieux évaluer et informer les patients des risques après une radiothérapie thoracique. La stratégie adéquate pour le dépistage de la MCRI reste une source de débat dans la communauté d'onco-cardiologie. De grandes études prospectives sont nécessaires pour confirmer l'utilité clinique de l'imagerie non invasive pour le dépistage et la surveillance des survivants du cancer asymptomatique. Cela permettra un suivi, un dépistage et une intervention ciblés.

References bibliographiques:

1. Delaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer*. 2005;104:1129–1137.
2. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013;368: 987–998.
3. van den Bogaard VAB, Ta BDP, van der Schaaf A, et al. Validation and modification of a prediction model for acute cardiac events in patients with breast cancer treated with radiotherapy based on three-dimensional dose distributions to cardiac substructures. *J Clin Oncol*. 2017;35:1171–1178.
4. Taylor C, Correa C, Duane FK, et al. Estimating the risks of breast cancer radiotherapy: evidence from modern radiation doses to the lungs and heart and from previous randomized trials. *J Clin Oncol*. 2017;35:1641–1649.
5. Wang K, Pearlstein KA, Patchett ND, et al. Heart dosimetric analysis of three types of cardiac toxicity in patients treated on dose-escalation trials for stage III nonsmall-cell lung cancer. *Radiother Oncol*. 2017;125:293–300.
6. Baker JE, Moulder JE, Hopewell JW. Radiation as a risk factor for cardiovascular disease, *Antioxid Redox Signal*, 2011, vol. 15 (pg. 1945-56)
7. Aleman BMP, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ, Van't Veer MB, Bartelink H, van Leeuwen FE. Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease, *J Clin Oncol*, 2003, vol. 21 (pg. 3431-39)
8. Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constine LS, Fajardo LF, Kodama K, et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, vol. 76 (pg. 656-65)
9. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, et al. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association, *Circulation*, 2012, vol. 125 (pg. e2-e220)
10. Hoening M, Botma A, Aleman B, Baaijens M, Bartelink H, Klijn J, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer, *J Natl Cancer Inst*, 2007, vol. 99 (pg. 365-75)
11. Carver JR, Shapiro CL, Ng A, Jacobs L, Schwartz C, Virgo KS, et al. ASCO Cancer Survivorship Expert Panel American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects, *J Clin Oncol*, 2007, vol. 25 (pg. 3991-4008)
12. Marhin W, Wai E, Tyldesley S. Impact of fraction size on cardiac mortality in women treated with tangential radiotherapy for localized breast cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, vol. 69 (pg. 483-89)
13. Amini A, Zaha VG, Hamad E, Woodard PK, Rimner A, Chang JY, Chun SG, Donington J, Edelman MJ, Gubens MA, Higgins KA, Iyengar P, Juloori A, Movsas B, Ning MS, Park HS, Rodrigues G, Wolf A, Simone CB 2nd. American Radium Society Appropriate Use Criteria on Cardiac Toxicity Prevention and Management After Thoracic Radiotherapy. *J Thorac Oncol*. 2024 Dec;19(12):1654-1667. doi: 10.1016/j.jtho.2024.09.1433. Epub 2024 Sep 21. PMID: 39313150; PMCID: PMC11665043.
14. Banfill K, Giuliani M, Aznar M, Franks K, McWilliam A, Schmitt M, Sun F, Vozenin MC, Faivre Finn C; IASLC Advanced Radiation Technology committee. Cardiac Toxicity of Thoracic Radiotherapy: Existing Evidence and Future Directions. *J Thorac Oncol*. 2021 Feb;16(2):216-227. doi: 10.1016/j.jtho.2020.11.002. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33278607; PMCID: PMC7870458.
15. Wu B, Zhao S, Zhang J, Liu Y, Bai J, Wang G, Wang Y, Jiang H, Hu Y, OuYang W, Lu B, Su S. PD-1 Inhibitor Aggravate Irradiation-Induced Myocardial Fibrosis by Regulating TGF- β 1/Smads Signaling Pathway via GSDMD-Mediated Pyroptosis. *Inflammation*. 2025 Feb;48(1):181-198. doi:

- 10.1007/s10753-024-02056-9. Epub 2024 May 21. PMID: 38773023.
16. Wu W, Masri A, Popovic ZB, Smedira NG, Lytle BW, Marwick TH, et al. Long-term survival of patients with radiation heart disease undergoing cardiac surgery: a cohort study, *Circulation*, 2013, vol. 127 (pg. 1476-84).
17. Boerma M, Sridharan V, Mao XW, et al. Effects of ionizing radiation on the heart. *Mutat Res*. 2016;770: 319–327.
18. Gáspár R, Diószegi P, Nógrádi-Halmi D, Erdélyi-Furka B, Varga Z, Kahán Z, Csont T. The Proteoglycans Biglycan and Decorin Protect Cardiac Cells against Irradiation-Induced Cell Death by Inhibiting Apoptosis. *Cells*. 2024 May 20;13(10):883. doi: 10.3390/cells13100883. PMID: 38786104; PMCID: PMC11119486.
19. Taunk NK, Haffty BG, Kostis JB, Goyal S. Radiation-induced heart disease: pathologic abnormalities and putative mechanisms. *Front Oncol*. 2015;5:39.
20. Stewart FA, Heeneman S, Te Poele J, et al. Ionizing radiation accelerates the development of atherosclerotic lesions in ApoE^{-/-} mice and predisposes to an inflammatory plaque phenotype prone to hemorrhage. *Am J Pathol*. 2006;168:649–658.
21. Veinot J, Edwards W. Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases. *Hum Pathol* 1996;27:519–30.
22. Wu W, Masri A, Popovic ZB, Smedira NG, Lytle BW, Marwick TH, et al. Long-term survival of patients with radiation heart disease undergoing cardiac surgery: a cohort study, *Circulation*, 2013, vol. 127 (pg. 1476-84).
- Heidenreich P, Kapoor J. Radiation induced heart disease: systemic disorders in heart disease, *Heart*, 2009, vol. 95 (pg. 252-8)
23. Yusuf S, Sami S, Daher I. Radiation-induced heart disease: a clinical update, *Cardiol Res Pract*, 2011 Article ID 317659, 9 pages 10.4061/2011/317659.
24. King V, Constine L, Clark D, Schwartz R, Muhs A, Henzler M, et al. Symptomatic coronary artery disease after mantle irradiation for Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:881–9.
25. Abruzzo AR, McGurk S, Tolis G Jr, Aranki S, Sabe A, Cunningham MJ, Nohria A, Itoh A. Outcomes of surgical valve replacements for radiation-induced valvulopathy. *JTCVS Open*. 2024 Oct 29;23:134-146. doi: 10.1016/j.xjon.2024.10.024. PMID: 40061531; PMCID: PMC11883704..
26. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA*. 2003; 290: 2831–2837.
27. Liu R, Xu LA, Zhao Z, Han R. Application of two-dimensional speckle-tracking echocardiography in radiotherapy-related cardiac systolic dysfunction and analysis of its risk factors: a prospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024 Jun 27;24(1):328. doi: 10.1186/s12872-024-03981-1. PMID: 38937716; PMCID: PMC11210100..
28. Li CS, Schminke U, Tan TY. Extracranial carotid artery disease in nasopharyngeal carcinoma patients with post-irradiation ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010;112:682–686.
29. Scott AS, Parr LA, Johnstone PA. Risk of cerebrovascular events after neck and supraclavicular radiotherapy: a systematic review. *Radiother Oncol*. 2009;90:163–165.
30. De Bruin ML, Dorresteijn LD, van't Veer MB, Krol AD, van der Pal HJ, Kappelle AC, Boogerd W, Aleman BM, van Leeuwen FE. Increased risk of stroke and transient ischemic attack in 5-year survivors of Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:928–
31. Van der Vorst A, Lambrecht M, Van Aelst L, Verhoeven J, Jacobs J, Baten A, Weltens C. Radiation-induced heart disease in breast cancer patients: a narrative review of epidemiology, risk factors, radiotherapy parameters, and prevention. *Strahlenther Onkol*. 2025 Apr; 201 (4): 368-382. doi: 10.1007/s00066-024-02362-z. Epub 2025 Feb 20. PMID: 39976674.
32. Plana JC, Galderisi M, Barac A et al. Expert Consensus for Multimodality Imaging evaluation of Adult patients during and after Cancer therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2014 ; 27 : 911-39.



HTA nocturne isolée : une sous-catégorie de l'HTA masquée

Isolated nocturnal hypertension: a subcategory of the masked hypertension

A. Agraniou¹ ; D. Si Ahmed¹; K. Bouslimani¹; N. Kerrouche¹; Z. Lerari¹; F. Otmani¹, F. Bouali¹

Université des sciences de la santé d'Alger, faculté de médecine, CHU Mustapha, service de médecine interne.

a.agraniou@univ-alger.dz

Résumé:

Introduction. Les études utilisant la mesure ambulatoire de la pression artérielle ont permis de mettre en évidence une forme particulière d'anomalie tensionnelle : l'hypertension artérielle nocturne isolée. Notre étude a pour objectifs d'estimer la prévalence de l'HTA nocturne isolée chez les patients hypertendus suivis en ambulatoire.

Matériels et méthodes. C'est une étude transversale descriptive à recrutement prospectif portant sur 227 patients hypertendus suivis en consultation de médecine interne du CHU Mustapha sur une période de 2 ans.

Résultats. L'âge moyen de nos patients est de 54.9 ± 10.5 ans. La répartition de la population selon le sexe note une nette prédominance féminine (66.5%).

Parmi les 227 patients hypertendus, 80,2 % étaient sous traitement antihypertenseur à la première consultation. La moitié de nos patients traités était sous monothérapie (52.2%). Dans notre population, le nombre de sujets connus diabétiques est de 71 patients (31.3%). Le tabagisme est présent chez 26 patients (11.5 %), la sédentarité chez 19 patients (8.4 %), l'obésité chez 93 patients (41%) et la dyslipidémie chez 70 patients au moment du dépistage (30.8 %). Un quart de nos patients hypertendus traités présentaient une mauvaise observance et la moitié des patients ne respectaient pas le régime demi salé.

L'HTA nocturne est présente chez 65.2 % de notre population et chez 62.6 % de nos patients hypertendus traités. La prévalence de l'HTA nocturne isolée est estimée à 25.5 % de notre population générale. 18 % des patients présentent une HTA masquée. La majorité de ces patients présente une HTA nocturne (90 %). Chez les patients hypertendus traités, la prévalence de l'HTA nocturne isolée est estimée à 25.3 % des cas et l'HTA masquée est estimée à 16.5 %.

Conclusion. Grâce aux valeurs de nuit, on peut exclure de manière formelle une HTA masquée et diagnostiquer une HTA nocturne isolée. Cette dernière est considérée comme une sous-catégorie de l'HTA masquée.

Mots clés: Hypertension nocturne isolée ; Hypertension masquée ; MAPA

Abstract:

Introduction. Studies using ambulatory blood pressure measurement (ABPM) have highlighted a particular form of tensional abnormality: isolated nocturnal hypertension. Our study aims to estimate the prevalence of isolated nocturnal hypertension in hypertensive patients followed on outpatient basis.

Materials and methods. It is a cross-sectional descriptive study with prospective recruitment involving 227 hypertensive patients followed in consultation of internal medicine of the CHU Mustapha over a period of 2 years.

Results. The average age of our patients is 54.9 ± 10.5 years. The distribution of the population by sex shows a clear predominance of women (66.5%). Of the 227-hypertensive patients, 80.2% were on antihypertensive therapy at first consultation. Half of our treated patients were on monotherapy (52.2%). In our population, the number of known diabetic subjects is 71 patients (31.3%). Smoking was present in 26 patients (11.5%), sedentary in 19 patients (8.4%), obesity in 93 patients (41%) and dyslipidemia in 70 patients at the time of screening (30.8%). A quarter of our hypertensive patients treated had poor adherence and half of the patients did not follow the half-salt diet. Nocturnal hypertension is present in 65.2% of our population and in 62.6% of our hypertensive patients treated. The prevalence of isolated nocturnal hypertension is estimated at 25.5% of our general population. 18% of patients have masked hypertension. The majority of these patients have nocturnal hypertension (90%). In treated hypertensive patients, the prevalence of isolated nocturnal hypertension is estimated at 25.3% of cases and masked hypertension is estimated at 16.5%.

Conclusion. Using night values, a masked hypertension can be formally excluded and an isolated nocturnal hypertension diagnosed. The latter is considered a subcategory of the masked hypertension.

Keywords: Isolated nocturnal hypertension; Masked hypertension; ABPM

1. Introduction

L'HTA est le premier facteur de risque réversible de morbi-mortalité cardiovasculaire, justifiant son dépistage et sa prise en charge active¹. La pression artérielle (PA) nocturne et, dans une moindre mesure, le profil circadien sont deux facteurs pronostiques indépendants d'événement cardiovasculaire²⁻⁴. Les études utilisant la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) ont permis de mettre en évidence une forme particulière d'anomalie tensionnelle : l'hypertension artérielle nocturne (HTAn) isolée^{5, 6}. Elle se définit par une HTAn ($\geq 120 / 70$ mmHg) en l'absence d'une HTA de jour ($< 135 / 85$ mmHg)⁷.

Notre étude a pour objectif d'estimer la prévalence de l'HTAn isolée chez les patients hypertendus suivis en ambulatoire.

2. Matériel et Méthode

C'est une étude transversale descriptive à recrutement prospectif portant sur 231 patients hypertendus suivis en consultation de médecine interne du CHU Mustapha sur une période de 2 ans s'étalant du mois de novembre 2020 au mois d'octobre 2022. On considère hypertendu tout patient présentant une pression artérielle systolique (PAS) ≥ 140 mmHg, et/ ou une pression artérielle diastolique (PAD) ≥ 90 mmHg, ou sous traitement antihypertenseur⁸. Selon les recommandations européennes, une HTA masquée (HTAm) est définie comme une hypertension hors du cabinet médical et une PA normale chez le médecin⁹. L'HTAn isolée se définit par une HTA nocturne ($\geq 120 / 70$ mmHg) en l'absence d'une HTA de jour ($< 135 / 85$ mmHg)⁷. Les valeurs seuils de l'AMT et la MAPA des 24h sont résumées dans le tableau 1¹⁰.

Tableau 1 : Valeurs seuils de la MAPA des 24h et de l'automesure tensionnelle¹⁰.

Méthode de mesure		Valeurs Normales (mmHg)
MAPA des 24h	Jour	135/85
	Nuit	120/70
	24 heures	130/80
Automesure tensionnelle		135/85

Les autres FDRCV recensés ont été définis selon les recommandations de la société européenne de cardiologie ESC¹¹.

Ainsi, Nous avons inclus dans notre étude les hypertendus connus et les hypertendus nouvellement diagnostiqués et nous avons réalisé chez nos patients des mesures manuelles au cabinet médical, une automesure tensionnelle (AMT) et une MAPA des 24 heures afin d'avoir un profil certain.

Toutes les MAPA incluses ont obéi au même protocole de mise en place¹²:

- Utilisation d'un appareil validé par les instances internationales.
- Brassard adapté à la circonférence du bras.
- Explication du fonctionnement de l'appareil au patient qui doit tenir un journal d'activité.
- La durée de la mesure est de 24 heures.
- Les réglages suivants ont été adoptés :
- Gonflage du brassard toutes les 15 minutes le jour et toutes les 30 minutes la nuit.
- Réglage du seuil de l'HTA diurne à 135/85 mmHg et nocturne à 120/70 mmHg.

Nous n'avons pas inclus dans notre étude les patients hypertendus en fibrillation atriale et nous avons exclu quatre enregistrements MAPA jugés de mauvaise qualité. L'échantillon retenu pour l'étude est de 227 patients hypertendus.

Les données ont été saisies et analysées sur le logiciel EPI DATA. L'analyse descriptive a consisté au calcul des fréquences absolues et relatives pour les variables qualitatives, et des valeurs de tendance centrale et de dispersion pour les variables quantitatives (moyenne, écart - type ou médiane étendue).

3. Résultats

L'âge moyen des patients hypertendus de notre échantillon est de 54.9 ± 10.5 ans. La répartition de la population selon le sexe note une nette prédominance féminine (66.5%) avec un sexe ratio à 0.5 (76H/151F).

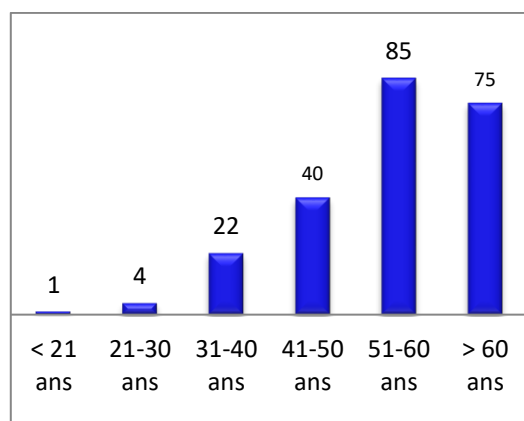


Figure 1: Répartition de notre population selon l'âge.

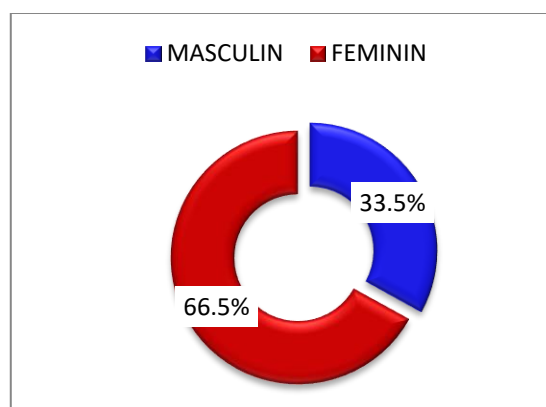


Figure 2: Répartition de notre population selon le sexe.

Plus de la moitié de la population a une HTA dont l'ancienneté remonte à plus de 5 ans. Dix-neuf patients (8.4%) présentent une HTA nouvellement diagnostiquée lors du recrutement. Cent-quatre-vingt patients étaient sous traitement antihypertenseur à la première consultation (80,2%). La moitié de nos patients traités était sous monothérapie (52.2%), alors que 31.9% étaient sous bithérapie et 13.7 % étaient sous trithérapie.

Dans notre population, le nombre de sujets connus diabétiques est de 71 patients (31.3%). Le tabagisme est présent chez 26 patients (11.5 %), la sédentarité chez 19 patients (8.4 %). L'IMC avait une moyenne de $29,6 \pm 4.9$

kg/m² et des extrêmes allant de 19.5 à 49,6 kg/m². A noté que plus d'un tiers (41%) de nos patients sont obèses. La dyslipidémie est connue chez 70 patients au moment du dépistage (30.8 %). Un quart de nos patients hypertendus traités (25.5 %) présentaient une mauvaise observance et la moitié des malades ne respectaient pas le régime demi salé. Chez les patients hypertendus traités, la mesure clinique de la PA révèle un bon équilibre tensionnel chez 53.3 % des cas contre 46.7 % qui ont un mauvais équilibre tensionnel et surtout au dépend de la systole, dont 52.4 % était sous monothérapie. Le déséquilibre tensionnel atteint 47% à l'ATM et 58.1 % à la MAPA des 24 heures. La charge tensionnelle était élevée chez 81.1% de nos patients. Un profil dipper était présent chez 15.9 % de nos patients.

L'HTAn est présente chez 65.2 % de notre population et chez 62.6 % de nos patients hypertendus traités. La prévalence de l'HTAn isolée est estimée à 25.5 % de notre population générale. Cette HTAn isolée est à prédominance diastolique (39.6 %). Une HTAm est notée chez 18.9 % de nos patients. La majorité de ces patients présente une HTAn (90 %).

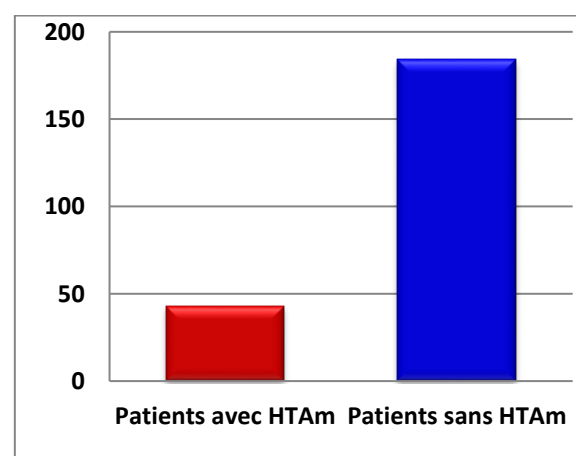


Figure 4 : Prévalence de l'HTAm dans notre population

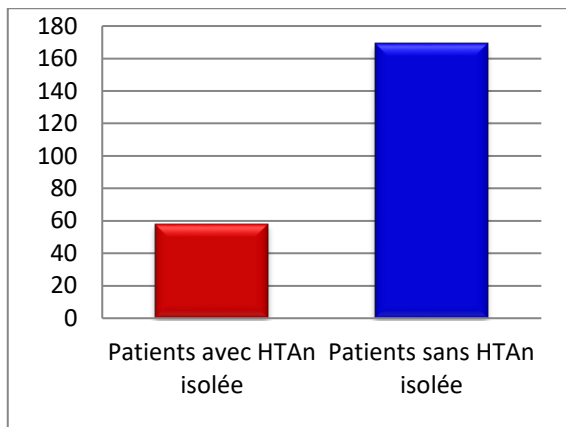


Figure 5 : Prévalence de l'HTAn isolée dans notre population

Chez les patients hypertendus traités :

- la prévalence de l'HTAn isolée est estimée à 25.3 % des cas.
- La prévalence de l'HTAm est estimée à 16.5 %. Tous ces patients présentent une HTAn isolée.

Tableau 2: prévalence de l'HTAn, de l'HTAn isolée et de l'HTAm dans notre population.

	Population générale	Patients traités
HTAn	65.2 %	62.6 %
HTAn isolée	25.5 %	25.3 %
HTAm	18.9 %	16.5 %

Source : A. Agraniou/ F.Bouali 2023, service de médecine interne, CHU Mustapha

4. Discussion

La mesure réalisée au cabinet médical peut être responsable d'une élévation artéfactuelle de la PA liée à la présence du médecin (effet blouse blanche). De plus, elle ne renseigne pas sur les variations physiologiques de la PA (cycle nyctéméral) ni sur les variations induites par des contraintes physiques ou psychosensorielles. Enfin, faire référence à seulement quelques mesures ponctuelles limitées dans le temps paraît aléatoire pour apprécier l'effet d'un traitement antihypertenseur, en pratique clinique quotidienne comme dans les essais thérapeutiques¹³.

Comparativement à la mesure de la pression artérielle au cabinet, la MAPA pendant 24 heures reflète de manière plus précise la PA du patient

et la charge tensionnelle à laquelle il est soumis dans ses conditions de vie réelle. Cet examen est mieux corrélé à l'évaluation du risque cardiovasculaire et à l'atteinte des organes cibles que la mesure clinique, et permet de démasquer certains phénomènes tels que l'hypertension dite de la «blouse blanche», l'HTAm ou des anomalies du rythme circadien de la PA¹⁴.

De façon physiologique, la PA diminue au cours de la nuit chez les sujets normotendus. Les valeurs les plus basses sont observées vers 3 heures du matin, la PA commençant à s'élever avant l'éveil¹⁵.

L'existence de cette différence jour-nuit a conduit O'Brien et al. à différencier les sujets dits *dippers* des individus *non dippers*¹⁶. Classiquement, sont définis comme *non dippers* les sujets qui ne présentent pas une diminution de la PA entre le jour et la nuit d'au moins 10 %, ou d'au moins 10/5 mmHg, et de façon encore plus large les sujets qui n'ont pas de diminution, voire qui ont une élévation, de la PA (*reverse dipping*). À l'opposé, peuvent être considérés comme extrême *dippers*, les sujets dont les valeurs de chute nocturne de la PA sont supérieures à 20 %¹⁶.

De nombreux facteurs de régulation neurohormonaux sont impliqués dans le contrôle de ces variations jour-nuit. Le non-dipping ou le reverse dipping doivent faire évoquer des conditions qui sont associées à une altération ou une perte du rythme circadien. Les causes les plus fréquentes sont l'insuffisance rénale chronique, le diabète et le syndrome d'apnées du sommeil. Plus rarement, on évoquera les diagnostics tels que l'hypercorticisme, le phéochromocytome, l'acromégalie, une dysthyroïdie, l'hyperparathyroïdie, une dysfonction du système nerveux autonome (dysautonomie), la prééclampsie, l'HTA maligne, une transplantation d'organe¹⁷⁻²⁰.

Les origines du rythme circadien de la PA sont encore soumises à controverse, avec deux théories en compétition qui peuvent

être appelées les modèles *set point* et oscillatoire. Dans la théorie du *set point*, on considère qu'il y a deux niveaux spécifiques de PA correspondant à un état de vigilance et à un état de sommeil; les éléments déterminant les variations de PA sont donc l'éveil et les activités. Dans la théorie oscillatoire, on retient la présence d'un rythme intrinsèque de la PA qui est beaucoup plus dépendant de la période du jour que de l'état d'éveil ou du niveau d'activité, avec également des oscillations. Les résultats de la plupart des études dans lesquelles ont été pris en compte les effets de différentes contraintes jouent en faveur de la théorie du *set point*. Cela est particulièrement vrai lorsque l'on considère les conséquences des activités en travail posté. En effet, chez les sujets qui travaillent la nuit et dorment le jour, on observe une inversion du cycle nyctéméral de la PA. De façon importante, il faut noter que les valeurs de PA durant une sieste sont superposables à celles d'une nuit classique¹³. D'autres paramètres peuvent aussi être considérés dans l'interprétation de la MAPA:

- La labilité de la PA, représentée par la déviation standard par rapport aux moyennes de PA mesurées (pathologique si elle excède 12–15 mm Hg);
- La pression pulsée, définie comme la différence entre la PAS et la PAD (pathologique lorsqu'elle excède 50–55 mm Hg chez les patients hypertendus de plus de 50 ans).
- Le pic de pression matinale, définie par la différence entre la PA moyenne 2 heures après le réveil et la PA moyenne la plus basse durant le sommeil (pathologique lorsque celle-ci est supérieure à 55 mm Hg chez la personne âgée)²¹.

Sur le plan diagnostique, la MAPA sur 24 heures permet de détecter les patients qui peuvent avoir une PA normale chez le médecin et une pression élevée en dehors du cabinet²². C'est la situation classique de l'hypertension masquée, décrite

pour la première fois en 2002. Elle peut être diagnostiquée grâce à la mesure à domicile si la pression est élevée dans la journée, mais encore mieux à l'aide d'une MAPA sur 24 heures qui inclut les valeurs de nuit²³. Elle ne peut pas être formellement exclue sans des valeurs de PA nocturnes. Sa prévalence a été calculée dans le registre IDACO (International Data base on Ambulatory blood Pressure in relation to Cardiovascular Outcomes) incluant plus de 8000 participants de six pays différents sur trois continents. Chez 2639 participants d'environ 42 ans avec des valeurs de PA < 120/80 au cabinet et non traités pour une HTA, 198 (7,5 %) avaient une HTAm. Chez 3076 participants d'environ 50 ans ($DS \pm 15$) en préhypertension (120–139/80–89 mmHg) au cabinet, 900 (29,2 %) avaient une HTAm. Ces prévalences sont estimées seulement avec les valeurs de MAPA de jour^{7, 24,25} et il est vraisemblable que les chiffres seraient plus élevés en incluant les valeurs de nuit. Dans notre étude, 18,9 % des patients présentent une HTAm. La majorité de ces patients présente une HTAn (90 %). Presque la moitié de nos patients avaient une HTA non contrôlée par le traitement à la mesure manuelle (46,7 %) dont 52,4 % était sous monothérapie. Le déséquilibre tensionnel atteint 58,1 % à la MAPA des 24 heures. Cela est expliqué par la présence de 65,2 % de cas de PA nocturne élevée.

Récemment, des études sont parues sur le pronostic d'une sous-catégorie de l'HTAm, à savoir l'HTA isolée de nuit. Elle est définie comme une HTAn ($\geq 120/\geq 70$ mmHg) en l'absence d'une HTA de jour ($< 135/85$ mmHg). Sa prévalence est estimée entre 6 à 21 % en fonction des cohortes étudiées^{7,24}.

Dans notre étude, la prévalence de l'HTAn isolée est estimée à 25,5 % de notre population générale. Chez nos patients hypertendus traités, cette prévalence est estimée à 25,3 % des cas (HTA non contrôlée).

Un traitement suboptimal et une mauvaise observance représentent les causes les plus fréquentes et les plus facilement

corrigeables des causes d'hypertension non contrôlée, apparemment résistante ^{26,27}. Dans notre étude, la moitié de nos patients traités était sous monothérapie (52.2%), alors que 31.9 % étaient sous bithérapie et seulement 13.7 % étaient sous trithérapie.

De nombreuses études ont montré que la persistance d'une pression élevée la nuit ou l'absence de baisse de la pression la nuit sont associées à une augmentation du risque de développer : une microalbuminurie chez les jeunes patients avec un diabète de type 1, une hypertrophie ventriculaire gauche par augmentation de la charge ventriculaire, des infarctus cérébraux silencieux, à une dégradation plus rapide de la fonction rénale chez les insuffisants rénaux chronique et finalement à un plus mauvais pronostic rénal chez les transplantés rénaux ²⁸⁻³².

La première grande étude qui a démontré l'association entre la PA de nuit et les complications CV date de 2003. Elle s'intéressait aux patients avec une hypertension bien documentée. Le modèle statistique était ajusté pour les valeurs de PA en cabinet en plus des autres FRCV traditionnels. Une augmentation d'environ 13 mmHg (un écart type) de la PA systolique nocturne conférait une augmentation du risque de l'ordre de 27 % (HR : 1,27). Cette augmentation était significative ³³.

La prise en charge de l'HTAm passe par les mesures hygiénodététiques et parfois même par un traitement pharmacologique ^{13,34}. Concernant le moment de prise des médicaments il n'a pas été démontré de bénéfices à la prise des médicaments le matin ou le soir de sorte que les deux sont possibles selon les habitudes et les préférences du patient (I/B). En effet l'adhésion thérapeutique est un enjeu majeur de la PEC des patients ^{35,36}. Il n'y a pas d'évidences suffisantes actuellement pour traiter une HTA isolée de nuit ou de restaurer un rythme circadien. Le traitement de ces types d'HTA devrait donc rester, pour le moment, basé sur le jugement clinique ³⁷.

5. Conclusion:

La mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24h permet de diagnostiquer une hypertension masquée, une hypertension nocturne isolée et de calculer le dipping. Grâce aux valeurs de nuit, on peut exclure de manière formelle une HTAm et diagnostiquer une HTAn isolée. Cette dernière est considérée comme une sous catégorie de l'HTAm. L'hypertension de nuit est associée au développement de certaines complications (microalbuminurie, hypertrophie ventriculaire gauche, AVC, progression de l'insuffisance rénale), ce qui justifie, même en l'absence d'étude interventionnelle, un contrôle de la PA sur 24 heures afin d'espérer prévenir le développement de ces atteintes d'organes.

Conflit d'intérêts : Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Références

1. Cinaud A, Blacher J. Hypertension artérielle : aspect clinique, explorations et prise en charge. EMC - Cardiologie 2020; 0(0):1-11 [Article 11-301-B-10].
2. Boggia J, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: A cohort study. Lancet 2007; 370:1219-29.
3. Hansen TW, et al. Predictive role of the nighttime blood pressure. Hypertension 2011; 57:3-10.
4. Salles GF, et al. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: The Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension (ABC- H) Meta- Analysis. Hypertension 2016;67:693 -700.
5. Pogue V, et al. Disparate estimates of hypertension control from ambulatory and clinic blood pressure measurements in hypertensive kidney disease. Hypertension 2009;53: 20 -7.
6. Fan HQ, et al. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. J Hypertens 2010;28:2036 -45.
7. LiY,Wang JG. Isolated nocturnal hypertension: A disease masked in the dark. Hypertension 2013;61: 278 -83.
8. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society of Hypertension (ESH). 2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. Eur Heart J., vo. 39:3021–3104, 2018.
9. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2018; 39: 3021-104.

10. NEAS - Guide de pratique clinique Prise en charge de l'hypertension artérielle chez l'adulte- version 02-Mars 2021. www.ineas.tn.
11. Visseren FLJ et al ; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021 Sep 7;42(34):3227-3337.
12. 2021 European Society of Hypertension practice guideline for office and out of office blood pressure measurement by Stergiou GS. et. al J Hypertens 2021.
13. Baguet JP. Mesure ambulatoire de la pression artérielle. EMC–Cardiologie 2018;13(3):1-8 [Article 11-301-C-10].
14. Y. Michel, H. Brandstatter, J.-M. Gaspoz, F. Muggli, A.Pechère-Bertschi Lecture de la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) par le médecin de premier recours. Rev Med Suisse 2009; 5 : 1876-80.
15. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Optimal definition of daytime and night-time blood pressure. Blood Press Monit 1997;2:315–21.
16. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. Lancet 1988;2:397.
17. Gupta HP, et al. Circadian pattern of blood pressure in normal pregnancy and preeclampsia. J Obstet Gynaecol India 2011;61:413-7.
18. Rabbia F, et al. Fourier analysis of circadian blood pressure profile in secondary hypertension. J Hum Hypertens 1997;11:295-9.
19. Spieker C, et al. Circadian blood pressure variations in endocrine disorders. Blood Press 1993;2:35 -9.
20. Kotsis V, et al. Hypertension and hypo -thyroidism : results from an ambulatory blood pressure monitoring study. J Hypertens 2007;25:993-9.
21. Niels Gobin, Grégoire Wuerzner, Bernard Waeber, Michel Burnier. Mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24 heures. Forum Med Suisse 2012;12(31–32):600–607.
22. Franklin SS, O'Brien E, Staessen JA. Masked hypertension: understanding its complexity. Eur Heart J 2017;38:1112–8.
23. Hodgkinson J, et al. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: Systematic review. BMJ 2011 ;342:d3621.
24. Franklin SS, et al. Masked hypertension: A phenomenon of measurement. Hypertension 2015 ; 65:16-20.
25. Brguljan- Hitij J, et al. Risk stratification by ambulatory blood pressure monitoring across JNC classes of conventional blood pressure. Am J Hypertens 2014 ;27: 956 -65.
26. Egan BM, Zhao Y, Li J, Brzezinski WA , Todoran TM , Brook RD, et al. Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network . Hypertension 2013;62 :691 –7.
27. Bhatt H, Siddiqui M, Judd E, Oparil S, Calhoun D. Prevalence of pseudoresistant hypertension due to inaccurate blood pressure measurement . J Am Soc Hypertens 2016;10:493– 9.
28. Lurbe E., et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to micro-albuminuria in type 1 diabetes. N Engl J Med 2002; 347:797-805.
29. Cuspidi C, et al. Impact of nocturnal fall in blood pressure on early cardiovascular changes in essential hypertension. J. Hypertens 1999; 17:1339 -44.
30. Kario K, et al. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. Hypertension 2001;38:852-7.
31. Davidson MB, et al. Association of impaired diurnal blood pressure variation with a subsequent decline in glomerular filtration rate. Arch Intern Med 2006; 166: 846-52.
32. Wadei HM, et al. Diurnal blood pressure changes one year after kidney transplantation: Relationship to allograft function, histology, and resistive index. J Am Soc Nephrol 2007;18:1607 -15.
33. Clement DL, et al. Prognostic value of ambulatory blood- pressure recordings in patients with treated hypertension. N Engl J Med 2003;348:2407-15.
34. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2013;31:1281–357.
35. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO). Eur Heart J 2024;ehae178.
36. Ader J, Bouali N, Boulestreau R. ESC 2024 : les messages clés des recommandations sur l'hypertension artérielle et l'élévation de la pression artérielle. Cardio online 31 août 2024.
37. E. PIVIN et al. La recherche d'une hypertension nocturne est- elle utile ? Rev Med Suisse 2016 ; 12 : 1513-7



Prise en charge des femmes enceintes vivant avec le VIH en Algérie : Bilan sur deux périodes

Care for pregnant women living with HIV in Algeria: A two-periods review

A. Saad Djaballah¹, S. Chadi¹, F. Lamara Mohamed¹, Z. Gueriane¹, F/Z. Aissat¹, S. Benadda²,
H. Ziane², N. Achour¹

1,2 et 2' : université des Sciences de la Santé ; 1 et 2' : Faculté de médecine ; 2 : Faculté de Pharmacie ; 1 : Service « B », EHS El Hadi Flici. Alger ; 2 et 2' : Laboratoire centrale, EHS El Hadi Flici. Alger

Email: a.saadjaballah@univ-alger.dz

Résumé:

Introduction : Une prise en charge adéquate des femmes enceintes vivant avec la VIH est indispensable pour la lutte contre la transmission mère-enfant. Cependant, les facteurs entravant la prise en charge de ces femmes en Algérie restent sous-estimés. Notre objectif est d'évaluer l'évolution des circonstances de déroulement des grossesses et des accouchements chez les femmes séropositives, ainsi que les défis persistants.

Patients et méthodes : c'est une étude descriptive, rétrospective et comparative des femmes enceintes séropositives au VIH suivies au service « B » de l'EHS El Hadi Flici, ex-« El Kettar », sur deux périodes : première période (2008 - 2010) et une deuxième période (2021 - 2023). Les patientes incluses provenaient de différentes Wilaya et étaient suivies en consultation. Les paramètres étudiés sont : les circonstances de découverte de la séropositivité, le traitement antirétroviral, le déroulement de la grossesse, la voie d'accouchement et le poids de naissance.

Résultats et discussion : Le nombre de femmes enceintes séropositives suivies a doublé entre les deux périodes, reflétant une amélioration du dépistage et des soins. Cependant, les diagnostics tardifs pendant la grossesse restent préoccupants, augmentant le risque de transmission mère-enfant (p value = 0.00016). Bien que le traitement antirétroviral se soit amélioré, des complications telles que les faibles poids de naissance (7.8% en P2) persistent. La stigmatisation reste un obstacle majeur.

Conclusion : Des efforts sont nécessaires pour renforcer le dépistage pré conceptionnel, lutter contre la stigmatisation, optimiser le traitement antirétroviral et évaluer l'impact de dernier sur le risque de naissance prématurée afin d'atteindre les objectifs d'ONUSIDA.

Mots clés : femmes enceintes, infection à VIH, traitement antirétroviral, transmission mère-enfant. masquée

Abstract:

Introduction : Adequate management of pregnant women living with HIV is essential for combating mother-to-child transmission. However, factors hindering the care of these women in Algeria remain underestimated. Our objective is to evaluate the evolution of pregnancy and childbirth outcomes in HIV-positive women, as well as the persistent challenges.

Patients and methods: We conducted a descriptive, retrospective, and comparative study of HIV- positive pregnant women followed in the "B" service of the EHS El Hadi Flici, formerly "El Kettar," over two periods: a first period (P1) from 2008-2010 and a second period (P2) from 2021-2023. The patients included came from different Wilayas (regions) and were followed in consultation. Key parameters included the circumstances of HIV diagnosis, antiretroviral treatment (ART), pregnancy progression, delivery method, and birth weight.

Results and discussion: The number of HIV-positive pregnant women followed doubled between the two periods, reflecting improved screening and care. However, late diagnoses during pregnancy remain a concern, increasing the risk of mother-to-child transmission (p value = 0.00016). While ART has improved, complications low birth weights (7.8% in P2) persist. Stigma remains a significant barrier.

Conclusion: Efforts are needed to enhance preconception screening, combat stigma, optimize ART, and assess the impact of ART on premature birth risk to achieve UNAIDS goals.

Key words: pregnant women, HIV infection, antiretroviral treatment, mother-to-child transmission.

1. Introduction :

L'élimination de la transmission mère-enfant (TME) du VIH d'ici 2030 constitue un objectif prioritaire de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), reposant sur un accès universel au traitement antirétroviral (ARV) et une optimisation du dépistage prénatal (1). Pourtant, en Algérie, le rapport ONUSIDA 2021 révèle un taux de TME alarmant de 24,94 %, associé à près de 500 nouvelles infections pédiatriques annuelles(2). Ces chiffres, nettement supérieurs aux cibles internationales (<5 %), soulignent l'urgence d'identifier les obstacles entravant la prise en charge des femmes enceintes séropositives (FESP) dans le contexte national.

Notre étude vise à analyser l'évolution des pratiques cliniques et des défis persistants dans la gestion des grossesses et des accouchements chez les FESP en Algérie, en comparant deux périodes distinctes afin d'identifier les obstacles persistants et de proposer des mesures correctives.

Inscrite dans une approche de santé publique, cette recherche vise à contribuer à la réduction durable de la TME, enjeu médical, social et éthique majeur pour les générations futures.

2. Patients et méthodes

2.1. Design de l'étude

Étude observationnelle rétrospective, descriptive et comparative, menée au service « B » de l'EHS El Hadi Flici (ex « El Kettar »), centre de référence national pour la prise en charge du VIH. Deux périodes ont été analysées :

- **P1** : 2008–2010
- **P2** : 2021–2023

2.2. Population étudiée

• Critères d'inclusion :

- ✓ Femmes enceintes séropositives pour le VIH, quel que soit l'âge gestationnel.
- ✓ Suivies en consultation au service « B » ou nouvellement diagnostiquées durant la grossesse.

• Critères d'exclusion :

Nous avons exclu de cette étude les dossiers pour lesquels les données essentielles étaient manquantes.

- **Taille de l'échantillon** : c'est une étude exhaustive, incluant tous les dossiers médicaux disponibles répondant aux critères durant les deux périodes.

2. Variables analysées

1. Caractéristiques maternelles :

- Age moyen des mamans
- Stade évolutif de la maladie
- Circonstances de découverte de la séropositivité (dépistage prénatal, diagnostic antérieur).
- Protocole du traitement antirétroviral (ARV)

2. Déroulement de la grossesse :

- Complications obstétricales
- Décès et avortements

3. Issue de l'accouchement :

- Mode d'accouchement (voie basse vs césarienne).
- Paramètres néonataux : poids de naissance.

Collecte et analyse des données

- **Sources** : Dossiers médicaux.
- **Analyse statistique** :

- Comparaison des périodes P1 et P2 via le test de Chi² (variables catégorielles)
- Logiciel utilisé : SPSS v.23 (seuil de significativité : $p < 0,05$).

Résultats :**Tableau :** Comparaison des caractéristiques cliniques, du suivi de grossesse et des issues obstétricales chez les FESP en Algérie : analyse des périodes 2008-2010 et 2021-2023

Paramètres	2008-2010 n = 18	2021-2023 n = 36	P value
Grossesses	31	40	/
Age moyen (années)	30.7	31.5	
Stade de la maladie	2 stade A 10 stade B 2 stade C	14 stade A 13 stade B 5 stade C	
Déjà connus séropositives et traitées	3 (16,6%)	27 (75%)	0.0002
Dépistées au cours de la grossesse	15 (83.3%) T2,T3, peri-natale	9 (25%) 2T1, T2, T3, pré-césarienne	0.00016
Décès	7	5	0.26
Avortements	3	2	0.44
Déroulement de la grossesse	1 HTA gravidique 1 menace d'avortement à 20 SA 2 Retards de croissance intra- utérine	1 HTA gravidique 1 Menace d'avortement 1 Retard de croissance intra- utérine 5 Anémies sévères 1 Placenta previa 2 tuberculoses pendant la grossesse 1 Infection génitale 1 Infection urinaire 1 Menace d'accouchement prématuré 1 Rupture prématurée des membranes	/
Traitement Anti-rétroviral	15 Nevirapine 3 Indinavir 9 AZT/3TC 9 ABC/3TC	10 inhibiteurs d'intégrase 22 Lopinavir R 4 Darunavir R 18 TDF/FTC 17 ABC/3TC	/
Césarienne (CV)	4 (14,3%)	13 (34,2%)	0.054
Lieu d'accouchement	Alger	Wilayas respectives : Sans informer le personnel soignant Refus par les cliniques (2022)	/
Poids de naissance	3 (9,7%) petits poids de naissance	3 (7.8%) petits poids de naissance 7 (17.5%) p10, P25	1.00

T1 : premier trimestre de la grossesse, T2 : deuxième trimestre de la grossesse, T3 : troisième trimestre de la grossesse, R : ritonavir, AZT : zidovudine, ABC : abacavir, 3TC : lamivudine, TDF/FTC : tenofovir/emtricitabine, SA : semaines d'aménorrhées, CV : charge virale.

Discussion :

Au cours de la première période (2008-2010), nous avons suivi 18 femmes enceintes séropositives au VIH, totalisant 31 grossesses, dont 28 ont été menées à terme. Ce nombre a doublé lors de la deuxième période (2021-2023),

avec 36 femmes suivies pour 40 grossesses, dont 38 arrivées à terme. Cette progression coïncide avec une augmentation nationale des diagnostics de nouvelles infections à VIH, ce qui pourrait refléter une amélioration du dépistage ou une hausse réelle de la prévalence dans la population générale en Algérie(3).

L'âge moyen des FESP est supérieur à 30 ans pour les deux périodes (30,7 ans en P1 et 31,5 ans en P2). Un résultat proche de celui de l'étude de Aidaoui réalisée à Annaba (33 ans)(4), et conforme aux tendances internationales(5). Cependant, cet âge avancé s'accompagne d'un risque accru de complications obstétricales, telles que l'hypertension artérielle gravidique, le diabète gestationnel, les fausses couches et les anomalies chromosomiques, facteurs reconnus de morbi-mortalité materno-fœtale(6). Ces éléments expliquent en partie les complications observées dans notre cohorte, notamment les décès périnataux et les interruptions de grossesse.

Par ailleurs, l'infection à VIH constitue en elle-même un facteur de risque indépendant pour des issues obstétricales défavorables. La littérature décrit notamment un risque accru de retard de croissance intra-utérine, de faible poids de naissance, de prématurité, de mortalité périnatale et d'avortement spontané chez les femmes séropositives, même sous traitement antirétroviral(7). Ces observations sont partiellement corroborées par nos données, en particulier durant la période P2, où plusieurs complications médicales ont été notées (cf. tableau). Cette hausse pourrait s'expliquer par une surveillance clinique plus rigoureuse conduisant à une meilleure détection des pathologies associées au cours de la période récente.

La proportion de femmes connaissant leur statut sérologique avant la grossesse a considérablement augmenté, passant de 16,6 % en P1 à 75 % en P2, avec une différence statistiquement significative (p value = 0.0002). Cette progression témoigne d'une sensibilisation accrue et d'une efficacité des campagnes de dépistage de l'infection à VIH et de suivi des séropositifs(3).

Cependant, une proportion non négligeable de femmes (25 % en P2), bien que nettement inférieure à celle observée en P1 (83,3 %), est encore diagnostiquée au cours de la grossesse, malgré les efforts déployés par les différents acteurs de la santé en Algérie.

De plus, ces diagnostics se font souvent tardivement au cours du deuxième (T2) et troisième trimestre (T3) de la grossesse ou en prénatal. Ce retard de diagnostic représente un facteur de risque majeur de transmission mère-enfant (TME) du VIH. En effet, la TME peut survenir in utero (notamment au 3^e trimestre), au moment de l'accouchement, surtout par voie basse, ou au cours de l'allaitement(8).

Le risque de transmission en l'absence de traitement antirétroviral (ARV) est de 25 à 30%. Toutefois, ce risque peut être réduit à moins de 1 % grâce à un traitement antirétroviral combiné, à une prise en charge obstétricale adaptée (césarienne programmée) et à la non-utilisation de l'allaitement maternel dans certains contextes(9,10).

Le principal facteur de risque de transmission mère-enfant du VIH est le stade sida maladie, caractérisé par une charge virale très élevée. En effet, des taux prénatals d'ARN du VIH supérieurs à 1 000 copies/ml multiplient le risque de transmission de 9,3 fois(11).

Cette situation est fréquemment observée chez les femmes dépistées tardivement, ce qui souligne la nécessité d'intensifier les efforts pour améliorer le dépistage pré conceptionnel et ainsi optimiser les résultats cliniques.

Après leur dépistage, toutes les femmes suivies ont bénéficié d'un traitement antirétroviral (ARV) gratuit et suivant les recommandations nationales qui eux-mêmes ont évolué, conformément aux recommandations internationales. Ces mises à jour ont notamment inclus l'introduction des inhibiteurs d'intégrase et des schémas thérapeutiques modernes tels que la combinaison Tenofovir/Emtricitabine (TDF/FTC) (12), améliorant ainsi l'efficacité et la tolérance du traitement (13,14).

Le guide national de lutte contre l'infection à VIH recommande en première intention l'association TDF/ FTC ou 3TC associée à un inhibiteur d'intégrase (Raltegravir ou Dolutegravir), ou à défaut, un inhibiteur de protéase en alternative(12). Ces recommandations sont en parfaite adéquation avec celles de l'EACS (European AIDS Clinical Society) dans ses guidelines de 2024, qui préconisent également l'utilisation des inhibiteurs d'intégrase en cas de :

- Retard diagnostique du VIH chez les femmes enceintes (T2, T3 ou grossesse à terme).
 - Femme chez lesquelles une charge virale indétectable n'a pas été obtenue à la fin du T3.
- L'objectif est d'obtenir le plus rapidement possible une charge virale indétectable avant le terme de la grossesse afin de réduire efficacement le risque de transmission mère-enfant(15).

Dans notre étude, l'introduction progressive de ces nouveaux protocoles antirétroviraux au cours de la période P2 semble avoir contribué à une légère amélioration des issues périnatales. Nous avons observé une réduction du nombre de décès périnataux (morts-nés et morts in utero), avec 5 cas en P2 contre 7 en P1, ainsi qu'une diminution du nombre d'avortements spontanés (2 en P2 vs 3 en P1). Toutefois, ces différences restent statistiquement non significatives (p value à 0,26 et 0,44 respectivement), ce qui souligne la nécessité d'élargir l'échantillon ou de prolonger le suivi pour confirmer cette tendance.

Cependant, nous avons observé des menaces d'avortements, d'accouchements prématurés et de ruptures prématurées des membranes, ce qui peut être en partie expliquer par :

1. Les effets directs de l'infection à VIH : une méta-analyse récente a révélé que les femmes infectées par le VIH pendant la grossesse étaient 4,79 fois plus susceptibles d'accoucher prématurément que les femmes non infectées(16).
2. L'impact du traitement antirétroviral: certaines études, dont une méta-analyse réalisée sur des essais cliniques randomisés incluant plus de 9500 femmes, a révélé que tous les traitements antirétroviraux, à l'exception de la

zidovudine/lamivudine et de la zidovudine en monothérapie, étaient associés à un risque élevé d'accouchement prématuré(17). Cependant, cet effet reste encore discuté. En effet, une autre méta-analyse faite sur des études cohortes chez plus de 200000 femmes n'a noté aucun lien entre le traitement antirétroviral et la prématurité(18).

Ces résultats mitigés soulignent la nécessité de poursuivre les recherches afin de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents et d'optimiser la prise en charge thérapeutique des femmes enceintes vivant avec le VIH.

Une autre conséquence de l'infection à VIH observée chez nos patientes au cours des deux périodes est le faible poids de naissance (<2500g). Cette complication obstétricale demeure nettement plus fréquente chez les femmes séropositives, avec un odds ratio (OR) estimé à 17,41(19).

Par ailleurs, La proportion d'accouchements par voie haute (césarienne) a considérablement augmenté au cours de la période P2, passant de 14,3 % en P1 à 34,2 % en P2, avec une différence statistique à la limite de la significativité (p value = 0.054). Cette évolution peut s'expliquer par plusieurs facteurs :

1. La persistance de charges virales élevées à la 36^{ème} semaine(20) : dans notre étude, cela a été la principale raison, en rapport avec des retards diagnostiques et thérapeutiques. Chez une seule patiente, la cause d'une charge virale détectable était un échappement virologique en raison d'inobservance thérapeutique.
2. Les complications obstétricales : des études montrent que les complications obstétriques sont plus fréquentes chez les femmes séropositives, notamment celles avec un faible nombre de CD4+(21).
3. L'âge des femmes enceintes : dans notre cohorte, l'âge moyen des femmes enceintes dépassait fréquemment 30 ans, un facteur associé à un risque accru de complications obstétricales(22)

Ainsi, il est impératif que les équipes médicales prennent en compte ces facteurs lors de la planification des accouchements pour les femmes

séropositives, afin d'optimiser les résultats maternels et néonataux.

Ce constat met en lumière également l'importance d'un dépistage précoce et d'une prise en charge antirétrovirale rapide afin de réduire la charge virale avant l'accouchement et limiter ainsi le recours à la césarienne prophylactique.

Quant au lieu d'accouchement, les femmes accouchaient auparavant tous à Alger. Ces accouchements se déroulent désormais dans les wilayas respectives des patientes. Toutefois, cette évolution s'accompagne d'un enjeu critique : plus de 60 % des femmes ne divulguent pas leur statut sérologique au personnel soignant local, par crainte de stigmatisation ou de refus de prise en charge par les structures sanitaires.

Malgré les progrès considérables déployés par le ministère de la Santé et les acteurs de la société civile, la stigmatisation et la discrimination restent des défis majeurs dans la lutte contre le VIH/sida, en particulier chez les femmes enceintes(23). Ces obstacles socioculturels compromettent les efforts de prévention de la transmission mère-enfant (TME), car ils retardent le diagnostic, limitent l'accès aux soins et entravent l'observance thérapeutique(24).

Conclusion :

Nos résultats mettent en évidence les progrès réalisés en Algérie dans la prise en charge des femmes enceintes vivant avec le VIH, notamment en matière de dépistage et de traitement ARV. Néanmoins, des efforts supplémentaires sont nécessaires pour :

- Renforcer le dépistage volontaire des femmes, particulièrement en pré conceptionnel.
- Lutter contre la stigmatisation et assurer un accès équitable aux soins.
- Optimiser l'état de santé par un traitement antirétroviral efficace qui vise à atteindre une charge virale indétectable avant la conception et surveiller les complications potentielles.
- Évaluer l'impact des ARV sur le risque d'accouchement prématuré.

Ces actions sont essentielles pour atteindre les objectifs ambitieux de la stratégie 95-95-95 de l'ONUSIDA, à laquelle l'Algérie a adhéré(25).

Par ailleurs, les programmes mondiaux de prévention de la transmission du VIH durant la grossesse, l'accouchement et l'allaitement ont permis d'éviter environ 3,4 millions d'infections chez les enfants âgés de 0 à 14 ans depuis l'an 2000, soulignant l'importance cruciale de ces interventions(26).

Avantages :

A notre connaissance, de rares études se sont intéressées à ce sujet si pertinent, pierre angulaire de la lutte contre la TME du VIH, enjeu majeur de santé publique.

Limites et perspectives :

C'est une étude monocentrique, avec une faible taille d'échantillonnage, limitant les conclusions sur les facteurs impactant la prise en charge des FESP et l'extrapolation des résultats, d'où l'intérêt de travaux multicentriques avec de plus longues périodes de suivi.

Le statut sérologique des enfants n'a pas été rapporté, par manque de données, notamment au cours de la première période où le suivi des enfants se faisait dans un autre service que celui de l'étude, alors que c'est la donnée la plus importante dans l'évaluation de l'impact des mesures entreprises.

Conflits d'intérêt:

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Références :

1. World Health Organization : Orientations Mondiales Relatives Aux Critères et Aux Procédures de Validation: élimination de la Transmission Mère-Enfant du VIH, de la Syphilis et du Virus de l'hépatite B. 1st ed. Geneva; 2023. 1 p.
2. AIDS Algérie. <https://www.aidsalgerie.org/vih-sida/sida-chiffres>
3. Zertal A, Bourouba O, Zeddami A. Récits de la lutte contre le VIH/sida en Algérie. L'Année Maghreb. 2021 Jun 15;(25):41-57. <https://journals.openedition.org/anneemaghreb/7830>
4. Masson E. EM-Consulte. Séroprévalence de l'infection VIH chez les femmes enceintes dans la

- région de Annaba (Algérie). <https://www.em-consulte.com/article/184634/seroprevalence-de-linfection-vih-chez-les-femmes-e>
5. Âge moyen de la mère à l'accouchement en France 1994-2023 | Statista. <https://fr.statista.com/statistiques/672934/age-moyen-de-la-mere-a-l-accouchement-france/>
6. Kenny LC, Lavender T, McNamee R, O'Neill SM, Mills T, Khashan AS. Advanced Maternal Age and Adverse Pregnancy Outcome: Evidence from a Large Contemporary Cohort. PLOS ONE. 2013 Feb 20;8(2):e56583. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0056583>
7. Barbosa RS, Silva RL, Moraes LM, Dias LPLB da C, Siqueira VAB de, Mendes JP de CP, et al. IMPACTS OF HIV ON PREGNANCY: A LITERATURE REVIEW | Seven Editora. <https://sevenpublicacoes.com.br/editora/article/view/6108>
8. Kerina Duri. Frontiers | Mother-to-Child Transmission of HIV Within 24 Months After Delivery in Women Initiating Lifelong Antiretroviral Therapy Pre/Post-Conception or Postnatally; Effects of Adolescent Girl and Young Woman Status and Plasma Viremia Late in Pregnancy. 2022 Jul 14. <https://www.frontiersin.org/journals/virology/articles/10.3389/fviro.2022.906271/full>
9. Mozalyova OL, Леонидовна МО, Samarina AV, Валентиновна СА. Prevention of mother-to-child HIV transmission: from the first stages to the possibility of elimination. J Obstet Womens Dis. 2020;69(6):107–16. <https://doi.org/10.17816/JOWD696107-116>
10. Souza CEA de, Araújo P da C, Silva C da, Santos FBG dos, Alves LOB, Filho AOFM, et al. RISKS OF MOTHER-TO-CHILD TRANSMISSION OF HIV: AN INTEGRATIVE REVIEW. Health Soc. 2022 Dec 1;2(03):136–51. <https://www.periodicojs.com.br/index.php/hs/article/view/1020>
11. Duri K, Mataramvura H, Chandiwana P, Mazhandu AJ, Banhwa S, Munjoma PT, et al. Mother-to-Child Transmission of HIV Within 24 Months After Delivery in Women Initiating Lifelong Antiretroviral Therapy Pre/Post-Conception or Postnatally; Effects of Adolescent Girl and Young Woman Status and Plasma Viremia Late in Pregnancy. Front Virol. 2022 Jul 14;2. <https://www.frontiersin.org/journals/virology/articles/10.3389/fviro.2022.906271/full>
12. Guide VIH 2023. pdf. <http://www.saidz.com/upload/GuideVIH2023.pdf>
13. HIV integrase inhibitors: a new era in the treatment of HIV: Expert Opinion on Pharmacotherapy: Vol 16 , No 9 . <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14656566.2015.1044436>
14. Stephan C, Spinner CD, Rieke A, Christensen S, Mauss S, Schreiber S, et al. Effectiveness, safety, and patient-reported outcomes of emtricitabine/tenofovir alafenamide-based regimens for the treatment of HIV-1 infection: Final 24-month results from the prospective German TAFNES cohort study. HIV Med. 2025 Feb; 26(2):239–51. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hiv.13728>
15. EACS 2024. EACS Guidelines. Pregnancy and HIV. <https://eacs.sanfordguide.com/eacs-part1/art/eacs-pregnancy-and-hiv>
16. Husaeni N, Cusmariah C. Meta-Analysis: The Effect of HIV/AIDS in Pregnant Women Against the Incidence of Low Birth Weight and Preterm Birth. Proc Int Conf Nurs Health Sci. 2023 Jun 12;4(1):233–40. <https://jurnal.globalhealthsciencegroup.com/index.php/PICNHS/article/view/1800>
17. Mehrabi F, Karamouzian M, Farhodi B, Moradi Falah Langeroodi S, Mehmandoost S, Abbaszadeh S, et al. Comparison of safety and effectiveness of antiretroviral therapy regimens among pregnant women living with HIV at preconception or during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of randomized trials. BMC Infect Dis. 2024 Apr 19;24(1):417. <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09303-2>
18. Beck K, Cowdell I, Portwood C, Sexton H, Kumarendran M, Brandon Z, et al. Comparative risk of adverse perinatal outcomes associated with classes of antiretroviral therapy in pregnant women living with HIV: systematic review and meta-analysis. Front Med. 2024 Feb 27;11. <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2024.1323813/full>
19. Fleşeriu T, Meliţ LE, Mărginean CO, Văsieşiu AM. The Negative Impact of Maternal HIV Infection on Birth Outcomes—Myth or Reality? Pathogens. 2024 Sep ;13(9):808. <https://www.mdpi.com/2076-0817/13/9/808>

20. Mandelbrot L, Berrébi A, Matheron S, Blanche S, Tubiana R, Rouzioux C, et al. Infection par le VIH et grossesse : nouvelles recommandations 2013 du groupe d'experts français. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2014 Sep 1;43(7):534–48. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S036823151400026X>
21. Complicaciones obstétricas y parámetros inmunológicos en gestantes seropositivas al VIH. https://www.researchgate.net/publication/373319353_Complicaciones_obstetricas_y_parametros_inmunologicos_en_gestantes_seropositivas_al_VIH
22. Cesarean section on a rise—Does advanced maternal age explain the increase? A population register-based study | PLOS One <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0210655>
23. La discrimination envers les personnes vivant avec le VIH en Alg. pdf. https://inee.org/sites/default/files/resources/La_discrimination_envers_les_personnes_vivant_avec_le_VIH_en_Alg.pdf
24. Dhir A “Mickey”, Singh A, Solomon S, Farley JE. Interventions for stigma reduction in HIV treatment and prevention designed to enhance antiretroviral uptake and adherence: A systematic review. *PLOS Glob Public Health.* 2025 May 12; 5(5):e0004604. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12068570/>
25. ONUSIDA. Comprendre les mesures des progrès réalisés pour atteindre les objectifs 95-95-95 en matière de dépistage, de traitement et de suppression virale du VIH.
26. The path that ends AIDS: UNAIDS Global AIDS Update 2023.



Épilepsie et Grossesse : une étude rétrospective de 85 grossesses.

Epilepsy and pregnancy: A retrospective study of 85 pregnancies.

S. Bahbouh^{1,3} ; Y. Zebbiche^{2,5} ; A. Al Ghazali^{1,4} ; N. Yahia^{1,3} ; S. Belarbi^{1,3}

1-Université des sciences de la santé - Faculté de médecine d'Alger

2-Université des sciences de la santé - Faculté de Pharmacie

3- Service de neurologie - Hôpital neurochirurgical Ali Ait Idir- Alger

4- Service d'anesthésie - réanimation. Centre Pierre et Marie Curie - CHU Mustapha-Alger

5- Service de toxicologie - Hôpital neurochirurgical Ali Ait Idir-Alger

e-mail : s.bahbouh@univ-alger.dz

Résumé

L'épilepsie chez la femme enceinte représente un défi médical en raison des risques associés aux crises et aux traitements antiépileptiques. Cette étude rétrospective monocentrique menée au service de neurologie Ali Ait Idir sur cinq ans (2015-2020) a inclus 85 grossesses chez 41 patientes épileptiques. L'objectif était d'analyser l'impact de l'épilepsie et de son traitement sur la grossesse en évaluant les complications obstétricales et périnatales. Les résultats ont montré que 61,48 % des patientes présentaient des crises généralisées. La majorité (85,36 %) recevait une monothérapie, principalement de l'acide valproïque (n=23), de la lamotrigine (n=8) et de la carbamazépine (n=4), tandis que six patientes étaient sous bithérapie. Plus de la moitié des patientes (56,1 %) ont présenté au moins une crise pendant la grossesse. Les complications obstétricales incluaient un taux élevé d'avortements spontanés (49,41 %), d'hémorragies antepartum (53 %) et postpartum (23,52 %), d'accouchements prématurés (11,76 %) et d'hypertension gestationnelle (5,4 %). Des malformations congénitales (2,35 %), principalement cardiaques et des fentes palatines, ont été observées. L'accouchement par voie basse était privilégié, bien que 35,29 % des patientes aient eu une césarienne. L'allaitement était autorisé sous surveillance médicale. Ces résultats soulignent l'importance d'un suivi multidisciplinaire rigoureux chez la femme enceinte épileptique afin d'optimiser le contrôle des crises tout en minimisant les risques maternels et fœtaux.

Mots clés : grossesse, crise épilepsie, médicaments antiépileptiques, tératogénicité, malformation congénitale.

Abstract

Epilepsy in pregnant women presents a medical challenge due to the risks associated with seizures and antiepileptic treatments. This monocentric retrospective study, conducted at the Ali Ait Idir Neurology Department over five years (2015–2020), included 85 pregnancies in 41 epileptic patients. The objective was to analyze the impact of epilepsy and its treatment on pregnancy by assessing obstetric and perinatal complications. The results showed that 61.48% of patients experienced generalized seizures. The majority (85.36%) received monotherapy, valproic acid (n=23), lamotrigine (n=8), and carbamazepine (n=4), while six patients were on dual therapy. More than half of the patients (56.1%) had at least one seizure during pregnancy. Obstetric complications included a high rate of spontaneous abortions (49.41%), antepartum hemorrhage (53%), postpartum hemorrhage (23.52%), preterm births (11.76%), and gestational hypertension (5.4%). Congenital malformations (2.35%), mainly cardiac anomalies and cleft palates, were observed. Vaginal delivery was preferred, although 35.29% of the patients underwent cesarean section. Breastfeeding was allowed under medical supervision. These findings highlight the importance of rigorous multidisciplinary monitoring in pregnant women with epilepsy to optimize seizure control while minimizing maternal and fetal risks.

Keywords: pregnancy, epileptic seizure, antiepileptic drugs, teratogenicity, congenital malformation.

1.Introduction

L'épilepsie est l'une des maladies neurologiques chroniques les plus fréquentes chez les femmes en âge de procréer. Sa prise en charge durant la grossesse soulève des défis majeurs, tant pour la santé maternelle que pour le développement du fœtus. En effet, les crises épileptiques, qu'elles soient généralisées ou focales, ainsi que les traitements antiépileptiques, peuvent avoir des répercussions sur le déroulement de la grossesse, augmentant le risque de complications obstétricales et de malformations congénitales. L'équilibre entre le contrôle des crises et la minimisation des effets secondaires des traitements est essentiel pour assurer une grossesse optimale. De plus, des considérations spécifiques, telles que l'adaptation des doses médicamenteuses, le suivi neurologique et obstétrical rapproché, ainsi que l'éducation des patientes sur les risques et précautions à prendre, sont indispensables.

Ainsi, comprendre l'impact de l'épilepsie sur la grossesse permet d'améliorer la prise en charge multidisciplinaire des patientes, en optimisant les stratégies thérapeutiques tout en garantissant la sécurité de la mère et de l'enfant.

2. Matériel et Méthode

Une étude rétrospective monocentrique à partir de dossiers cliniques a été menée au service de neurologie Ali Ait Idir sur une durée de cinq ans, de janvier 2015 à décembre 2020, incluant des patientes épileptiques qui ont présenté au moins une grossesse. Les données recueillies pour chaque grossesse comprenaient la parité, la date prévue de l'accouchement, les doses quotidiennes d'antiépileptiques (AE), la fréquence des crises, le mode de contraception, la supplémentation en acide folique, l'hypertension gestationnelle, le mode d'accouchement, les antécédents obstétricaux des grossesses précédentes, complications de la grossesse, et les malformations congénitales (MC).

3. Résultats

Nous avons inclus 85 grossesses chez 41 femmes épileptiques ; les données sociodémographiques

figurent au tableau 1. Parmi elles, 61,5 % présentaient des crises généralisées.

Les AE étaient majoritairement prescrits en monothérapie dans 85,36 % des cas. Les molécules les plus couramment utilisées comprenaient l'acide valproïque (n = 23), la lamotrigine (n = 8) et la carbamazépine (n = 4). Par ailleurs, une bithérapie était instaurée chez six patientes (Tableau 2). 56,1% des femmes ont rapporté au moins une crise durant leur grossesse. Toutes les patientes étaient supplémentées en acide folique. Dans notre cohorte de patientes épileptiques, les méthodes contraceptives utilisées se répartissaient comme suit : 43,9 % utilisaient un dispositif intra-utérin (DIU). Cependant, certaines ont présenté des infections génitales récurrentes, ce qui constitue une contre-indication à la pose ou au maintien d'un DIU. 21,95 % des patientes recouraient à la contraception injectable à base d'acétate de médroxyprogestérone. 34,14 % adoptaient des méthodes naturelles de contraception, telles que le retrait avant éjaculation.

Concernant les complications obstétricales et le mode d'accouchement chez les patientes épileptiques, les données rapportent un taux d'avortements spontanés de 49,41 %, une hypertension gestationnelle de 5,4 %, d'hémorragie ante-partum de 53 %, une hémorragie post-partum survenant dans 23,52 % des cas, ainsi qu'un taux d'accouchements prématurés (< 37 semaines de gestation) de 11,76 % (Tableau 3). Les MC (malformation cardiaque et fentes labio-palatines) étaient notées dans 2,35 % des cas (Figure 1). L'accouchement par voie basse était possible chez la majorité des patientes, et 35,29% ont accouché par césariennes. Quant à l'allaitement, il était autorisé sous condition d'une surveillance stricte du bilan hépatique du nourrisson et du développement psychomoteur.

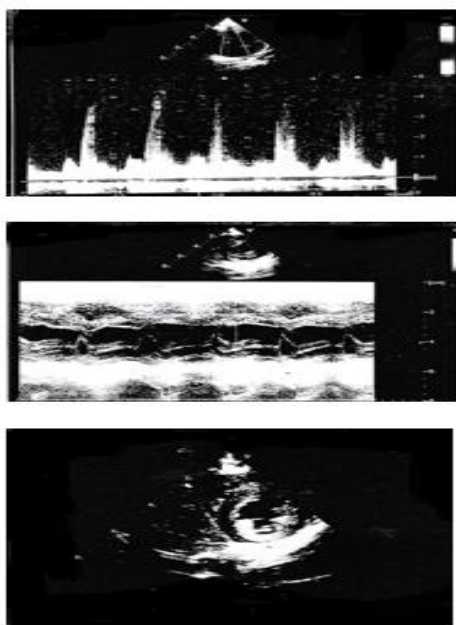


Figure 1 : Communication inter ventriculaire restrictive sans dilatation cavitaire gauche.

Tableau 1 : Caractéristiques sociodémographiques des patientes enceintes atteintes d'épilepsie.

Variable	Patientes enceintes et épileptiques
Age moyen	34,94 ans
Etat matrimonial	
Mariée	34
Divorcée/veuve	7
Education	
Primaire	/
Moyen	29
Secondaire	12
Profession	
Etudiantes	4
Femmes au foyer	26
Autres	11

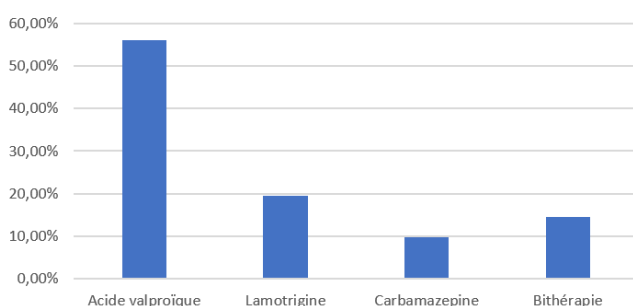


Tableau 2 : Traitements antiépileptiques prescrits au cours de la grossesse.

Résultats maternels	%
Primipare (n=10)	24,38
Multipare (n=31)	75,60
Accouchement/ césarienne	35,29
Avortement spontané	49,41
Hémorragie ante-partum	53
Hémorragie post-partum	23,52
Hypertension gestationnelle	5,4
Accouchement prématuré	11,76
Résultats néonataux	
Malformations congénitales	2,35

Tableau 3 : Résultats obstétricaux maternels et néonataux des patientes enceintes atteintes d'épilepsie.

4. Discussion

L'épilepsie est une affection neurologique chronique nécessitant une prise en charge thérapeutique continue, y compris durant la grossesse [1]. Les patientes épileptiques sont souvent considérées comme à risque élevé pendant la grossesse [2]. Cependant, il est important de noter que plus de 90 % des grossesses chez ces patientes se déroulent sans complications majeures. Des études ont montré que malgré une augmentation du risque de MC majeures associées à certains traitements AE, la majorité des grossesses aboutissent à la naissance d'enfants en bonne santé. Il est donc essentiel d'adopter une approche individualisée et multidisciplinaire pour la prise en charge des femmes épileptiques enceintes, afin de minimiser les risques tout en assurant une issue favorable pour la mère et l'enfant. 61,48% de nos patientes atteintes d'épilepsie faisaient des crises généralisées. Il était difficile de prévoir individuellement l'évolution de la fréquence des crises épileptiques durant la grossesse, aucun facteur prédictif spécifique n'ayant été incriminé [3]. Néanmoins, les données de la littérature montrent une variabilité de l'évolution des crises épileptiques au cours de la grossesse. Ainsi, 33 % des femmes enceintes ont présenté une augmentation de la fréquence des crises, 24 % ont rapporté une diminution, tandis que 43 % n'ont observé aucune modification [4]. Plusieurs facteurs peuvent contribuer à l'augmentation des

crises pendant la grossesse, notamment les fluctuations hormonales, les nausées et vomissements, les troubles du sommeil, une observance médicamenteuse insuffisante et les modifications pharmacocinétiques des AE. Les fluctuations hormonales, notamment les variations des taux de progestérone et d'œstrogènes, peuvent affecter l'activité épileptique. La progestérone possède des propriétés anticonvulsivantes, tandis que l'œstrogène est considéré comme proconvulsivant. Cependant, l'impact précis de ces hormones sur le contrôle des crises pendant la grossesse demeure complexe et nécessite une surveillance attentive. Par ailleurs, les modifications physiologiques de la grossesse, telles que l'augmentation du volume sanguin, l'accélération de la clairance hépatique et rénale, peuvent altérer le métabolisme des médicaments AE, réduisant leurs concentrations sériques et augmentant le risque de crises. Il est donc essentiel de surveiller régulièrement les taux plasmatiques des AE et d'ajuster les posologies en conséquence pour maintenir un contrôle optimal des crises. Des facteurs additionnels, tels que le stress accru et les troubles du sommeil fréquemment observés pendant la grossesse, peuvent également contribuer à une augmentation de la fréquence des crises. Une étude menée par l'EURAP (Registre européen des antiépileptiques et de la grossesse) sur 3 607 grossesses a révélé que 37,6 % des femmes ont connu une augmentation de la fréquence des crises pendant la grossesse. Cette augmentation est attribuée à des concentrations plasmatiques réduites de médicaments, ainsi qu'à l'arrêt ou à la réduction des traitements AE en raison de préoccupations concernant leurs effets tératogènes. De plus, les femmes ayant une fréquence élevée de crises avant la grossesse ou souffrant d'épilepsie focale sont plus susceptibles de connaître une augmentation des crises pendant la grossesse. Concernant les méthodes contraceptives, certaines patientes rapportaient une intolérance au DIU, ce qui les a conduits à privilégier d'autres options. Parmi ces alternatives, la contraception

orale a également été utilisée. Cependant, il est important de noter que certains antiépileptiques peuvent réduire l'efficacité des contraceptifs oraux, augmentant ainsi le risque de grossesse non planifiée. D'autres patientes ont opté pour des méthodes dites « naturelles » telles que le retrait, qui présentent un taux d'échec plus élevé et ne sont pas recommandées comme méthode contraceptive fiable. Des complications obstétricales et périnatales ont été observées chez les patientes épileptiques. L'avortement spontané constitue une complication fréquente de la grossesse dans cette population [5] [6]. Toutefois, une variabilité importante est observée entre les études, en raison notamment du fait que ces avortements surviennent majoritairement en début de grossesse, ce qui peut entraîner une sous-estimation diagnostique. Cette hétérogénéité se reflète dans les résultats des études rétrospectives, qui rapportent des taux d'avortements spontanés variant de 0,5 % à 39,2 % [6] [3] [7]. Chez nos patientes, une augmentation du risque d'avortement était observée par rapport aux données de la littérature, probablement en lien avec des déséquilibres hormonaux. Les femmes épileptiques présentent un risque accru de troubles hypertensifs gestationnels par rapport à la population générale.

Une analyse groupée de 38 études incluant plus de 2,8 millions de grossesses a révélé que les femmes enceintes atteintes d'épilepsie présentent un risque accru de troubles hypertensifs gestationnels, avec un odds ratio (OR) de 1,37 et un intervalle de confiance à 95 % de 1,21 à 1,55 [6]. Cela signifie que ces femmes ont environ 37 % de risque supplémentaire de développer des complications hypertensives pendant la grossesse par rapport aux femmes non épileptiques. Dans notre étude, l'hypertension gestationnelle a été observée chez 5,4 % de nos patientes, un taux légèrement supérieur aux données rapportées, suggérant une vulnérabilité accrue dans cette population. L'accouchement prématuré, défini par une naissance avant 37 semaines de gestation, est systématiquement plus fréquent chez les femmes épileptiques, comme l'ont rapporté plusieurs

études, avec des taux variant entre 6,1 % et 10,1 % [6] [3] [8]. Nos résultats sont comparables à ceux rapportés dans la littérature. Par ailleurs, l'exposition aux médicaments AE constitue un facteur de risque significatif d'accouchement prématuré dans cette population [7]. Les patientes enceintes présentaient une susceptibilité accrue à une augmentation de la fréquence des crises durant la grossesse. Au total, 56,1 % ont signalé au moins un épisode convulsif au cours de cette période. Selon les données de la littérature, l'impact des différents types de crises est bien établi : des altérations du rythme cardiaque fœtal ont été observées lors de crises focales, tandis que des hémorragies intracrâniennes fatales in utero ont été rapportées après des crises généralisées maternelles [9] [10]. Par ailleurs, certaines études suggèrent qu'un nombre élevé de crises généralisées pendant la grossesse, en particulier au-delà de cinq épisodes, pourrait être associé à des effets délétères sur le développement neurologique du fœtus ou à une diminution du quotient intellectuel [11]. Les AE les plus fréquemment utilisés étaient l'acide valproïque, la lamotrigine, la carbamazépine et en bithérapie. L'acide valproïque était historiquement l'un des traitements antiépileptiques les plus prescrits à nos patientes. Dans notre étude comme dans la littérature, l'acide valproïque était associé à une augmentation du risque d'avortement, probablement en rapport avec des troubles hormonaux. Les taux de MC dans la population générale varient entre 2 % et 3 % [12]. Les malformations les plus fréquemment rencontrées incluent les anomalies du tube neural, les cardiopathies congénitales, les fentes orofaciales, l'atrésie intestinale ainsi que les malformations urogénitales [13]. Dans notre étude, elles s'élèvent à 2,35 % des cas, incluant notamment une malformation cardiaque et des fentes labio-palatines. Ces résultats sont globalement similaires à ceux rapportés dans la littérature. Dans notre étude, la majorité de nos patientes étaient traitées par antiépileptiques en monothérapie. De manière générale, la monothérapie est associée à un risque moindre par

rapport à la polythérapie [14]. Toutefois, en polythérapie, le choix des antiépileptiques est un facteur plus déterminant que le nombre de médicaments prescrits [15]. Chez les femmes enceintes traitées par des AE, le risque de MC est plus élevé et varie en fonction du médicament et de la dose utilisés. Néanmoins, il est essentiel de souligner que la grande majorité des femmes épileptiques sous traitement donnent naissance à des enfants en bonne santé [16]. Il est essentiel de reconnaître que divers facteurs peuvent influencer le risque de MC, notamment le type spécifique d'antiépileptique utilisé, son dosage, et l'association de plusieurs traitements. Les crises généralisées sont associées au risque le plus élevé de mort subite et inattendue chez la patiente épileptique. Pendant la grossesse, elles peuvent provoquer une hypoxie maternelle, une acidose lactique et une asphyxie fœtale [17]. Dès lors, il est essentiel de mettre en balance ce risque et de l'évaluer en le comparant aux conséquences potentielles d'une épilepsie non maîtrisée pour la mère et le fœtus. Toutes les patientes ont bénéficié d'une supplémentation en acide folique, conformément aux recommandations qui préconisent une administration systématique chez les femmes en âge de procréer envisageant une grossesse. L'acide folique, sous sa forme active de coenzyme, joue un rôle essentiel dans la synthèse de l'ADN, l'hématopoïèse et le bon fonctionnement du système nerveux central. Une carence en folates durant la grossesse est corrélée à un risque accru de retard de croissance intra-utérin, d'accouchement prématuré, de fausse couche, de malformations congénitales et de pré éclampsie [18]. Plus spécifiquement, un déficit en acide folique est un facteur majeur de survenue d'anomalies du tube neural, notamment le spina bifida. Il a été démontré que la supplémentation en folates permet de réduire le risque d'anomalies du tube neural de 62 % dans la population générale [19]. L'acide folique ne se limite pas à réduire l'incidence des MC, il exerce également un effet bénéfique sur le quotient intellectuel et le développement du langage [20] [21]. Par ailleurs, cette supplémentation contribue à atténuer le

risque de développement de traits autistiques chez les enfants exposés in utero à la lamotrigine, la carbamazépine et l'acide valproïque [22] [23]. En prévention primaire, les recommandations pratiques de l'American Academy of Neurology préconisent 0,4 mg/jour d'acide folique chez la femme en bonne santé, à débiter quatre semaines avant la conception et à poursuivre jusqu'à la 12^e semaine de gestation. Par la suite, la dose est portée à 0,6 mg/jour jusqu'à l'accouchement, puis ajustée à 0,5 mg/jour durant l'allaitement. De plus, les niveaux de folates doivent être mesurés avant la conception pour détecter une carence en folates [24]. Le taux d'accouchement par césarienne chez la patiente épileptique varie selon les études avec un taux de 29,2 % à l'échelle mondiale, 37 % aux États-Unis et le taux le plus élevé rapporté à 66 % dans l'ouest de la Chine [25].

En effets les accouchements par césarienne sont plus fréquemment observés chez les femmes épileptiques, cette tendance étant directement liée à la maladie épilepsie. Des études ont montré que les femmes épileptiques sont plus susceptibles de subir une césarienne programmée (jusqu'à 1,5 fois plus) ou une césarienne d'urgence [25]. Dans notre cohorte, l'accouchement par voie basse était envisageable pour la majorité des patientes, tandis que la césarienne était réalisée en cas d'indications obstétricales ou chez les patientes présentant une pré éclampsie en période péripartum. Par ailleurs, l'anesthésie locorégionale était privilégiée pour optimiser la prise en charge anesthésique. Concernant l'allaitement, il était permis sous réserve d'une surveillance rigoureuse du bilan hépatique du nourrisson ainsi que de son développement psychomoteur. De manière générale, l'allaitement maternel demeure recommandé pour les enfants dont les mères sont sous traitement antiépileptique. Selon les directives de l'American Academy of Neurology et de l'International League Against Epilepsy, ses bénéfices l'emportent largement sur les risques potentiels, notamment lorsque l'épilepsie

maternelle est stabilisée par une prise en charge thérapeutique adaptée. Des études récentes ont montré que les concentrations d'AE dans le sang des nourrissons allaités sont significativement inférieures à celles observées chez la mère [26] [27]. De plus, les données disponibles indiquent que l'allaitement maternel n'a pas d'effet indésirable sur les nourrissons exposés aux AE. En outre, les enfants allaités ont présenté des scores de quotient intellectuel plus élevés ainsi qu'une amélioration des compétences verbales [28]. Par ailleurs, certaines études ont confirmé l'innocuité de l'allaitement prolongé sur le développement cognitif. Toutefois, elles suggèrent un risque accru de troubles de la motricité fine à l'âge de six mois chez les enfants de mères traitées par des AE, comparativement au groupe témoin [29] [30]. Néanmoins, la fréquence de l'allaitement maternel demeure plus faible chez les femmes épileptiques, malgré des études confirmant son innocuité dans cette population [31]. Cette réticence s'explique principalement par les préoccupations des patientes concernant la transmission des médicaments antiépileptiques par le lait maternel et leurs éventuels effets sur le développement de l'enfant.

5. Conclusion

La gestion de l'épilepsie chez la femme enceinte requiert une approche attentive et multidisciplinaire, initiée avant la conception et maintenue tout au long de la grossesse. Cette stratégie vise à assurer un contrôle optimal des crises épileptiques tout en préservant la sécurité du fœtus, garantissant ainsi une maternité sereine et un développement fœtal optimal. Une éducation préconceptionnelle sur les risques des traitements antiépileptiques est essentielle. Le conseil préconceptionnel doit garantir que le médicament choisi présente le plus faible risque tératogène pour la maladie épileptique concerné et qu'il soit administré à la dose minimale efficace. Une consultation pluridisciplinaire, impliquant notamment un neurologue et un gynécologue-obstétricien, est recommandée afin d'évaluer la

nécessité du traitement et d'envisager les ajustements appropriés, tels que la réduction du nombre d'AE ou l'adaptation de la posologie. Les femmes épileptiques ont un faible taux de complications, mais une attention particulière doit être accordée à celles qui utilisent des AE pendant la grossesse. La sensibilisation des patientes épileptiques et la formation des professionnels de santé sont essentielles pour améliorer les pratiques médicales et garantir une grossesse sécurisée chez ces femmes. Une information adéquate permet aux patientes de mieux comprendre les risques et les mesures préventives associées à leur condition, tandis que les professionnels de santé, informés et formés, peuvent offrir des soins adaptés et personnalisés. Cette approche collaborative contribue à réduire les complications potentielles et à assurer une prise en charge optimale tout au long de la grossesse.

Références

- [1]. Richmond JR, Krishnamoorthy P, Andermann E, Benjamin A. Epilepsy and pregnancy : an obstetric perspective. *Am J Obstet Gynecol* 2004 ; 190: 371–9.
- [2]. Yerby MS, Kaplan P, Tran T. Risks and management of pregnancy in women with epilepsy. *Cleve Clin J Med* 2004 ; 71(Suppl. 2) : S25–37.
- [3]. Soontornpun A, Choovanichvong T, Tongsong T. Pregnancy outcomes among women with epilepsy: A retrospective cohort study. *Epilepsy Behav.* 1 mai 2018 ; 82 :52-6.
- [4]. Menzler K, Fuest S, Immisch I, Knake S. Epilepsy and pregnancy. *Nervenarzt.* 2016 ; 87:937–942. doi: 10.1007/s00115-016-0176-z.
- [5]. Borthen I., Eide M.G., Daltveit A.K., Gilhus N.E. Obstetric outcome in women with epilepsy: a hospital-based, retrospective study. *BJOG.* 2011 ; 118(8) :956–965. Doi : 10.1111/j.1471-0528.2011.03004.x.
- [6]. Viale L., Allotey J., Cheong-See F., Arroyo-Manzano D., Mccorry D., Bagary M., Mignini L., Khan K.S., Zamora J., Thangaratinam S. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes : a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2015 ; 386(10006) :1845–1852. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00045-8.
- [7]. Allotey J, Aroyo-Manzano D, Lopez P, et al. Global variation in pregnancy complications in women with epilepsy: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017 ; 215:12–19. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.05.016
- [8]. Razaz N, Tomson T, Wikström AK, Cnattingius S. Association between pregnancy and perinatal outcomes among women with epilepsy. *JAMA Neurol* 2017 ; 74(8) :983–991. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.1310
- [9]. Svalheim S, Taubøll E. The impact of seizures on pregnancy and delivery. *Seizure.* 2015 ; 28:35–8. doi: 10.1016/j.seizure.2015.02.020.
- [10]. Sahoo S, Klein P. Maternal complex partial seizure associated with fetal distress. *Arch Neurol.* 2005 ; 62:1304–5. doi: 10.1001/archneur.62.8.1304.
- [11]. Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child.* 2011 ; 96:643–7. doi: 10.1136/adc.2009.176990.
- [12]. Mai CT, Isenburg JL, Canfield MA, et al. National population-based estimates for major birth defects, 2010-2014. *Birth Defects Res* 2019 ; 111: 1420–1435).
- [13]. Bromley RL, Weston J, Marson AG. Maternal use of antiepileptic agents during pregnancy and major congenital malformations in children. *JAMA.* 2017 ; 318:1700–1. doi: 10.1001/jama.2017.14485.
- [14]. Veroniki AA, Cogo E, Rios P, et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy : a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med* 2017 ; 15: 95.
- [15]. Keni RR, Jose M, Sarma PS, et al. Teratogenicity of antiepileptic dual therapy: dose-dependent, drug-specific, or both? *Neurology* 2018 ; 90 : e790–e796.
- [16]. Vossler DG. Comparative risk of major congenital malformations with 8 different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Epilepsy Curr* 2019 ; 19: 83–85
- [17]. Hiilesmaa VK, Teramo KA. Fetal and maternal risks with seizures. In: Harden C, Thomas SV, Tomson T, et al. (eds) *Epilepsy in women.* New York : Wiley, 2013, pp. 115–127.)
- [18]. Valentin M, Coste Mazeau P, Zerah M, et al. Acid folic and pregnancy : a mandatory supplementation. *Ann Endocrinol* 2018 ; 79: 91–94. .
- [19]. Blencowe H, Cousens S, Modell B, et al. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Int J Epidemiol* 2010 ; 39 (Suppl. 1) : i110–i121.)
- [20]. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study) : a prospective

observational study. *Lancet Neurol.* 2013 ; 12:244–52. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70323-X.

[21]. Husebye ESN, Gilhus NE, Riedel B, Spigset O, Daltveit AK, Bjørk MH. Verbal abilities in children of mothers with epilepsy: association to maternal folate status. *Neurology.* 2018 ; 91 :e811–21. doi: 10.1212/WNL.00000000000006073.

[22]. Bjørk M, Riedel B, Spigset O, et al. Association of folic acid supplementation during pregnancy with the risk of autistic traits in children exposed to antiepileptic drugs in utero. *JAMA Neurol.* 2018 ; 75:160–8. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3897.

[23]. Herzog AG, MacEachern DB, Mandle HB, et al. Folic acid use by women with epilepsy: findings of the Epilepsy Birth Control Registry. *Epilepsy Behav.* 2017 ; 72:156–60. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.05.007.

[24]. Valentin M, Coste Mazeau P, Zerah M, et al. Acid folic and pregnancy : a mandatory supplementation. *Ann Endocrinol* 2018 ; 79: 91–94.

[25]. Soontornpun A, Choovanichvong T, Tongsong T. Pregnancy outcomes among women with epilepsy: a retrospective cohort study. *Epilepsy Behav* 2018 ; 82:52–56. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.03.001.

[26]. Birnbaum AK, Meador KJ, Karanam A, et al. Antiepileptic drug exposure in infants of breastfeeding

mothers with epilepsy. *JAMA Neurol.* 2020 ; 77:441–50. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.4443.

[27]. Ndong Marie-Emilie Yandé, Ba Mariama Diakhaté, Ndiaye Moustapha, Santos Mame Maimouna D. Épilepsies et santé de la reproduction : résultats préliminaires d'une étude prospective. *Revue neurologique.* 2018 ; 174 (1) :S2–S54.

[28]. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA Pediatr.* 2014 ; 168:729–36. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.118.

[29]. Veiby G, Engelsen BA, Gilhus NE. Early child development and exposure to antiepileptic drugs prenatally and through breastfeeding: a prospective cohort study on children of women with epilepsy. *JAMA Neurol* 2013 ; 70: 1367–1374.

[30]. Meador KJ. Breastfeeding and antiepileptic drugs. *JAMA* 2014 ; 311: 1797–1798.

[31]. Johnson EL, Burke AE, Wang A, et al. Unintended pregnancy, prenatal care, newborn outcomes, and breastfeeding in women with epilepsy. *Neurology* 2018 ; 91(11) :e1031–e1039.



Traitement chirurgical des métastases de l'extrémité supérieure du fémur : résultats et indications

Surgical treatment of metastases in the proximal femur: results and indications

N. Rouag¹, A. Mazari, L. Nebchi¹, R. Harrar¹

EHS Salim Zmirli, Service de chirurgie orthopédique, Alger, Algérie;

Email : ne.rouag@gmail.com

Résumé :

L'augmentation de l'espérance de vie entraîne une hausse significative de l'incidence des cancers et, par conséquent, des métastases osseuses. Le fémur proximal figure parmi les sites les plus fréquemment touchés, exposant les patients à un risque majeur de fracture pathologique, avec des répercussions importantes sur leur qualité de vie et leur survie. Face à cette évolution, la prise en charge des métastases osseuses devient un enjeu incontournable pour tous les services d'orthopédie, qui seront de plus en plus confrontés à cette pathologie.

Les métastases osseuses, par leur fréquence croissante, acquièrent une dimension de **problème de santé publique**, nécessitant une prise en charge rigoureuse et adaptée. Lorsqu'une fracture est imminente, un traitement chirurgical prophylactique est recommandé afin d'éviter des complications sévères. La décision d'intervenir dépend de plusieurs facteurs, notamment l'espérance de vie estimée du patient et le risque de fracture. En général, une chirurgie n'est pas indiquée pour des patients dont la survie est inférieure à six semaines. Au-delà, le choix thérapeutique repose sur la localisation des lésions et l'existence d'une fracture associée.

Deux options chirurgicales principales existent : l'arthroplastie de la hanche et la fixation intramédullaire. Le choix entre ces techniques reste débattu, notamment pour les lésions métaphysaires et sous-trochantériennes, et nécessite une évaluation en équipe pluridisciplinaire. Cette étude vise à analyser les résultats cliniques après chirurgie et à identifier les facteurs pronostiques influençant la survie des patients atteints de métastases du fémur proximal. L'objectif est d'adapter au mieux les stratégies thérapeutiques face à une affection dont la prise en charge devient une nécessité croissante.

Mots-clés : Cancer métastatique; Chirurgie de la hanche; Endoprothèses; Survie.

Abstract:

The increase in life expectancy has led to a significant rise in the incidence of cancer and, consequently, bone metastases. The proximal femur is among the most frequently affected sites, exposing patients to a high risk of pathological fractures, which can have a major impact on both their quality of life and overall survival. Given this trend, the management of bone metastases is becoming a critical issue for all orthopedic departments, which will be increasingly confronted with this condition. Due to their growing prevalence, bone metastases have now become a **public health concern**, requiring a structured and effective management approach. When a fracture is imminent, prophylactic surgical treatment is recommended to prevent severe complications. The decision to proceed with surgery depends on several factors, primarily the patient's estimated life expectancy and the risk of fracture. In general, surgery is not indicated for patients with a life expectancy of less than six weeks. Beyond this threshold, the therapeutic choice is mainly based on the location of the lesions and the presence of an associated fracture. Two main surgical options are available: hip arthroplasty and intramedullary fixation. The choice between these techniques remains a subject of debate, particularly for metaphyseal and subtrochanteric lesions, and requires a multidisciplinary team evaluation. This study aims to analyze clinical outcomes after surgery and identify prognostic factors influencing the survival of patients with proximal femur metastases. The objective is to optimize therapeutic strategies for a condition whose management is becoming an increasingly pressing.

Keywords: Metastatic cancer; Hip surgery; Endoprosthesis; survival

1. Introduction

L'incidence des métastases osseuses augmente avec le vieillissement, doublant en 50 ans, avec un coût élevé(1,2) . Le cancer du sein est le plus fréquent (56 %), suivi du rein (11 %), du myélome (9,5 %), du poumon (8,5 %) et de la prostate (3,6 %)(3) . Un tiers des lésions touchent le fémur proximal (4–6) . La survie après chirurgie, initialement 17 % à un an(7) , progresse avec les traitements modernes. Cet article analyse la prise en charge des métastases fémorales proximales, visant à améliorer survie, qualité de vie et fonction, tout en définissant les indications optimales.

2. Matériel et Méthode

Cette étude observationnelle prospective (2021-2023) menée à l'Hôpital Universitaire de Zemirli a inclus 50 patients atteints de métastases osseuses du fémur proximal. Les critères d'inclusion étaient la fracture pathologique de la hanche et la douleur de la hanche chez un patient atteint de cancer ostéophile, tandis que les critères de non-inclusion comprenaient les sarcomes primitifs, le kyste osseux, la maladie de Paget, le lymphome, le myélome et les lésions lytiques avec un score de Mirel inférieur à 8.

Les données épidémiologiques, cliniques, radiologiques et chirurgicales ont été analysées avec Excel et SPSS v.23. La survie a été estimée par Kaplan-Meier et comparée avec le test du Log-Rank. Les outils utilisés pour évaluer les patients incluent les scores ASA, Karnofsky, OMS, EVA (Échelle Visuelle Analogique), de déambulation, Mirels (L'évaluation radiologique du risque fracturaire) et Tokuhashi score de prédiction de survie.

3. Résultats

Étude épidémiologique analytique

Les données sont compilées et présentées dans le tableau 1 pour faciliter la compréhension des résultats.

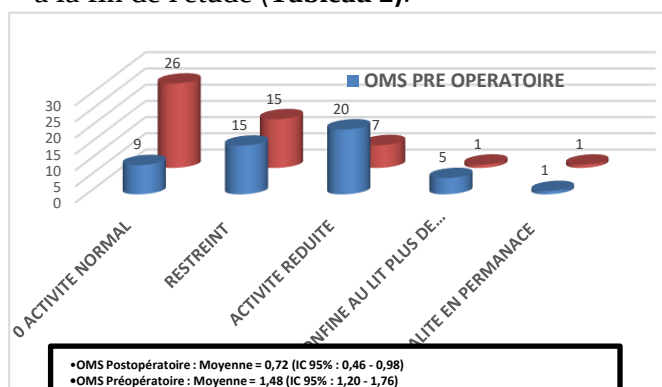
Tableau 1 : Données Démographiques et Caractéristiques des Patients

Données démographiques	Patients	%
Âge et sexe		
Âge moyen (années)	57	
Sexe (hommes/femmes)	23/27	46 % / 54 %
Type de cancer		
Sein	20	40 %
Poumon	9	18 %
Prostate	6	12 %
Rein	5	10 %
Vessie	1	2 %
Thyroïde	3	6 %
Colon-rectum	6	12 %
Localisation des métastases		
Cervico-céphaliques	20	40 %
Inter-trochantériennes	14	28 %
Sous-trochantériennes	16	32 %
Aspect radiologique des métastases		
Ostéolytiques	33	66 %
Condensantes	12	24 %
Mixtes	5	10 %
Distribution des métastases		
Solitaires	6	12 %
Viscérales	14	28 %
Périphériques multiples	9	18 %
Rachidiennes synchrones	5	10 %
Oligo métastatiques	16	32 %
Classification ASA		
ASA 1 et 2 (risque opératoire faible à modéré)	37	74 %
ASA 3 et plus (risque opératoire élevé)	13	26 %
Fractures pathologiques	36	72 %
Fractures révélatrices	9	25 %
Fractures pathologiques par type de cancer		
Sein	12	60 %
Poumon	9	100 %
Thyroïde	2	66 %
Prostate	4	66 %
Rein	4	80 %
Digestif	5	83 %
Score Mirel		

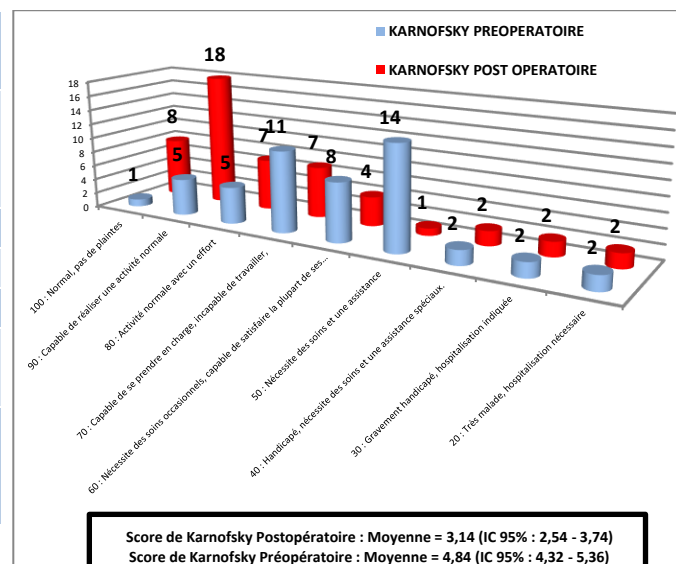
Fractures imminentes avec score > 8	12	
Fractures imminentes avec score = 8 (situation borderline)	2	
Modalités thérapeutiques		
Enclouage	14	28 %
Arthroplastie standard	11	22 %
Réséction/Reconstruction de hanche	10	20 %
Ostéosynthèse extra-médullaire avec ciment chirurgical	15	30 %

4. Résultats

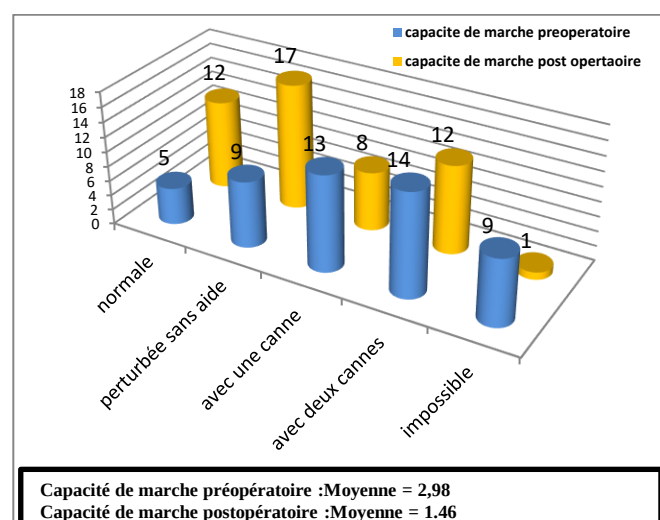
L'évaluation des patients montre une amélioration significative de la douleur postopératoire ($p < 0,05$), avec une réduction de la moyenne de 3,34 à 0,48. Les scores OMS postopératoires ont également amélioré ($p < 0,03$), passant de 1,48 à 0,72 (**Figure 1**). Les scores de Karnofsky ont montré une amélioration modeste (**Figure 2**), tandis que la capacité de marche postopératoire a amélioré, avec une moyenne passant de 2,98 à 1,46 (**Figure 3**). Les complications générales étaient de 14 %, et les complications mécaniques de 8 %. La survie était de 88 % à un an et de 76 % à la fin de l'étude (**Tableau 2**).



Graphique 1 Score OMS avant et après intervention (au meilleur résultat)



Graphique 2 Comparaison du Karnofsky pré et post opératoire



Graphique 3 comparaison de la Capacité de marche pré et postopératoire

Tableau 2 Complications Post-Opératoires et Taux de Survie

Complications		
Luxation	1	2 %
Infection	3	6 %
Défaillance mécanique	3	6 %
Complications systémiques	2	4 %
Descellement	1	2 %
Hématome	1	2 %
Progression tumorale	3	6 %
Survie estimée		
À un an	44	88 %
À la fin de l'étude	38	76 %
Scores		
OMS moyen	1,7	
Karnofsky moyen	80	

Résultats oncologiques

Dans notre étude, les patients avec un score ASA faible (≤ 2) ont une survie prolongée, avec une p-value de 0,000. Un score OMS élevé est associé à une survie réduite ($p = 0,017$). La présence de métastases multiples et viscérales est fortement corrélée à une survie réduite ($p = 0,000$). La présence d'une fracture pathologique est un facteur négatif ($p = 0,013$). La technique opératoire influence la survie, avec la résection-reconstruction et l'arthroplastie associées à une meilleure survie comparée à l'ostéosynthèse ($p = 0,001$).

5. Discussion

Selon Darmon, les objectifs du traitement chirurgical des métastases du fémur proximal incluent le soulagement de la douleur, la restauration de la fonction, la stabilité immédiate et la longévité de l'implant qui doit survivre au patient, sachant que la pseudarthrose est fréquente il est essentiel d'éviter des ostéosynthèses qui ne tiendront pas leur promesses imposant des révisions chirurgicales en raison de leurs risques faillite mécanique. Les fractures intracapsulaires de la hanche sont généralement traitées par hémiarthroplastie ou arthroplastie totale de hanche en raison des échecs élevés de la fixation interne. Borel Rinkes et al (8) ont rapporté de bons résultats en termes de soulagement de la douleur et de mobilité chez 34 patients traités par hémiarthroplastie, avec une survie moyenne de 17,6 mois. Peterson et al(9), dans une série de 21 patients traités par hémiarthroplastie cimentée, ont obtenu des résultats cliniques satisfaisants sans luxation à 18 mois de suivi. Nilsson et al(10) ont observé, chez 108 patients traités par prothèse totale de hanche, une amélioration significative de la douleur et de la marche, bien que des taux élevés de luxation aient été signalés. L'utilisation de tiges d'arthroplastie de longueur standard ou longue reste un sujet de débat(11). Les tiges de longueur standard (<250 mm) sont associées à un risque de descellement local et de progression des métastases distales à la prothèse, pouvant entraîner une fracture périprothétique. En revanche, les tiges longues (>250 mm) présentent un risque accru de complications cardiopulmonaires peropératoires, avec un taux significativement plus élevé (18 %) comparé aux tiges courtes et moyennes réunies

Pour les fractures extracapsulaires, Piccioli et al (12) ont rapporté de bons résultats avec le clouage céphalomédullaire, sans échec d'implant, tandis que Moholkar et al(13) ont obtenu une survie moyenne de 13,7 mois avec un taux d'échec minime. Kim et al(14) ont montré une réduction de la douleur et une moindre progression tumorale avec l'ajout de PMMA au clou intramédullaire.

La résection et l'EPR offrent des résultats plus fiables à long terme que la fixation IM en limitant la progression de la maladie et en permettant une mise en charge immédiate, réduisant ainsi le risque d'échec implantatoire. Elles sont particulièrement bénéfiques dans le carcinome rénal, offrant de meilleurs taux de survie. Chandrasekar et al.(15) ont rapporté une survie de l'implant à 5 ans de 93,8 % avec une endoprothèse fémorale proximale, tandis que la survie à 1 an des patients métastatiques était de 50,3 %, avec un taux d'amputation de 4 %. Park et al(16). Ont étudié 58 patients, avec une survie moyenne de 22 mois et un taux de luxation de 12,9 %. Selek et al(17). Ont constaté un soulagement de la douleur chez tous les patients, mais une mortalité précoce élevée (27 % survivant à 1 an). Wedin et Bauer (18) ont trouvé un taux de réopération de 16,7 % pour la fixation intramédullaire (IM) contre 9 % pour l'endoprothèse (EPR), avec un risque accru de luxation (13,8 %) en arthroplastie. Steensma et al.(19) ont rapporté un taux de réopération plus faible en EPR (0,5 %) par rapport à la fixation IM (6,1 %) et à l'ostéosynthèse (ORIF) (42,1 %). Grimer et al.(20) ont signalé un taux de survie des endoprothèses de 18 % à 25 ans, avec une infection atteignant 26,9 %.

Vitiello et al. (2022) (21) ont montré que l'enclouage intramédullaire permet une récupération rapide, tandis que les prothèses modulaires offrent une amélioration plus durable pour les patients à survie prolongée. Solou et al. (2024) (22) ont constaté des taux de complications similaires entre clous (6 %), arthroplasties (7 %) et mégaprothèses (11 %), avec des échecs spécifiques à chaque technique. Ratasvuori et al. (23)(Karolinska) ont introduit le concept de

"métastase unique", traitée par résection en bloc avec intention curative, ce qui améliore significativement la survie par rapport à une approche standard. Evenski (2012)(24) a confirmé que la résection en bloc des métastases solitaires du cancer du rein augmente la survie quatre fois par rapport à la chirurgie intralésionnelle, avec moins de complications et de réinterventions. En cas de ressources limitées, Lim et al. (2019)(25) ont proposé une hémiarthroplastie fixée par clou de Küntscher, montrant de bons résultats sans complications chez six patients. Dans notre série, quatre patients ont été traités par résection suivie de reconstruction avec clou-plaque et ciment, offrant un bon soulagement de la douleur à faible coût. Cette approche s'intègre dans une stratégie de traitement privilégiant la résection pour optimiser la survie.

Indications

Tête et col du fémur

- Espérance de vie faible sans atteinte cotyloïdienne : Prothèse cervico-céphalique, cupule mobile ou ostéosynthèse palliative (clou gamma/vis-plaque).
- Espérance de vie élevée avec irradiation prévue: Prothèse totale avec renfort acétabulaire pour prévenir le descellement (26).
- Atteinte acétabulaire : Cupule renforcée et reconstruction adaptée (Harrington) (27) .
- Réduction du risque de luxation : Cotyle à double mobilité recommandé (26) .

Région trochantérienne

- Métastases radiosensibles (sein) : Ostéosynthèse suivie d'irradiation (clou long) (57).
- État dégradé : Clou gamma ± ciment pour fonction acceptable.
- Absence de traitement adjuvant et bon état général : Prothèse massive pour appui rapide, avec réinsertion du grand trochanter et renfort acétabulaire (28,16,26,29)

5. Conclusion:

L'amélioration du contrôle médical et les progrès des traitements oncologiques permettent aujourd'hui aux patients atteints de cancer de vivre plus longtemps. Cette évolution, bien que bénéfique, entraîne une augmentation du nombre de patients développant des métastases osseuses au cours de leur maladie. Parmi celles-ci, les localisations au niveau du fémur proximal sont particulièrement préoccupantes en raison de leur impact majeur sur la mobilité et la qualité de vie des patients.

En Algérie, la prise en charge des fractures pathologiques liées aux métastases reste un défi de taille, tant sur le plan organisationnel que financier. Le coût du traitement au stade fracturaire est nettement plus élevé que celui d'une intervention prophylactique, avec des répercussions importantes sur les ressources hospitalières. De plus, la complexité anatomo-biomécanique de cette région rend la stabilisation chirurgicale délicate, nécessitant une évaluation rigoureuse et une approche multidisciplinaire. Dans ce contexte, il est impératif d'adapter nos stratégies thérapeutiques afin d'améliorer la qualité de vie des patients tout en optimisant les ressources disponibles. La prise en charge précoce et adaptée des métastases du fémur proximal n'est plus une option, mais une nécessité incontournable pour les années à venir.

L'auteur certifie l'absence de tout conflit d'intérêt et de financement externe dans la conduite de cette recherche.

Références

1. Blank AT, Lerman DM, Patel NM, Rapp TB. Is Prophylactic Intervention More Cost-effective Than the Treatment of Pathologic Fractures in Metastatic Bone Disease? Clin Orthop Relat Res. juill 2016;474(7):1563.
2. Hammouda D, Boutekdjiret L. Surveillance épidémiologique des cancers : Résultats préliminaires nationaux.
3. Habermann ET, Sachs R, Stern RE, Hirsh DM, Anderson WJ. The pathology and treatment of metastatic disease of the femur. Clin Orthop. sept 1982;(169):70-82.
4. Hage WD, Aboulafia AJ, Aboulafia DM. Incidence, location, and diagnostic evaluation of metastatic bone

- disease. *Orthop Clin North Am.* oct 2000;31(4): 515-28, vii.
5. Dk N, Cc de AN, Am B, Mt C, Op de C. Prognostic factors in pathologic fractures secondary to metastatic tumors. *Clin Sao Paulo Braz [Internet]*. août 2006 [cité 26 janv 2025]; 61 (4). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16924322/>
6. Swanson KC, Pritchard DJ, Sim FH. Surgical Treatment of Metastatic Disease of the Femur: *J Am Acad Orthop Surg.* janv 2000;8(1):56-65.
7. Sarahrudi K, Greitbauer M, Platzer P, Hausmann JT, Heinz T, Vécsei V. Surgical treatment of metastatic fractures of the femur: a retrospective analysis of 142 patients. *J Trauma.* avr 2009;66(4):1158-63.
8. Borel Rinkes IH, Wiggers T, Bouma WH, van Geel AN, Boxma H. Treatment of manifest and impending pathologic fractures of the femoral neck by cemented hemiarthroplasty. *Clin Orthop.* nov 1990; (260): 220-3.
9. Peterson JR, Decilveo AP, O'Connor IT, Golub I, Wittig JC. What Are the Functional Results and Complications With Long Stem Hemiarthroplasty in Patients With Metastases to the Proximal Femur? *Clin Orthop.* mars 2017;475(3):745-56.
10. Nilsson J, Gustafson P. Surgery for metastatic lesions of the femur: good outcome after 245 operations in 216 patients. *Injury.* avr 2008;39(4):404-10.
11. Alvi HM, Damron TA. Prophylactic stabilization for bone metastases, myeloma, or lymphoma: do we need to protect the entire bone? *Clin Orthop.* mars 2013;471(3):706-14.
12. Piccioli A, Rossi B, Scaramuzzo L, Spinelli MS, Yang Z, Maccauro G. Intramedullary nailing for treatment of pathologic femoral fractures due to metastases. *Injury.* févr 2014;45(2):412-7.
13. Moholkar K, Mohan R, Grigoris P. The Long Gamma Nail for stabilisation of existing and impending pathological fractures of the femur: an analysis of 48 cases. *Acta Orthop Belg.* oct 2004;70(5):429-34.
14. Y-I Kim 1, H G Kang 2, J H Kim 2, S-K Kim 2, P P Lin 3, H S Kim 1. Closed intramedullary nailing with percutaneous cement augmentation for long bone metastases - PubMed [Internet]. 2016 [cité 27 déc 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27143745/>
15. Chandrasekar CR, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM, Abudu A, Buckley L. Modular endoprosthetic replacement for tumours of the proximal femur. *J Bone Joint Surg Br.* janv 2009;91(1):108-12.
16. Park DH, Jaiswal PK, Al-Hakim W, Aston WJS, Pollock RC, Skinner JA, et al. The Use of Massive Endoprostheses for the Treatment of Bone Metastases. *Sarcoma.* 2007;2007:1-5.
17. Selek H, Başarir K, Yildiz Y, Sağlik Y. Cemented endoprosthetic replacement for metastatic bone disease in the proximal femur. *J Arthroplasty.* janv 2008;23(1):112-7.
18. Wedin R, Bauer HCF. Surgical treatment of skeletal metastatic lesions of the proximal femur: endoprosthesis or reconstruction nail? *J Bone Joint Surg Br.* déc 2005;87(12):1653-7.
19. Steensma M, Boland PJ, Morris CD, Athanasian E, Healey JH. Endoprosthetic treatment is more durable for pathologic proximal femur fractures. *Clin Orthop.* mars 2012;470(3):920-6.
20. Grimer RJ, Aydin BK, Wafa H, Carter SR, Jeys L, Abudu A, et al. Very long-term outcomes after endoprosthetic replacement for malignant tumours of bone. *Bone Jt J.* juin 2016;98-B(6):857-64.
21. R V, C P, T G, L C, C P, Rm C, et al. Intramedullary nailing vs modular megaprosthesis in extracapsular metastases of proximal femur: clinical outcomes and complication in a retrospective study. *BMC Musculoskelet Disord [Internet]*. 13 sept 2022 [cité 4 déc 2022];22(Suppl 2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36100879/>
22. Solou K, Cosentino M, Atherley O'Meally A, Aso A, Aiba H, Donati DM, et al. Risk of complications and implant survival of surgical treatment of proximal femoral metastasis: a meta-analysis. *Eur J Orthop Surg Traumatol Orthop Traumatol.* mai 2024;34(4):1779-94.
23. Maire Ratasvuori 1, Rikard Wedin , Bjarne H. Hansen , Johnny Keller , Clément Trovik , Olga Zaïkova , Pierre Bergh , Anders Kalen , Minna Laiten. Prognostic role of en-bloc resection and late onset of bone metastasis in patients with bone-seeking carcinomas of the kidney, breast, lung, and prostate: SSG study on 672 operated skeletal metastases - PubMed [Internet]. 2022 [cité 29 déc 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24889389/>
24. Evenski A, Ramasunder S, Fox W, Mounasamy V, Temple HT. Treatment and survival of osseous renal cell carcinoma metastases. *J Surg Oncol.* déc 2012;106(7):850-5.
25. C.I. Lim , S Mat Hassan , M. Awang , MF Md-Ariff ,, M.A. Hau-Abdullah. Modified Unipolar Hemiarthroplasty for the Treatment of Metastatic Lesions of Proximal Femur with Pathological Fractures: Case Series of Six Patients. *Malays Orthop J.* 1 nov 2019;13(3):21-7.
26. A F, G V, S K, P A, M H, Dj B. A cemented acetabular component with a reinforcement cross provides excellent medium-term fixation in total hip arthroplasty after pelvic irradiation. *Bone Jt J [Internet]*. févr 2015 [cité 28 janv 2025];97-B(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25628279/>
27. Harrington KD. The management of acetabular insufficiency secondary to metastatic malignant disease. *J Bone Joint Surg Am.* avr 1981;63(4):653-64.
28. R C, A P, A DM, Pa D, V I, G M, et al. Management of long bone metastases: recommendations from the Italian Orthopaedic Society bone metastasis study group. *Expert Rev Anticancer Ther [Internet]*. oct 2014 [cité 18 avr 2023];14(10). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25151850/>
29. Philippeau JM, Durand JM, Carret JP, Leclercq S, Waast D, Gouin F. Dual mobility design use in preventing total hip replacement dislocation following tumor resection. *Orthop Traumatol Surg Res OTSR.* févr 2010;96(1):2-8.



Infections à cytomégalo virus en transplantation : Manifestations cliniques, diagnostic virologique et prise en charge thérapeutique

Cytomegalovirus infections in transplantation : Clinical manifestations, virological diagnosis and therapeutic management

A Mehdi Rabhia *¹, R.Khalifa ², H.Arzour ¹, D.Ouaret ³, A.Benkari ¹, D.Khemri¹, F.Haddoum¹

¹ Service de Néphrologie, CHU Mustapha, Alger, Algérie

² Service de Biochimie, EPH Draa Ben Khedda, Algérie

³ Service de Chirurgie générale CCB, CHU Mustapha, Alger, Algérie

* Email. m.rabhia@univ-alger.dz

Résumé:

L'infection à cytomégalo virus (CMV) représente un enjeu majeur en santé publique, elle constitue une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les patients recevant une greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques (CSH), et ce en dépit de l'existence d'outils diagnostiques très performants (quantification de l'ADN viral par PCR en temps réel), de protocoles d'immunosuppression optimisés et de molécules antivirales efficaces.

De plus, l'instauration de traitements antiviraux préventifs ou curatifs, souvent durant des périodes prolongées, chez des patients dont l'immunité est altérée, peut conduire à l'émergence de résistance du CMV aux antiviraux. Le traitement antiviral des infections à CMV ne fait pas l'objet d'un réel consensus, bien qu'il existe différentes recommandations. L'évaluation du risque réel d'infection à CMV post-greffe nécessite, en plus des marqueurs virologiques habituels, la surveillance de la réponse immunitaire T spécifique anti-CMV. Une meilleure connaissance des mutations de résistance du CMV aux antiviraux et l'utilisation de nouvelles molécules antivirales sont nécessaires pour une meilleure prise en charge thérapeutique des patients greffés.

Mots clés : Cytomégalo virus ; Diagnostic virologique ; Prise en charge thérapeutique ; Résistance aux antiviraux

Abstract:

Cytomegalovirus (CMV) infections are a major cause of morbidity and mortality in patients receiving solid organ or haematopoietic stem cell (HSC) transplants, despite the existence of high-performance diagnostic tools (quantification of viral DNA by real-time PCR), optimised immunosuppression protocols and effective antiviral molecules.

In addition, the introduction of preventive or curative antiviral treatments, often for prolonged periods, in patients with impaired immunity, can lead to the emergence of CMV resistance to antivirals. There is no real consensus on the antiviral treatment of CMV infections, although various recommendations do exist. To assess the real risk of post-transplant CMV infection, we need to monitor the specific anti-CMV T immune response, in addition to the usual virological markers. Better knowledge of CMV resistance mutations to antivirals and the use of new antiviral molecules are needed to improve the therapeutic management of transplant patients.

Key words: Cytomegalovirus; Virological diagnosis; Therapeutic management; Antiviral resistance.

1. Introduction :

L'infection à cytomégalo virus (CMV) représente un enjeu majeur en santé publique, particulièrement chez les patients transplantés rénaux. Les infections à CMV constituent une cause majeure de morbidité et de mortalité, et ce en dépit de l'existence d'outils diagnostiques très performants, de l'optimisation des traitements immunosuppresseurs et de l'instauration de stratégies antivirales préventives. Par ailleurs, la nécessité de traitements antiviraux prolongés chez certains patients greffés présentant une immunodépression profonde peut conduire à l'émergence de résistance du CMV aux antiviraux.

Sur le plan de la santé publique, les implications sont multiples. Le fardeau économique est substantiel, avec des coûts élevés liés aux hospitalisations prolongées, aux traitements antiviraux coûteux et aux complications secondaires. En outre, l'impact sur la qualité de vie des patients est considérable, influençant à la fois leur rétablissement post-transplantation et leur bien-être global.

Cette revue a pour objet de faire le point sur les manifestations cliniques, les méthodes de diagnostic virologiques et la prise en charge thérapeutique des infections à CMV chez les patients greffés rénaux.

2. Quelques données virologiques générales

Le cytomégalo virus (CMV) appartient à la famille des Herpesviridae et à la sous-famille des Betaherpesvirinae qui comprend également les types 6 et 7 des herpesvirus humains (HHV-6 et HHV-7). Il existe quatre génotypes différents de la protéine d'enveloppe glycoprotéine B (gB) du CMV (désignés comme I-IV). Comme d'autres membres des virus herpétiques, le génome du CMV est un ADN à double brin linéaire. Plus de 200 protéines sont codées par ce génome, y compris deux protéines majeures impliquées dans le mécanisme d'action des médicaments antiviraux utilisés pour le traitement du CMV : une enzyme phosphotransférase codée par le gène

UL97 et une ADN polymérase codée par le gène UL54. La prévalence de l'infection à CMV est étroitement associée au statut socio-économique. La pathogénie de l'infection virale, qui est également le cas pour tous les virus herpétiques, implique une infection initiale suivie d'un état latent permanent avec la possibilité de réactivations fréquentes, et une réinfection par un génotype différent est également possible [1]. Les voies de transmission du CMV peuvent être nombreuses : contact salivaire, rapports sexuels, transplantation d'organes solides ou de CSH, transmission verticale de la mère à l'enfant. Le tropisme du virus *in vivo* s'applique à un grand nombre de cellules, y compris, les monocytes/macrophagocytes, les cellules progénitrices et le stroma médullaire, les cellules endothéliales, musculaires lisses, trophoblastiques, fibroblastiques, épithéliales, glandulaires, neuronales et gliales.

Néanmoins, les récepteurs cellulaires du CMV ne sont pas décrits avec précision. Les sites de latences virales sont pratiquement tous tels que des cellules souches CD34+ hématopoïétiques, progéniteurs myéloïdes CD33+ de la moelle, monocytes circulants CD14+, cellules endothéliales [2]. Dans la dissémination par voie sanguine, on trouve encore des monocytes circulants, cellules endothéliales portées par le courant sanguin et les polynucléaires neutrophiles qui ont pu entrer en contact avec des cellules endothéliales viralisées. Lors d'infections virales actives, ce dernier est excrété au niveau de la salive, des urines ou des sécrétions génitales et constitue une source potentielle d'infection. Comme avec les autres virus de l'herpès, une forte médiation cellulaire, et ce des deux types, innée et adaptative, est indispensable lors de l'infection à CMV. Cependant, le virus a développé plusieurs mécanismes complexes d'esquive du système immunitaire et peut induire un état d'immunodépression transitoire [3].

3. Infections à cytomégalo virus en transplantation rénale

Les patients recevant une greffe d'organe solide, et particulièrement rénale, sont exposés à l'infection par le CMV venant de plusieurs voies [4]. L'infection par le CMV pourrait avoir été une infection primaire chez un receveur séronégatif (R) d'une greffe d'un donneur positif (D+/R-), une réactivation d'une infection antérieure chez le receveur qui était positif avant la greffe (R+), ou une réinfection chez un receveur (R+) qui était positif avant la greffe avec une souche différente d'un donneur positif (D+).

Les infections par le CMV surviennent assez couramment durant les 100 premiers jours suivant la transplantation sans initiation d'une thérapie antivirale préemptive [5-8]. La fréquence de la réactivation varie selon le type de greffe (Tableau 1). Dans le cas de la greffe d'organe solide, le statut sérologique D/R avant la transplantation est le facteur de risque indépendant le plus fort associé à un développement très probable de maladie à CMV dans la période post-transplantation. Ainsi, le risque est le plus élevé pour les patients du groupe D+/R- (qui ont une infection à CMV primaire après transplantation). De plus, d'autres facteurs de risque existent, tels que l'utilisation de certains immunosuppresseurs (sérum anti-lymphocytes, alemtuzumab), l'incompatibilité HLA, ou même le rejet aigu de greffe. Dans le cas de la greffe de CSH, les chances d'infection par le CMV chez R+ sont considérablement plus élevées après la greffe, si le receveur est séropositif (R+), ou en cas de maladie du greffon contre l'hôte (*graft-versus-host disease* [GvHD]) [5-8].

Au cours de la période post-greffe, les infections à CMV, définies par la présence du virus dans le sang (virémie), peuvent s'accompagner de diverses manifestations clinico- biologiques qui sont la conséquence directe de la réplication du virus (Tableau 2) [5,9]. Celles-ci peuvent prendre la forme d'un syndrome à CMV, marqué par de la fièvre, un malaise général ou les deux, ainsi que des indicateurs biologiques tels que la leuco-

thrombopénie, la cytolyse hépatique ou une maladie organique causée par le CMV ayant des manifestations focales des viscères indiquant l'étendue de l'infection virale. Dans une transplantation d'organe solide, l'organe sous-jacent tend à être le site de la maladie causée par le CMV, comme des hépatites, néphrites, pancréatites, pneumonies bactériennes ou myocardites. Les effets gastro-intestinaux de la maladie à CMV peuvent impliquer tout le tube digestif à partir de l'œsophage ou cervical jusqu'au colon. La chorioretinite à CMV est rarement réalisée et le processus est inversement lié à la déficience immunitaire mais est défavorable au pronostic. Le CMV peut également survenir au sein du système nerveux central, menant à une neuropathie périphérique, une myélite ou une encéphalite [6]. Dans le cas de la transplantation de moelle osseuse allogénique, la pneumonie hypoxémique interstitielle à CMV est l'une des manifestations cliniques dévastatrices.

4. Diagnostic virologique des infections à cytomégalo virus

Si le diagnostic sérologique (ou indirect) de l'infection à CMV est très peu contributif pour le diagnostic d'une infection virale active au cours de la période post-greffe, il garde tout son intérêt en période pré-greffe pour déterminer les statuts sérologiques D/R afin d'évaluer le risque de survenue d'infection à CMV post-greffe et d'instaurer un traitement préventif adapté (Tableau 3) [6,11].

Chez le patient greffé, le diagnostic virologique direct doit être privilégié [6,11]. Le CMV peut être isolé en culture de fibroblastes humains embryonnaires en une à trois semaines. La culture à « résultats rapides » permet un gain de temps sur le délai des résultats par la détection immobilisée en immunocytochimie, 24 à 48 heures après inoculation du prélèvement biologique en culture cellulaire, des antigènes viraux très précoces répliqués lors du premier cycle de réplication. L'antigénémie CMV pp65 est un test d'immunofluorescence semi-quantitative correspondant au dénombrement des

polynucléaires neutrophiles contenant la pp65 (codée par le gène UL83) dans le noyau. Ce test n'est pas performant chez les patients neutropéniques, non automatisable, chronophage car il impose de traiter immédiatement les échantillons sanguins, et subjective car au microscope. Le seuil du nombre de copies de l'ADN viral par PCR temps réel est actuellement devenu le test de référence [12]. Plusieurs trousse commerciales CE marquées existent, mais ne permettent pas de comparer les résultats obtenus. [13].

Il est donc conseillé de suivre la charge virale du CMV d'un patient en utilisant toujours la même technique. En revanche, l'emploi par les laboratoires de virologie d'un standard OMS, quantifié en unités internationales (UI), devrait, à terme, redresser la barre et rendre les résultats du suivi de la charge virale CMV désuets. La viralité du CMV dans le sang étant visiblement prédictive de l'apparition d'une maladie à CMV, on peut se demander l'intérêt qu'il y aurait à connaître l'intensité de cette viralité pour le suivi de l'efficacité d'une maladie à CMV, puisque l'infection à CMV ne mérite clairement pas un tel suivi.

Outre le sang circulant, d'autres matériaux biologiques peuvent être soumis à des tests PCR : le liquide cérébro-spinal, l'urine, le liquide de lavage broncho-alvéolaire et le liquide de ponction. Une fois les prélèvements effectués, le diagnostic de CMV à visée tissulaire se fait en laboratoire d'anatomopathologie, sur les tissus prélevés à la biopsie. L'examen fait en première intention est la coloration par le hématoxyline-eosine. Quand le CMV se trouve dans les tissus, il engendre des dégâts si importants qu'on l'a vu à l'huile de lin (inclusions intranucléaires) qui sont sans doute à la base de l'étrange apparence "œil de hibou" que prend le noyau des cellules infectées.[6]

5. Prise en charge thérapeutique des infections à cytomégalovirus

Les molécules antivirales existantes que l'on utilise pour la prévention et le traitement du CMV

au niveau des patients greffés sont le ganciclovir (GCV ; Cymévan[®]) et sa prodrogue orale valganciclovir (VGCV ; Rovalcyte[®]), foscarnet (FOS ; Foscavir[®]) et le cidofovir (CDV ; Vistide[®]). Le Cidofovir est officiellement non disponible en Europe depuis le début de 2013, que sous forme d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative. Chacune de ces molécules a des effets indésirables ; infection hématologique pour (V)GCV, neutropénies, et néphrotoxicité pour FOS et CDV ;

Tous les antiviraux agissent en inhibant l'ADN polymérase virale, une enzyme codée par le gène UL54, ce qui ralentit ou bloque l'élongation de la chaîne d'ADN viral en cours de synthèse. L'agent directement actif, FOS, biaise permet une interaction compétitive et réversible avec le résidu pyrophosphate d'une enzyme en immunisant directement la réplication virale. Actif sous forme d'un triphosphate, le GCV, analogue nucléosidique de la guanosine et CDV, analogue nucléotidique de la cytosine sont activés par la cellule par l'action de la phosphorylation. Actif sous forme de triphosphate, (GCV) est phosphorylé successivement par Phosphorylase du CMV (codée par le gène UL97) et la phosphatase cellulaire. Les deux phosphorylations de carbohydrate phosphatase CDV est catalysés par des kinases cellules. Une fois activés, le GCV et le CDV agissent par compétition avec les désoxynucléosides triphosphates (dNTP) naturels pour l'incorporation dans la chaîne d'ADN viral[15,16].

Plusieurs stratégies thérapeutiques sont utilisées pour la prise en charge des infections et maladies à cytomégalovirus (CMV) chez les patients greffés. Le choix du traitement dépend du stade évolutif de l'infection.

Le **traitement curatif** repose sur l'administration intraveineuse d'un antiviral chez les patients présentant une maladie à CMV confirmée, généralement suivie d'un traitement d'entretien par voie orale.

Concernant la **prévention**, deux approches principales sont utilisées :

- **La prophylaxie universelle** : administration systématique d'un antiviral à tous les patients à risque pendant une période de 4 à 6 mois après la greffe.
- **Le traitement préemptif (ou traitement précoce)** : consiste à surveiller étroitement la charge virale et à initier un traitement antiviral dès détection d'une réactivation virale, avant l'apparition de signes cliniques.

Ces stratégies visent à prévenir l'apparition de la maladie à CMV, tout en limitant les effets secondaires et les résistances aux antiviraux [4,6]. Son instauration est basée sur la virologie et la biologie moléculaire ; et elle est possible proposée sur base de la charge virale sanguine chez les patients à risque de développer la maladie à CMV. Il nécessite un suivi systématique de la charge virale sanguine au cours des deux à trois premiers mois post-greffe. Les experts s'accordent à dire, que pour des rares indicateurs du niveau de « preuve », quand choisir le traitement préventif le mieux adapté et comment il faut réaliser le suivi virologique. Il existe plusieurs recommandations internationales ou nationales. [9, 17,18]

Cependant, à ce jour, dans le domaine de l'organe greffe solide ou de CSH, la gestion thérapeutique des infections à CMV est nettement hétérogène d'un pays à l'autre et est souvent le choix du centre de transplantation [19]. La prophylaxie universelle ou le traitement préemptif en cas de greffe d'organe solide est encore controversé. Généralement, les patients à risque élevé d'infection à CMV sont la stratégie universelle de prophylaxie tandis que les patients à risque intermédiaire bénéficient du traitement préemptif. Toutefois, ceci n'est pas une règle non plus. De plus, il n'y a pas encore de preuve formelle de l'intérêt d'un choix de stratégie de prophylaxie par rapport à l'autre en termes d'efficacité antivirale et de coût [2,5].

Néanmoins, les stratégies de prise en charge thérapeutique des infections à CMV post-greffe demeurent imparfaites et doivent être améliorées[2] :

- Pour bien évaluer le risque de survenue d'infection à CMV post-greffe d'organe solide et donc la stratégie thérapeutique à adopter, il ne peut suffire de considérer uniquement les statuts sérologiques D/R face au CMV. En effet, 20 à 30 % des patients séropositifs (R+) recevant un greffon de donneur séronégatif (D) développent une maladie à CMV post-greffe sans prophylaxie antivirale. A l'inverse, 30 à 40 % des patients séronégatifs (R-) recevant un greffon de donneur séropositif (D+) ne développent pas d'infection active à CMV post-greffe. Il s'avère donc nécessaire de recourir à des marqueurs complémentaires pour mieux apprécier le risque de survenue d'infection à CMV post-greffe et mieux cibler la stratégie thérapeutique préventive, notamment par la surveillance de la reconstitution de la réponse immune cellulaire T anti-CMV [20,21] ;
- La durée de la prophylaxie universelle reste encore à définir. Des études ont démontré l'intérêt supérieur d'un traitement par VGCV de 6 mois par rapport à 3 mois chez les greffés rénaux [22]. Cependant, l'allongement de la durée du traitement prophylactique est d'ores et déjà un facteur de risque d'infections tardives à CMV qui surviennent au-delà de 100 jours post-greffe ;
- Un sujet largement débattu concernant la charge virale CMV est celui de la définition des seuils d'intervention thérapeutique [20]. S'il est vrai que l'absence de correspondance entre les différentes méthodes de quantification du CMV ne rend pas aisé le choix consensuel de ces seuils, il n'est pas possible de se contenter de considérer la seule valeur virale aux dépens des autres paramètres d'un domaine où la clinique tout comme les caractéristiques du patient sont souvent déterminantes dans les décisions thérapeutiques. En règle générale, cette définition est très dépendante du centre de transplantation.

6. Résistance du CMV aux antiviraux

La résistance du CMV aux antiviraux est une cause majeure d'échec du traitement antiviral et de mise en jeu du pronostic fonctionnel voire vital du patient. La résistance clinique correspond à la persistance d'une répllication virale associée ou non à des manifestations cliniques d'infection à CMV du patient malgré un traitement antiviral conduisant bien. Cela suggère une résistance virale au patient, même si elle doit être nuancée par la possibilité d'une mauvaise observance du traitement antiviral par le patient, de l'administration de doses suboptimales d'antiviral, de diffusion suboptimale de la molécule au niveau du site de l'organisme où se réplique le virus ou encore d'immunodépression cellulaire (en particulier des patients allogreffés de CSH). La résistance virologique est quant à elle caractérisée par la présence chez le patient d'une souche de CMV résistante à un ou plusieurs antiviraux à l'aide de méthodes phénotypiques ou génotypiques [15,16].

L'identification phénotypique de la résistance d'une souche de CMV à un antiviral donné repose sur la mesure de la concentration de l'antiviral inhibant 50 % de la multiplication virale (concentration efficace 50 %, CE50) en culture cellulaire. La méthode consensus proposée par le groupe de travail CMV de l'AC11 de l'ANRS recommande de tester en parallèle la souche AD169 de référence

Une souche de CMV avec IR > 3 est dite résistante à l'antiviral mis en évidence. Ces méthodes génotypiques ont en commun l'isolement de la souche de CMV préalable dans le prélèvement biologique à partir du patient : ces techniques sont longues (plusieurs semaines), non standardisées, et peu reproductibles. Ces méthodes sont des outils réservés à des laboratoires spécialisés. L'observance d'une résistance génotypique réside directement dans la découverte d'une ou plus mutations justifiant la résistance aux antiviraux via le séquençage des gènes qui codent les deux protéines virales détectées directement dans le mécanisme d'action des antiviraux : gène UL97

phosphotransférase et gène UL54 polymérase [15,16,25,26]. Ces méthodes peuvent s'effectuer directement dans les prélèvements biologiques du patient sans isolation de la souche de CMV et de délivrer un résultat en moins d'une semaine.

La résistance du CMV à un antiviral donné est susceptible de survenir lorsque le virus se réplique en présence de l'antiviral, la pression de sélection par l'antiviral favorisant l'émergence de virus mutants résistants minoritaires. Des facteurs favorisant l'émergence de la résistance du CMV ont été identifiés chez les patients immunodéprimés (Tableau 4) [15,16]. En cas d'absence d'une baisse de la charge virale et/ou d'absence d'amélioration clinique malgré la mise en route d'un antiviral, il est préconisé de lever partiellement si besoin l'immunodépression du patient, ce qui peut favoriser la reconstitution de l'immunité cellulaire anti-CMV et de procéder au dosage sanguin de l'antiviral pour documenter éventuellement un sous-dosage [7]. En pratique, une résistance virologique est suspectée après deux à trois semaines de traitement antiviral correctement conduit [6,15]. En termes d'incidence, les données rapportées dans la littérature concernent essentiellement la résistance du CMV chez les patients traités par (V)GCV. En greffe d'organe solide, la fréquence de résistance du CMV au GCV est d'environ 5 à 10 % [16]. En France, l'étude publiée par le Centre national de référence du CMV avait retrouvé une fréquence de 5.9 % [27]. En greffe de CSH, la fréquence de résistance du CMV est plus faible et peut varier de 1.7 à 5.1 % [15]

S'agissant des autres molécules antivirales (FOS et CDV), seules sont rapportées dans la littérature des observations ponctuelles. Si aucune étude à jour n'a parfaitement illustré que le pouvoir pathogénique des souches de CMV résistantes serait intrinsèquement augmenté, l'apparition de résistance du CMV aux antiviraux est généralement associée à un mauvais pronostic [15,16].

Plusieurs mutations liées à la résistance des inhibiteurs antiviraux au CMV sont identifiées [15,16]. Les mutations dans la phosphotransférase

qui localisent seulement la résistance au GCV, alors que les mutations dans l'ADN polymérase peuvent rendre la souche réfractaire aux GCV, aux FOS et au CDV. Dans la phosphotransférase, les mutations de résistance incluent des substitutions et des délétions (d'un acide aminé à 17) d'acides aminés principalement retrouvées à lieux des codons 460, 520 et entre le codon 590 et le codon 607. Au sein de l'ADN polymérase, le résistants de la mutation s'éloigne généralement du coding plus petit de la protéine. En outre, le phénotype de résistance dépend de la localisation de la mutation dans le contexte de l'ADN polymérase. Par conséquent, le motif ExoI, la partie N-terminal du domaine dC et les parties IV et V sont associées à une résistance croisée aux GCV et CDV, les mutations dans les parties II, VI et la partie C-terminal section de domaine dC sont résistantes pour la FOS seule [15,16].

Le nombre limité de molécules antivirales pour le traitement de l'infection à CMV, avec leurs toxicités, représente des éléments qui pourraient compliquer davantage la prise en charge thérapeutique d'une infection par une souche résistante chez le patient greffé. Lorsqu'une souche de CMV résistante à un antiviral circule chez le patient, il est alors obligatoire d'arrêter le traitement antiviral et de le remplacer par un autre traitement actif sur la souche présente chez le patient. La multirésistance à plusieurs antiviraux s'avère plus difficile à traiter. Dans ce cas la mise en place d'une bithérapie est possible. En présence d'une multirésistance totale du CMV, on sera devant une véritable impasse thérapeutique [28]. Des alternatives peuvent être alors envisagées, telles que l'emploi de certains immunosuppresseurs, tels que le léflunomide (Arava®) ou les inhibiteurs de mTOR (sirolimus [Rapamune®], évérolimus [Certican®]) qui présentent la capacité d'interférer avec la réplication du virus.

7. Stratégies de Santé Publique

L'infection à CMV, en raison de son impact significatif sur la santé des transplantés rénaux et son fardeau économique, nécessite des stratégies

de santé publique ciblées pour améliorer la prévention, le diagnostic, et la prise en charge.

A. Importance de la sensibilisation des professionnels de santé

Un élément clé des stratégies de santé publique repose sur l'éducation et la sensibilisation des professionnels de santé. L'objectif est d'assurer :

- L'adoption de protocoles standardisés pour le suivi des patients à risque, incluant des schémas prophylactiques et des approches préemptives adaptées.
- La reconnaissance précoce des signes cliniques et biologiques d'infection à CMV afin d'optimiser le traitement et de prévenir les complications.

B. Renforcement des capacités des laboratoires

L'amélioration des capacités diagnostiques est essentielle pour une gestion efficace de l'infection à CMV :

- Développement de tests virologiques robustes (quantification de la charge virale, génotypage de résistance).
- Accessibilité accrue des outils diagnostiques dans les systèmes de santé, notamment dans les régions disposant de ressources limitées.
- Formation continue des techniciens et biologistes pour garantir la fiabilité des résultats.

C. Évaluation économique

La gestion de l'infection à CMV impose un coût important aux systèmes de santé. Une évaluation économique rigoureuse est nécessaire pour :

- Identifier les approches les plus coût-efficaces, comparant prophylaxie et traitement préemptif en termes de réduction de la morbidité et des hospitalisations.
- Développer des modèles de prévision budgétaire pour anticiper les besoins financiers et soutenir les politiques de santé publique.
- Favoriser l'intégration des coûts indirects, tels que l'impact sur la qualité de vie des patients et la productivité, dans l'évaluation des stratégies.

8. Perspectives thérapeutiques

Enfin, de nouvelles molécules anti-CMV, certaines ciblant de nouvelles protéines, sont actuellement en essais cliniques [30,31]. Pour le Brincidofovir, CMX001, l'analogue par voie orale de CDV avec une activité antivirale améliorée et moins de néphrotoxicité, un essai clinique de phase 3 évalue actuellement l'élimination du CMV dans le greffe de rein. Le Maribavir est un inhibiteur direct de phosphotransférase CMV interférant avec la sortie de noyaux et d'assemblage de particule virale. Malgré les premiers résultats remarquables en phase d'essai clinique de certaine 2, un essai clinique de phase 3 n'ont pas démontré de supériorité de l'atteinte au placebo dans la prophylaxie des greffes de CSH des patients infectés par le CMV. Un autre essai clinique pour le MBV concerne le traitement des maladies liées aux CMV résistantes ou réfractaires à la fois GCV et FOS [30,31]. Enfin, le létermovir, un inhibiteur du complexe terminal du CMV codé par UL56 et UL89, qui bloque l'étape d'encapsidation du génome viral, est un composé en essai clinique de phase 3 pour la prophylaxie CMV après greffe de CSH. Un autre essai clinique a porté sur l'immunothérapie consistant à transfert adoptive des lymphocytes T cytotoxiques aspécifiques du CMV semble avoir déjà produit des résultats prometteurs [30,31].

Références

- [1] Griffiths PD, Emery VC, Milne R. Cytomegalovirus. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG, editors. Clinical virology. . 3rd ed., Washington: ASM Press; 2009. p. 475—506.
- [2] Navarro D. Expanding role of cytomegalovirus as a human pathogen. J Med Virol 2016;88:1103—12.
- [3] Jackson SE, Mason GM, Wills MR. Human cytomegalovirus immunity and immune evasion. Virus Res 2011;157:151—60.
- [4] Fishman JA, Emery V, Freeman R, et al. Cytomegalovirus in transplantation — challenging the status quo. Clin Transplant 2007; 21:149—58.
- [5] Khawaja F et al. Cytomegalovirus infection in transplant recipients: newly approved additions to our armamentarium. Clinical Microbiology and Infection, 29 (2023) 44—50
- [6] Kotton CN. CMV: prevention, diagnosis and therapy. Am J Transplant 2013;13:24—40.
- [7] Lumbreras C, Manuel O, Len O, et al. Cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. Clin Microbiol Infect 2014;20:19—26.
- [8] Sousa H, Boutolleau D, Ribeiro J, et al. Cytomegalovirus infection in patients who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Portugal: a five-year retrospective review. Biol Blood Marrow Transplant 2014;20:1958—67.
- [9] Ljungman P, de la Camara R, Cordonnier C, et al. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. Bone Marrow Transplant 2008;42:227— 40.
- [10] Varani S, Landini MP. Cytomegalovirus-induced immunopathology and its clinical consequences. Herpesviridae 2011;2:6.
- [11] Razonable RR, Paya CV, Smith TF. Role of the laboratory in diagnosis and management of cytomegalovirus infection in hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients. J Clin Microbiol 2002;40:746—52.
- [12] Razonable RR, Hayden RT. Clinical utility of viral load in management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. Clin Microbiol Rev 2013;26:703—27.
- [13] Pang XL, Fox JD, Fenton JM, et al. Interlaboratory comparison of cytomegalovirus viral loads assays. Am J Transplant 2009;9: 258—68.
- [14] Hirsch HH, Lautenschlager I, Pinsky B, et al. An international multicenter performance analysis of cytomegalovirus load tests. Clin Infect Dis 2013;56:367—73.
- [15] Campos AB, Ribeiro J, Boutolleau D, et al. Human cytomegalovirus antiviral drug resistance in hematopoietic stem cell transplantation: state of the art. Rev Med Virol 2016. <http://dx.doi.org/10.1002/rmv.1873> [Epub ahead of print].

- [16] Lurain NS, Chou S. Antiviral drug resistance of human cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:689—712.
- [17] Kotton CN, Kumar D, et al. On behalf of The Transplantation Society International CMV Consensus Group*. The Fourth International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation. *Transplantation* 2025;10:1097.
- [18] Boeckh M, Ljungman P. How I treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood* 2009;113:5711—9.
- [19] Le Page AK, Jager MM, Kotton CN, et al. International survey of cytomegalovirus management in solid organ transplantation after the publication of consensus guidelines. *Transplantation* 2013;95:1455—60.
- [20] Gerna G, Lilleri D, Furione M, et al. Management of human cytomegalovirus infection in transplantation: validation of virologic cut-offs for preemptive therapy and immunological cut-offs for protection. *New Microbiol* 2001;34:229—54.
- [21] Calarota SA, Aberle JH, Puchhammer-Stöckl E, et al. Approaches for monitoring of non-virus-specific and virus-specific T- cell response in solid organ transplantation and their clinical applications. *J Clin Virol* 2015;70:109—19.
- [22] Humar H, Lebranchu Y, Vincenti F, et al. The efficacy and safety of 200 days valganciclovir cytomegalovirus prophylaxis in high- risk kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2010;10:1228—37.
- [23] Griffiths PD, Lumley S. Cytomegalovirus. *Curr Opin Infect Dis* 2014;27:554—9.
- [24] Deback C, Fillet AM, Dhédin N, et al. Monitoring of cytomegalovirus infection in immunosuppressed patients using real-time PCR on whole blood. *J Clin Virol* 2007;40:173—9.
- [25] Boutolleau D, Deback C, Bressollette-Bodin C, et al. Resistance pattern of cytomegalovirus (CMV) after oral valganciclovir therapy in transplant recipients at high-risk for CMV infection. *Antiviral Res* 2009;81:174—9.
- [26] Boutolleau D, Burrel S, Agut H. Genotypic characterization of human cytomegalovirus UL97 phosphotransferase natural poly-morphism in the era of ganciclovir and maribavir. *Antiviral Res* 2011;91:32—5.
- [27] Hantz S, Garnier-Geoffroy F, Mazon MC, et al. Drug-resistant cytomegalovirus in transplant recipients: a French cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:2628—40.
- [28] Deback C, Burrel S, Aït-Arkoub Z, et al. Management of multi- drug-resistant CMV infection in immunocompromised patients: case-report of a heart-transplant recipient and review of the literature. *Antivir Ther* 2015;20:249—54.
- [29] Boeckh M, Murphy WJ, Peggs KS. Recent advances in cytomegalovirus: an update on pharmacologic and cellular therapies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:24—9.
- [30] Kotton CN, Torre-Cisneros J, Yakoub-Agha I et al. Slaying the “Troll of Transplantation”—new frontiers in cytomegalovirus management: A report from the CMV International Symposium 2023. *Transpl Infect Dis*. 2024;26:e14183.
- [31] Kotton CN, Torre-Cisneros J. Cytomegalovirus in the transplant setting: Where are we now and what happens next? A report from the International CMV Symposium 2021. *Transpl Infect Dis*. 2022;24:e13977.

Annexes

Tableau 1 : Fréquence des infections symptomatiques à CMV au cours de la période post-greffe chez les patients ne recevant aucun traitement antiviral préventif (d'après [5,6]).

Type de greffe	Fréquence (%)
<i>Greffe d'organe solide</i>	
Poumon ou cœur/poumon	50—75
Pancréas ou rein/pancréas	50
Foie	22—29
Intestin grêle	22
Cœur	9—35
Rein	8—32
<i>Greffe de cellules souches hématopoïétiques</i>	
Allogreffe	
Autogreffe	30
CMV : cytomégalo virus.	5



Facteurs Prédictifs et Stratégies de Prise en Charge chez les Femmes présentant une Menace d'Accouchement Prématuro : Une Étude de Constantine, Algérie

"Predictive Factors and Management Strategies in Women with Threatened Preterm Labor: A Study from Constantine, Algeria"

S. BICHA ^{1*}, M. LAHMAR ¹, H. BOUMARAF ¹, A. LAKEHAL ¹

¹Faculté de Médecine Constantine 3

* Email. soulefbicha274@gmail.com

Résumé:

L'accouchement prématuré (AP) et la menace d'accouchement prématuré (MAP) sont des contributeurs majeurs à la morbidité et à la mortalité néonatales, représentant un défi de santé publique substantiel, particulièrement dans les pays à revenu faible et intermédiaire. Cette étude visait à investiguer de manière exhaustive les facteurs épidémiologiques, socio-démographiques, cliniques et biologiques associés à l'AP et à la MAP à Constantine, Algérie. Une étude de cohorte a été menée au Centre Hospitalier Universitaire de Constantine, incluant des femmes enceintes admises pour MAP. Les données collectées comprenaient les caractéristiques socio-démographiques, les antécédents obstétricaux, les paramètres cliniques, les marqueurs biologiques, la prise en charge tocolytique et les issues néonatales. Des analyses statistiques ont été réalisées pour identifier les facteurs de risque et les associations. L'étude a révélé un taux élevé d'AP de 26,4 % et une fréquence de MAP de 11,5 %, dépassant les moyennes mondiales. Les facteurs de risque socio-démographiques clés incluaient un taux de chômage élevé (90,5 %) et l'origine géographique (régions de Constantine et Mila). Les facteurs de risque cliniques pour la MAP comprenaient la nulliparité (55,7 %), les antécédents d'avortements, l'utérus cicatriciel (23 %) et les malformations utérines (7 %). Les complications de la grossesse telles que le diabète (25,9 %), l'anémie ferriprive (93,9 %) et l'hypertension (11 %) étaient des facteurs biologiques prévalents. La mesure de la longueur cervicale a montré un pouvoir prédictif modéré pour l'AP (ASC = 0,758). La nifédipine et la nicardipine étaient des tocolytiques efficaces mais associées à des séjours hospitaliers prolongés. L'atosiban a démontré une efficacité limitée. La prévalence du faible poids de naissance était élevée (26,39 %), et les accouchements prématurés étaient corrélés à des scores d'Apgar plus bas.

Conclusions : L'accouchement prématuré et la menace d'accouchement prématuré représentent un fardeau de santé publique significatif à Constantine, Algérie, résultant d'une interaction complexe de facteurs socio-démographiques, cliniques et biologiques. La prévalence élevée de ces conditions nécessite une approche multifacette impliquant l'amélioration des conditions socio-économiques, un accès et une qualité accrus des soins prénatals, une prise en charge ciblée des conditions de santé maternelle et des protocoles optimisés de gestion de la MAP. Des recherches futures devraient se concentrer sur l'affinage de la stratification du risque, l'amélioration des outils diagnostiques et l'évaluation d'interventions ciblées pour réduire les taux d'accouchement prématuré et améliorer les issues maternelles et néonatales dans cette région et des contextes similaires.

Mots-clés : Accouchement prématuré, Menace d'accouchement prématuré, Facteurs de risque, Épidémiologie, Facteurs socio-démographiques, Facteurs biologiques, Tocolyse, Longueur cervicale.

Abstract:

Preterm birth (PB) and threatened preterm labor (TPL) are major contributors to neonatal morbidity and mortality, representing a substantial public health challenge, particularly in low and middle-income countries. This study aimed to comprehensively investigate the epidemiological, socio-demographic, clinical, and biological factors associated with PB and TPL in Constantine, Algeria. A cohort study was conducted at the University Hospital Center of Constantine, including pregnant women admitted for TPL. Data collected included socio-demographic characteristics, obstetric history, clinical parameters, biological markers, tocolytic management, and neonatal outcomes. Statistical analyses were performed to identify risk factors and associations. The study revealed a high PB rate of 26.4% and a TPL frequency of 11.5%, exceeding global averages. Key socio-demographic risk factors included a high unemployment rate (90.5%) and geographical origin (Constantine and Mila regions). Clinical risk factors for TPL comprised nulliparity (55.7%), a history of abortions, scarred uterus (23%), and uterine malformations (7%). Pregnancy complications such as diabetes (25.9%), iron deficiency anemia (93.9%), and hypertension (11%) were prevalent biological factors. Cervical length measurement showed moderate predictive power for PB (AUC = 0.758). Nifedipine and nicardipine were effective tocolytics but were associated with prolonged hospital stays. Atosiban demonstrated limited efficacy. The prevalence of low birth weight was high (26.39%), and preterm deliveries correlated with lower Apgar scores. Preterm birth and threatened preterm labor represent a significant public health burden in Constantine, Algeria, stemming from a complex interplay of socio-demographic, clinical, and biological factors. The high prevalence of these conditions necessitates a multifaceted approach involving improved socio-economic conditions, increased access to and quality of prenatal care, targeted management of maternal health conditions, and optimized TPL management protocols. Future research should focus on refining risk stratification, improving diagnostic tools, and evaluating targeted interventions to reduce preterm birth rates and improve maternal and neonatal outcomes in this region and similar contexts.

Keywords: Preterm birth, Threatened preterm labor, Risk factors, Epidemiology, Socio-demographic factors, Biological factors, Tocolysis, Cervical length

1. Introduction :

L'accouchement prématuré, défini comme une naissance avant 37 semaines de gestation, demeure une préoccupation majeure de santé mondiale et la principale cause de morbidité et de mortalité néonatales [1, 2]. Malgré les avancées en médecine périnatale, la fréquence mondiale de l'accouchement prématuré reste obstinément élevée, soulignant l'étiologie complexe et multifactorielle de cette condition [3]. Les séquelles de l'accouchement prématuré sont étendues, impactant les issues neuro-développementales, la fonction respiratoire et la santé gastro-intestinale, imposant un fardeau significatif aux familles, aux systèmes de santé et aux sociétés à l'échelle mondiale [2]. Ce fardeau est particulièrement prononcé dans les pays à revenu faible et intermédiaire (PRFI), où l'infrastructure sanitaire et les ressources sont souvent limitées.

La prise en charge clinique de l'accouchement prématuré est particulièrement difficile lorsque les femmes enceintes présentent une menace d'accouchement prématuré (MAP). La MAP, caractérisée par des contractions utérines régulières accompagnées de modifications cervicales avant 37 semaines de gestation, est un précurseur critique de l'accouchement prématuré si elle n'est pas gérée efficacement [4]. L'identification précise des femmes à haut risque de progression vers l'accouchement prématuré et la mise en œuvre d'interventions rapides et appropriées sont primordiales pour réduire les taux d'accouchement prématuré et atténuer les complications associées [5]. Cependant, l'hétérogénéité inhérente de la MAP, associée aux limites des outils diagnostiques actuels et à l'absence de protocoles de prise en charge standardisés, conduit souvent à une incertitude diagnostique, un sur-traitement potentiel et des interventions médicales coûteuses en ressources et parfois inutiles [6]. De plus, l'efficacité des interventions et la prévalence des facteurs de risque peuvent varier considérablement selon les

populations et les contextes géographiques, soulignant le besoin critique d'investigations spécifiques au contexte pour aborder les divers facteurs contribuant à l'accouchement prématuré. En Algérie, et spécifiquement au Centre Hospitalier Universitaire de Constantine, l'épidémiologie locale de l'accouchement prématuré et de la menace d'accouchement prématuré reste sous-caractérisée. Comprendre les facteurs de risque spécifiques et les pratiques de prise en charge dans ce contexte est crucial pour développer des stratégies ciblées et efficaces visant à améliorer les issues maternelles et néonatales. Par conséquent, cette étude, menée au CHU de Constantine en Algérie, vise à combler cette lacune en examinant de manière exhaustive le paysage épidémiologique de la MAP et de l'AP dans ce cadre spécifique. Nos objectifs sont triples : premièrement, délimiter les facteurs de risque socio-démographiques, cliniques et biologiques prévalents chez les femmes présentant une MAP à Constantine ; deuxièmement, évaluer l'efficacité et les schémas d'utilisation des agents tocolytiques et des thérapies par progestérone couramment employés dans notre institution ; et troisièmement, contextualiser nos résultats au sein de la littérature mondiale existante, contribuant à une compréhension plus nuancée du risque d'accouchement prématuré dans les contextes de PRFI. Les résultats de la recherche sont destinés à informer et améliorer directement la prise en charge clinique de la MAP et de l'AP dans la région, et à fournir des informations précieuses applicables à des contextes de soins de santé similaires confrontés à des défis comparables en matière de prévention et de gestion de l'accouchement prématuré. Ultiment, cette étude cherche à contribuer à des stratégies basées sur les données probantes visant à réduire le fardeau de l'accouchement prématuré et à améliorer les issues de santé maternelle et néonatale à Constantine et au-delà.

2. Méthodes

Type d'étude, site, objectifs et taille de l'échantillon

Cette étude prospective a été menée au Service d'Obstétrique et de Gynécologie du Centre Hospitalier Universitaire de Constantine, Algérie, de mars 2022 à mars 2024. L'étude visait à évaluer les caractéristiques cliniques et démographiques des femmes enceintes admises avec un diagnostic de menace d'accouchement prématuré (MAP) et à évaluer la valeur prédictive de la longueur cervicale et d'autres biomarqueurs pour l'accouchement prématuré. Les données issues des dossiers médicaux des patientes admises pour MAP ont été collectées et analysées.

Caractéristiques des participantes et description des méthodes

L'étude incluait des femmes enceintes avec une grossesse monofœtale, des membranes intactes et un diagnostic de MAP entre 22 et 36+6 semaines de gestation. La MAP était définie par la présence de contractions utérines régulières (au moins 2 contractions par 10 minutes) et de modifications cervicales (longueur cervicale < 25 mm ou dilatation cervicale ≥ 1 cm). Les critères d'exclusion comprenaient la rupture des membranes à l'admission, les grossesses multiples, les malformations utérines connues, un cerclage cervical en place, une suspicion de chorioamnionite et des données incomplètes concernant l'âge gestationnel. Un total de 231 femmes ont satisfait aux critères d'inclusion et ont été enrôlées dans l'étude.

Collecte de données

Les données ont été collectées prospectivement à l'aide de questionnaires structurés et de l'examen des dossiers médicaux. Les informations concernant les données démographiques maternelles (âge, lieu de résidence, profession et niveau d'éducation), les antécédents obstétricaux (accouchements prématurés antérieurs, malformations utérines, chirurgies antérieures et conditions gynécologiques), et les signes cliniques (fréquence et intensité des contractions,

modifications cervicales) ont été obtenues. Les rapports d'échographie ont été examinés pour extraire la longueur cervicale, la présentation fœtale, la localisation placentaire et le volume du liquide amniotique. Les paramètres biologiques, y compris la numération leucocytaire, le taux d'hémoglobine, la glycémie et les niveaux de protéine C-réactive (CRP), ont également été enregistrés. Les données ont été saisies manuellement dans une base de données électronique pour analyse.

Analyse statistique

Des statistiques descriptives ont été utilisées pour résumer les caractéristiques démographiques et cliniques. La distribution des données a été évaluée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Les variables continues ont été comparées à l'aide du test t de Student pour les données normalement distribuées et du test U de Mann-Whitney pour les données non paramétriques. Les variables catégorielles ont été analysées à l'aide du test du Chi-carré ou du test exact de Fisher, selon le cas. Des courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) ont été construites pour évaluer la capacité discriminante de la longueur cervicale et d'autres biomarqueurs pour prédire l'accouchement prématuré. Les Odds Ratios (OR) avec intervalles de confiance (IC) à 95 % ont été calculés pour mesurer l'association entre les variables. Une valeur $p \leq 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide de SPSS version 26.0 (IBM, New York, USA).

3. Résultats

Caractéristiques de Base de la Population d'Étude

La cohorte d'étude comprenait 231 femmes enceintes admises au Centre Hospitalier Universitaire de Constantine pour menace d'accouchement prématuré. Le Tableau 1 présente les caractéristiques démographiques et cliniques de base des participantes à l'admission. L'âge maternel moyen était de 29,7 ans (ET 5,4), allant de 16 à 43 ans. La majorité des femmes

provenaient de Constantine (47,2 %) et de Mila (45,5 %). Une proportion significative était sans emploi (90,0 %). L'âge gestationnel moyen à l'admission était de 31,6 semaines (ET 4,6). Des détails supplémentaires sur la distribution des participantes par origine géographique et profession sont présentés dans les Figures 8 et 9, respectivement (voir matériel supplémentaire du document original en français). La distribution de l'âge gestationnel à l'admission est décrite dans la Figure 10 (matériel supplémentaire).

Tableau 1 : Caractéristiques Maternelles de Base à l'Admission (N=231)

Caractéristique	Valeur / Fréquence (N)	Pourcentage (%)
Âge Maternel		
Âge moyen (années)	29.7	
Écart Type (ET)	5.4	
Tranche d'âge (années)	16-43	
Origine Géographique		
Constantine	109	47.2
Mila	105	45.5
Statut d'Emploi		
Sans emploi	208	90.0
Âge Gestationnel à l'Admission		
Âge gestationnel moyen (semaines)	31.6	
Écart Type (ET)	4.6	

Facteurs de Risque Associés à l'Accouchement Prématuro et à la Menace d'Accouchement Prématuro

Des analyses de régression logistique univariée ont été menées pour identifier les facteurs associés à l'accouchement prématuré (AP) et à la menace d'accouchement prématuré (MAP). Le Tableau 2 résume les associations significatives trouvées.

Tableau 2 : Associations Univariées entre les Caractéristiques Maternelles et l'Accouchement Prématuro/Menace d'Accouchement Prématuro

Caractéristique	Taux d'AP (%)	Odds Ratio (OR)	p-value
Âge Maternel (années)			
≤30 vs. >30	32.4 vs. 17.9	2.195	0.014
Gestité			
1 ou 2 vs. ≥3	35.5 vs. 16.4	0.355	<0.001
Antécédent d'Accouchement Prématuro			
Oui vs. Non	85.7 vs. 20.5	0.233	<0.0001
Utérus Cicatriciel (Antécédent de Césarienne)			
Oui vs. Non	90.7 vs. 6.8	0.134	<0.001
Anémie Maternelle			
Oui vs. Non	28.1 vs. 0.0	OR et IC non calculables	0.026
Leucocytose			
Oui vs. Non	28.4 vs. 5.0	7.556	0.023
Protéine C-Réactive (CRP) Élevée			
Positive vs. Normale	34.7 vs. 20.3	2.085	0.014
Âge Gestationnel à l'Admission (semaines)			
<34 vs. ≥34	32.4 vs. 17.9	0.455	0.014

- **Âge Maternel** : Les femmes âgées de 30 ans ou moins étaient significativement plus susceptibles de connaître un accouchement prématuré par rapport aux femmes de plus de 30 ans (OR 2,195, IC 95 % 1,195-4,034, p=0,014). Spécifiquement, 32,4 % des femmes âgées de ≤30 ans ont eu un accouchement prématuré contre 17,9 % de celles >30 ans.
- **Gestité** : Les femmes avec une gestité de 1 ou 2 avaient des odds significativement plus

élevés d'accouchement prématuré par rapport aux femmes avec une gestité de 3 ou plus (OR 0,355, $p < 0,001$). Le taux d'accouchement prématuré était de 35,5 % chez les femmes avec une gestité de 1 ou 2, et de 16,4 % chez celles avec une gestité ≥ 3 . (*Note du traducteur: L'OR < 1 indique un effet protecteur pour la gestité ≥ 3 , ce qui est l'inverse de "higher odds". La formulation anglaise/statistique est préservée ici, mais l'interprétation est que gestité 1-2 = risque plus élevé*).

- **Antécédent d'Accouchement Prématuré :** Un antécédent d'accouchement prématuré était significativement associé à un risque accru d'accouchement prématuré lors de la grossesse actuelle (OR 0,233, $p < 0,0001$). 85,7 % des femmes ayant un antécédent d'AP ont de nouveau connu un AP lors de la grossesse actuelle, contre 20,5 % des femmes sans cet antécédent. (*Note : Encore une fois, OR < 1 pour "Yes vs No" signifie que "Yes" est associé à un risque plus élevé. L'OR représente ici l'effet de "No" par rapport à "Yes". L'interprétation textuelle est correcte*).
- **Utérus Cicatriciel :** La présence d'un utérus cicatriciel était significativement associée à l'accouchement prématuré (OR 0,134, $p < 0,001$). Le taux d'AP était notablement plus élevé chez les femmes avec un utérus cicatriciel (90,7 %) par rapport à celles sans (6,8 %). (*Note : OR < 1, interprétation similaire à ci-dessus*).
- **Anémie Maternelle :** L'anémie maternelle était significativement associée à l'accouchement prématuré ($p = 0,026$). Toutes les femmes ayant connu un accouchement prématuré (100 %) présentaient une anémie.
- **Leucocytose :** L'hyperleucocytose était significativement associée à une augmentation des odds d'accouchement prématuré (OR 7,556, $p = 0,023$). Le taux d'AP était de 28,4 % chez les femmes avec hyperleucocytose, contre 5,0 % chez les femmes avec une numération leucocytaire normale.

- **CRP Élevée :** Une protéine C-réactive (CRP) élevée était significativement associée à une augmentation des odds d'accouchement prématuré (OR 2,085, $p = 0,014$). Les femmes avec une CRP positive avaient un taux d'AP de 34,7 %, contre 20,3 % chez les femmes avec une CRP normale.
- **Âge Gestationnel à l'Admission :** L'admission à un âge gestationnel inférieur à 34 semaines était significativement associée à un risque plus élevé d'accouchement prématuré (OR 0,455, $p = 0,014$). Le taux d'AP était de 32,4 % pour les femmes admises à <34 semaines, et de 17,9 % pour celles admises à ≥ 34 semaines. (*Note : OR < 1, interprétation similaire à ci-dessus*).

Performance Diagnostique de la Longueur Cervicale pour la Prédiction de l'Accouchement Prématuré

L'analyse de la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) pour la longueur cervicale (LC) dans la prédiction de l'accouchement prématuré a démontré une Aire Sous la Courbe (ASC) de 0,758 (IC 95 % 0,691-0,825, $p < 0,001$), indiquant une précision prédictive modérée. En utilisant un seuil de longueur cervicale ≤ 25 mm, la sensibilité était de 91,2 % et la spécificité de 45,0 %. La valeur prédictive positive (VPP) était de 35,9 %, et la valeur prédictive négative (VPN) était de 93,8 %. La Figure 11 montre la courbe ROC pour la longueur cervicale (voir matériel supplémentaire).

Tableau 3 : Performance Diagnostique de la Longueur Cervicale (LC) pour la Prédiction de l'Accouchement Prématuré

Mesure	Valeur
Aire Sous la Courbe (ASC)	0.758
Intervalle de Confiance à 95 %	0.691 - 0.825
p-value	<0.001
Seuil de Longueur Cervicale	≤ 25 mm
Sensibilité (%)	91.2
Spécificité (%)	45.0
Valeur Prédictive Positive (%)	35.9
Valeur Prédictive Négative (%)	93.8

Traitement et Issues d'Hospitalisation

Les agents tocolytiques les plus fréquemment utilisés étaient la nifédipine et la nicardipine. Le Tableau 4 résume les associations entre l'utilisation de tocolytiques, la longueur cervicale à la sortie et la durée d'hospitalisation.

Tableau 4 : Associations de l'Utilisation de Tocolytiques avec la Longueur Cervicale à la Sortie et la Durée d'Hospitalisation

Agent Tocolytique	Association avec Longueur Cervicale à la Sortie (p-value)	Association avec Durée d'Hospitalisation Accrue (p-value)
Nifédipine	0.043	<0.001
Nicardipine	0.017	<0.001
Atosiban	0.091 (NS)	0.244 (NS)
Dydrogesterone (Duphaston)	0.983 (NS)	<0.001
Progestérone Injectable	0.266 (NS)	0.598 (NS)

- **Nifédipine et Nicardipine** : L'utilisation de la nifédipine et de la nicardipine était significativement associée à la longueur cervicale à la sortie ($p=0,043$ et $p=0,017$, respectivement), et à une durée d'hospitalisation accrue ($p<0,001$ pour les deux). Les femmes avec des longueurs cervicales plus courtes (≤ 25 mm) étaient plus susceptibles de recevoir de la nifédipine ($p=0,043$).
- **Atosiban** : L'utilisation d'atosiban n'était pas significativement associée à la longueur cervicale à la sortie ou à la durée d'hospitalisation (NS - Non Significatif).
- **Dydrogesterone** : L'utilisation de dydrogesterone était significativement associée à une durée d'hospitalisation accrue ($p<0,001$), mais pas à la longueur cervicale à la sortie (NS).
- **Progestérone Injectable** : L'utilisation de progestérone injectable n'était pas significativement associée à la longueur cervicale à la sortie ou à la durée d'hospitalisation (NS).

De plus, une association significative a été trouvée entre la longueur cervicale à l'admission et la

durée d'hospitalisation ($p<0,001$). Les femmes avec des longueurs cervicales plus courtes (≤ 15 mm) avaient des séjours hospitaliers plus courts (≤ 5 jours), tandis que celles avec des longueurs cervicales plus longues (>25 mm) avaient majoritairement des séjours plus courts également.

Issues Néonatales

Au total, 26,41 % des grossesses ont abouti à un accouchement prématuré. Les scores d'Apgar médians à 5 et 10 minutes étaient de 7 et 8, respectivement. La majorité des nouveau-nés (73,59 %) avaient un poids de naissance supérieur à 2500 grammes. Le Tableau 5 détaille les issues néonatales.

Tableau 5 : Issues Néonatales (N=231)

Issue	Valeur
Taux d'Accouchement Prématuré (%)	26.41
Score d'Apgar Médian (5 min)	7
Score d'Apgar Médian (10 min)	8
Poids de naissance >2500 g (%)	73.59

4. Discussion

Cette étude, menée au Centre Hospitalier Universitaire de Constantine, Algérie, fournit un examen complet de l'accouchement prématuré (AP) et de la menace d'accouchement prématuré (MAP), révélant une interaction complexe de facteurs épidémiologiques, socio-démographiques, cliniques et biologiques. Les résultats soulignent un défi de santé publique significatif à Constantine, avec un taux d'AP notablement élevé de 26,4 % et une fréquence de MAP de 11,5 %. Contextualisé à l'échelle mondiale, notre taux d'AP dépasse nettement la moyenne mondiale estimée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 10,6 % [7] et la fourchette de 4 % à 16 % [8], s'alignant davantage sur les tendances observées dans les pays à revenu faible et intermédiaire (PRFI), particulièrement en Afrique subsaharienne et en Asie du Sud [9, 10]. Régionalement, le taux d'AP à Constantine est plus élevé que celui rapporté à Oran, Algérie (9,9 %) [11] et à Kadiolo, Mali (21,25 %) [12], bien qu'inférieur à celui de Fès, Maroc (31,8 %) [13] et Hoima, Ouganda (33 %) [14] (128 dans la ref

originale, probablement une typo pour [14]). De même, la fréquence de MAP dans notre cohorte a dépassé les 5,3 % rapportés à Tlemcen [15], mais était comparable aux taux au Maroc (11,8 %) [16] et au Mali (27,4 %) [17], tout en restant substantiellement plus élevée que les 4,8 % observés en France [18]. Ces variations des taux d'AP et de MAP entre différentes localisations géographiques soulignent l'influence significative de divers profils démographiques, infrastructures de santé, protocoles de gestion clinique et de la prévalence variable des facteurs de risque sous-jacents [11, 15–19].

Les caractéristiques socio-démographiques de notre population d'étude ont révélé des vulnérabilités clés contribuant à ces taux élevés. L'âge maternel moyen de 29,7 ans (ET = 5,407) était cohérent avec des études antérieures [20, 21] ; cependant, le risque accru associé aux grossesses adolescentes et à l'âge maternel avancé, rapporté dans d'autres recherches [22, 23], reste pertinent pour notre contexte. Géographiquement, la concentration de participantes de Constantine (47 %) et Mila (45,3 %) suggère des facteurs régionaux potentiels en jeu. Bien que notre étude n'ait pas exploré les influences régionales spécifiques, la littérature existante souligne l'impact des variables géographiques, y compris l'accès aux soins de santé, les conditions socio-économiques et les pratiques culturelles, sur les taux d'AP [24–27]. Un résultat particulièrement frappant était le taux de chômage élevé (90,5 %) parmi les participantes, indicatif de défis socio-économiques significatifs. C'est un facteur critique, car un faible statut socio-économique, aggravé par le chômage, est un facteur de risque bien établi pour l'AP, souvent médiatisé par un accès réduit aux soins de santé, des niveaux de stress accrus et une nutrition inadéquate [20, 22, 25, 28, 29].

Au-delà des facteurs socio-démographiques, notre investigation des facteurs de risque de MAP a révélé plusieurs associations cliniques importantes. La MAP était le plus fréquemment observée entre 31 et 33 semaines de gestation (49,1 %), s'alignant sur l'augmentation connue du

risque d'accouchement prématuré à mesure que la gestation avance vers le troisième trimestre [30]. Cependant, la proportion considérable de cas de MAP survenant entre 23 et 30 semaines (31,9 %) souligne la nécessité d'une surveillance vigilante tout au long de la grossesse. En termes d'antécédents maternels, la nulliparité est apparue comme un facteur de risque significatif pour la MAP (55,7 %), corroborant des études antérieures qui lient la nulliparité à des risques accrus de RPM (rupture prématurée des membranes) et d'AP [25, 27, 31]. Cela suggère un effet protecteur des grossesses antérieures, possiblement dû à des adaptations physiologiques et immunologiques. Les femmes multigravides, en particulier celles ayant eu une ou deux grossesses précédentes, ont également montré une incidence plus élevée de MAP, un résultat cohérent avec Sehhati-Shafaii et al. [31]. De plus, un historique de conditions gynécologiques, notamment des avortements antérieurs, était associé à un risque accru de MAP, le risque augmentant avec le nombre de fausses couches précédentes, ce qui résonne avec les découvertes sur le risque accru d'AP après une évacuation utérine chirurgicale [30]. Obstétriquement, un utérus cicatriciel, observé chez 23 % des participantes, était significativement prévalent, reflétant les préoccupations liées à l'augmentation des taux de césariennes et des chirurgies utérines [32–34]. Les utérus cicatriciels sont liés à des issues de grossesse défavorables [32, 35], soulignant la nécessité de stratégies pour identifier les femmes à haut risque, telles que la mesure échographique de la longueur cervicale et l'évaluation du segment utérin inférieur [36], pour faciliter des interventions opportunes comme la progestérone ou le cerclage [15]. Un antécédent d'accouchement prématuré était également fortement associé à des séjours hospitaliers plus longs pour MAP et à une longueur cervicale plus courte à la sortie, renforçant son rôle de prédicteur majeur de récurrence [37, 38]. Les malformations utérines, identifiées chez 7 % de notre cohorte, contribuaient davantage au risque d'AP, en particulier les défauts de fusion majeurs [39–46].

Pendant la grossesse index, plusieurs complications ont été fréquemment rapportées, élucidant davantage la nature multifactorielle du travail prématuré. Le diabète, l'anémie ferriprive et l'hypertension étaient les plus prévalents, cohérents avec la littérature existante sur leur association avec l'AP [47–49]. Bien que la prévalence de l'hypertension de 11 % soit inférieure à celle de certaines études [50–52], son lien établi avec l'AP [51–57] et les effets néfastes synergiques potentiels lorsqu'elle coexiste avec le diabète soulignent la nécessité d'une surveillance attentive. Les grossesses monofoétales prédominaient (90,1 %) dans notre étude, comme attendu [58–62], mais le risque élevé inhérent d'AP dans les grossesses multiples dû à la surdistension utérine et à d'autres complications [6, 22, 31, 53, 62] renforce le besoin d'une gestion ciblée des gestations multiples. La présentation fœtale est également apparue comme un facteur pertinent, les présentations non céphaliques (siège et transverse) étant associées à des complications accrues par rapport à la présentation céphalique (74,6 %) [31, 58, 61, 63–65]. Les anomalies du liquide amniotique (liquide excessif dans 17,2 % et hydramnios/oligohydramnios dans 6,5 %) et les anomalies d'insertion placentaire, telles que le placenta prævia (antérieur 8,6 %, postérieur 1,3 %), ont également été observées comme facteurs contributifs au risque d'AP [22, 31, 53, 58–60, 62–64], soulignant l'importance d'une surveillance prénatale vigilante pour ces conditions.

Les évaluations biologiques ont révélé un lourd fardeau d'anémie ferriprive (93,9 %), de leucocytose (91,4 %) et de diabète (25,9 %) dans notre cohorte de femmes enceintes, corroborant fortement leurs rôles établis comme facteurs de risque pour l'AP [20, 28, 52, 54–57, 66–68]. La prévalence élevée de l'anémie, potentiellement le reflet de carences nutritionnelles régionales ou de disparités dans les soins prénatals, souligne le besoin critique d'une surveillance systématique de l'hémoglobine et d'interventions nutritionnelles [20, 66]. La leucocytose, indicative d'infections potentielles et d'inflammation systémique, nécessite des évaluations inflammatoires

complètes [28, 54, 57, 69–73], d'autant plus qu'une proportion significative de participantes atteintes de leucocytose avait des résultats négatifs aux prélèvements vaginaux (83,6 %), suggérant de possibles infections subcliniques [69]. La prévalence du diabète, plus élevée que dans certains rapports mais cohérente avec l'augmentation mondiale du diabète gestationnel (DG) [74], souligne la nécessité d'un dépistage et d'une gestion rigoureux du DG, car même des niveaux de glucose sub-diagnostiques peuvent élever le risque d'AP [53, 56, 57, 74–78]. Bien que les examens vaginaux aient été couramment pratiqués (57,8 %), leur impact direct sur la MAP n'a pas été examiné dans cette étude, bien que des recherches antérieures suggèrent une association potentielle entre l'examen cervical digital et l'accouchement prématuré [30]. La métrorragie, observée chez 12 % des participantes, s'aligne avec le saignement vaginal comme prédicteur de l'accouchement prématuré [21]. La mesure de la longueur cervicale (LC), évaluée par échographie transvaginale, a démontré un pouvoir prédictif modéré pour l'AP ($ASC=0,758$) [79, 80], soutenant son utilité comme outil de dépistage, en particulier dans les populations à haut risque, malgré des limitations de spécificité [81–83].

En termes de gestion de la MAP, notre étude a évalué les agents tocolytiques, révélant que la nifédipine et la nicardipine prolongeaient efficacement la grossesse et amélioraient la longueur cervicale à la sortie, bien qu'associées à des séjours hospitaliers prolongés [84, 85]. L'atosiban a montré une efficacité limitée pour améliorer la longueur cervicale ou réduire le séjour hospitalier [84, 86–88], bien que son profil de sécurité favorable [89, 90] puisse justifier son utilisation dans des sous-groupes de patientes spécifiques. L'utilisation de progestérone a également été évaluée, avec différentes formulations utilisées, reflétant les tendances actuelles de la prévention de l'AP [91–93], bien que l'utilisation relativement faible de progestérone vaginale (Utrogestan) soit notable compte tenu de ses bénéfices établis pour le col court [91, 92, 94]. Les tocolytiques oraux continus

post-hospitalisation étaient fréquemment utilisés (59,0 %), reflétant les débats en cours sur leur efficacité à long terme dans la prévention de l'AP [6, 59, 95–103]. La corticothérapie pour la maturation pulmonaire fœtale a été administrée à une forte proportion de patientes (82,8 %), conformément aux directives établies et à ses bénéfices reconnus dans la réduction de la morbidité et de la mortalité néonatales [9, 22, 95, 104, 105].

La prévalence élevée du faible poids de naissance (FPN) (26,39 %) observée dans notre étude souligne davantage les issues périnatales défavorables dans cette population. Ce taux de FPN est considérablement plus élevé que celui rapporté dans d'autres contextes, tels que l'Ouganda (6,3 %) et le Brésil (7,5 %) [106, 107], suggérant des disparités significatives dans les conditions socio-économiques et l'accès aux soins de santé. Ces résultats s'alignent sur le lien établi entre les facteurs socio-économiques, en particulier le faible revenu, et le risque accru de FPN [107], et soulignent la nécessité d'interventions ciblées pour améliorer la nutrition maternelle et l'accès aux soins prénatals à Constantine. De plus, les accouchements prématurés dans notre cohorte (26,41 %) étaient significativement plus fréquents que la moyenne mondiale [10], et l'âge gestationnel à la naissance a démontré une forte corrélation avec les scores d'Apgar à 5 minutes, les nouveau-nés prématurés présentant une plus grande variabilité et souvent des scores plus bas. Cela met en évidence la vulnérabilité des nourrissons prématurés et l'importance de prévenir l'accouchement prématuré pour améliorer les issues néonatales [108–110].

Limites de l'étude

Nonobstant les aperçus fournis, cette étude présente plusieurs limitations. La conception monocentrique et la concentration sur une région spécifique peuvent restreindre la généralisabilité de nos résultats. La collecte de données prospectives basée sur les dossiers cliniques pourrait introduire un biais de sélection et limiter

l'évaluation de certains facteurs socio-démographiques et environnementaux. De plus, l'étude n'a pas pleinement évalué l'impact potentiel de certaines pratiques cliniques, telles que les examens vaginaux, sur les issues de la MAP. Des facteurs de confusion non mesurés peuvent également avoir influencé les associations observées. Des recherches futures devraient employer des conceptions prospectives et multicentriques pour aborder ces questions et valider davantage ces résultats.

Globalement, l'interaction complexe des facteurs cliniques, socio-démographiques et biologiques identifiés dans notre étude souligne le besoin urgent d'outils diagnostiques spécifiques à la région et de stratégies de gestion adaptées. Aborder à la fois les risques cliniques immédiats et les défis socio-économiques sous-jacents est essentiel pour atténuer l'accouchement prématuré et la menace d'accouchement prématuré. La recherche future devrait prioriser le développement de marqueurs prédictifs sensibles et de protocoles de traitement innovants, ouvrant la voie à des interventions de santé publique ciblées qui peuvent améliorer efficacement les issues maternelles et néonatales dans les contextes à ressources limitées.

Conclusions

En conclusion, cette étude a rigoureusement examiné la nature multifacette de l'accouchement prématuré et de la menace d'accouchement prématuré au Centre Hospitalier Universitaire de Constantine, Algérie, révélant des taux de prévalence alarmants qui dépassent significativement les moyennes mondiales. Nos résultats soulignent que l'AP et la MAP dans ce contexte ne sont pas attribuables à des causes uniques mais découlent plutôt d'une interaction complexe de vulnérabilités socio-démographiques, de conditions maternelles préexistantes, de complications liées à la grossesse et de facteurs biologiques. Spécifiquement, le taux de chômage élevé, associé à des problèmes de santé maternelle prévalents tels que l'anémie, le diabète et les

troubles hypertensifs, ainsi que des facteurs de risque obstétricaux comme la nulliparité, les avortements antérieurs et les anomalies utérines, contribuent substantiellement au risque élevé observé.

Ces résultats ont des implications significatives pour la pratique clinique et la politique de santé publique à Constantine et dans des contextes similaires à ressources limitées. Il existe un besoin urgent d'une stratégie globale et multidimensionnelle pour relever ce défi de santé publique. Cette stratégie devrait prioriser : 1) Des **interventions socio-économiques** visant à réduire la pauvreté et à améliorer l'accès des femmes à l'éducation et aux ressources ; 2) Le **renforcement de l'infrastructure des soins de santé** pour améliorer l'accessibilité et la qualité des services de soins prénatals, y compris le dépistage systématique et la gestion des conditions de santé maternelle ; 3) La mise en œuvre de **programmes nutritionnels ciblés** pour traiter le lourd fardeau de l'anémie ferriprive et améliorer la nutrition maternelle ; 4) **L'optimisation des protocoles cliniques pour la gestion de la MAP**, avec un accent sur les approches thérapeutiques individualisées, l'utilisation judicieuse des tocolytiques et l'implémentation appropriée de la thérapie par progestérone et de l'administration de corticostéroïdes.

À l'avenir, les efforts de recherche devraient être dirigés vers : 1) **L'élucidation plus approfondie des facteurs de risque spécifiques à la région** pour l'accouchement prématuré à Constantine ; 2) **Le développement et la validation d'outils diagnostiques plus sensibles** pour identifier les femmes à haut risque d'accouchement prématuré, en se concentrant particulièrement sur les infections subcliniques et d'autres marqueurs biologiques ; 3) **La conduite d'études comparatives pour affiner les protocoles de gestion de la MAP** et déterminer les stratégies thérapeutiques les plus efficaces dans cette population; et 4) **L'évaluation des issues néonatales à long terme** associées à l'accouchement prématuré à Constantine pour

mieux comprendre l'impact complet de ce problème de santé publique.

Finalement, un effort collaboratif et soutenu impliquant les prestataires de soins de santé, les décideurs politiques, les leaders communautaires et les chercheurs est crucial pour traduire ces résultats en interventions concrètes. En abordant les facteurs de risque identifiés et en mettant en œuvre des stratégies basées sur les données probantes, nous pouvons tendre vers une réduction significative des taux d'accouchement prématuré et une amélioration tangible des issues de santé maternelle et néonatale à Constantine, et apporter des éclairages précieux applicables à des contextes similaires à l'échelle mondiale.

Références

(La liste des références est conservée telle quelle, seul le titre de section est traduit.)



Effets de la carence et de la supplémentation en fer sur le microbiote intestinal humain (Revue systématique)

Effects of iron deficiency and supplementation on the human gut microbiota (Systematic Review)

O. Ouahmed¹, S. Zammouchi, I.N. Kartoubi¹, O. Hadjoudj, A. Bouamra¹

¹ Institut National de Santé Publique, Algérie

Email, ouaznaouahmed@gmail.com

Résumé:

Le fer est un micronutriment essentiel pour la santé humaine et pour le développement bactérien. Cependant, l'impact de sa disponibilité dans l'intestin sur le microbiote reste peu compris. En effet, seul un faible pourcentage du fer alimentaire est absorbé dans le duodénum, laissant une quantité importante de fer non absorbé interagir avec le microbiote intestinal. Comprendre ces interactions peut offrir des perspectives sur l'impact du fer sur l'équilibre microbien, en particulier en cas de carence en fer ou de supplémentation.

Cette étude, fondée sur une revue systématique, explore l'interaction entre le fer et la composition du microbiote intestinal à travers l'analyse d'articles portant sur des régimes alimentaires déficients ou enrichis en fer, en mettant l'accent sur les modifications de la diversité microbienne et les effets sur la santé intestinale de l'hôte. Les résultats montrent que la carence en fer est associée à une diminution des populations de bactéries bénéfiques telles que *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*, favorisant ainsi un état de dysbiose et la prolifération d'espèces opportunistes. À l'inverse, la supplémentation en fer, notamment par voie orale, entraîne une augmentation de bactéries pathogènes telles que *Escherichia coli*, accompagnée d'un stress oxydatif accru et d'une inflammation intestinale.

Ces observations mettent en évidence l'équilibre délicat entre la disponibilité du fer et la composition du microbiote. Le fer, en tant que facteur limitant de la croissance bactérienne, peut induire des modifications involontaires du microbiote, avec des répercussions sur la santé de l'hôte. Cette revue met en évidence le double impact du fer sur le microbiote et la santé intestinale, et souligne l'importance d'optimiser l'apport en fer pour soutenir un microbiote intestinal équilibré.

Mots clés: Microbiote intestinal, Carence en fer, Supplémentation en fer, Anémie, Santé intestinale

Abstract:

Iron is an essential micronutrient for human health and bacterial development. However, the impact of its availability in the intestine on the gut microbiota remains poorly understood. Indeed, only a small percentage of dietary iron is absorbed in the duodenum, leaving a significant amount of unabsorbed iron to interact with the gut microbiota. Understanding these interactions could offer valuable insights into the role of iron in microbial balance, particularly in cases of iron deficiency or supplementation.

This study, based on a systematic review, explores the interaction between iron and the composition of the gut microbiota by analyzing articles focusing on iron-deficient and iron-enriched diets, with an emphasis on changes in microbial diversity and effects on host gut health.

The results show that iron deficiency is associated with a reduction in beneficial bacterial populations such as *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, thereby promoting dysbiosis and the proliferation of opportunistic species. Conversely, iron supplementation, particularly via oral administration, leads to an increase in pathogenic bacteria such as *Escherichia coli*, along with heightened oxidative stress and intestinal inflammation.

These findings highlight the delicate balance between iron availability and the composition of the gut microbiota. As a growth-limiting factor for bacteria, iron can induce unintended shifts in microbial communities, with significant repercussions on host health. This review underscores the dual impact of iron on both the gut microbiota and intestinal health, emphasizing the importance of optimizing iron intake to support a balanced gut ecosystem.

Keywords: Gut microbiota; Iron deficiency; Iron supplementation; Anemia; Gut health

Introduction

Le microbiote intestinal joue un rôle essentiel dans la santé humaine, en participant à la digestion, à la synthèse de vitamines, à la modulation immunitaire et à l'axe intestin-cerveau (1–3). Son déséquilibre, ou dysbiose, est impliqué dans diverses pathologies chroniques telles que l'obésité, le diabète ou les maladies inflammatoires (2,4).

Le fer, micronutriment indispensable au transport de l'oxygène et à de nombreuses réactions enzymatiques (6–8), est également un facteur clé pour le microbiote. La carence en fer, qui est considérée comme le trouble nutritionnel le plus répandu selon l'OMS touchant 29 % des femmes non enceintes, 38 % des femmes enceintes et 43 % des enfants dans le monde en 2013 (8), peut avoir des conséquences graves sur la santé, en particulier chez les groupes vulnérables (8,9). Par ailleurs, le statut en fer influence la composition du microbiote, des études récentes suggèrent que la carence en fer pourrait altérer la composition et la fonction du microbiote intestinal, de même, la supplémentation en fer, bien qu'essentielle pour remédier à la carence, n'est pas sans impact sur la flore intestinale, des études ont révélé que l'augmentation de la concentration en fer dans l'intestin peut provoquer des déséquilibres microbiens et des troubles gastro-intestinaux en favorisant la prolifération de bactéries pathogènes au détriment des bactéries bénéfiques (10,11).

Cependant, les études sur ce sujet restent hétérogènes et parfois contradictoires, en raison des différences méthodologiques et des populations étudiées.

Cette revue systématique vise à explorer l'impact de la carence et de la supplémentation en fer sur le microbiote intestinal humain, en analysant des études menées chez les nourrissons, les enfants et les femmes. Les objectifs secondaires incluent l'évaluation du risque d'inflammation intestinale liée à la supplémentation et l'analyse des effets selon la forme et la dose de fer administré.

2. Matériel et Méthode

2.1. Conception de l'étude :

Cette étude constitue une revue de littérature systématique, visant à explorer l'effet de la carence et de la supplémentation en fer sur le microbiote intestinal chez les nourrissons, les jeunes enfants, ainsi que chez les femmes en âge de procréation et d'âge moyen. Elle vise à analyser les modifications du microbiote en réponse aux variations des apports en fer.

Les données ont été collectées à partir d'articles de recherche publiés, menées dans différents contextes géographiques et socio-économiques.

2.2. La population Cible :

Les études incluses concernent deux grandes catégories :

- Les nourrissons et les jeunes enfants : groupe particulièrement vulnérable aux carences nutritionnelles qui peuvent affecter leur croissance et leur immunité.
- Les femmes : incluant les femmes en âge de procréer (18-49 ans) et celles d'âge moyen (40-60 ans), chez qui les besoins en fer varient selon les cycles menstruels, la grossesse, l'allaitement ou la ménopause.

Ces deux populations ont été ciblées pour leur vulnérabilité particulière aux carences en fer et leur susceptibilité à des déséquilibres du microbiote associés à la nutrition.

2.3. Les critères d'inclusion et de non-inclusion:

• Critères d'Inclusion :

- Études cliniques (observationnelles ou interventionnelles) menées sur des humains.
- Travaux portant sur la carence et/ou la supplémentation en fer dans les groupes ciblés.
- Études dont les articles ont été publiés entre 2014 et 2024.
- Publications disponibles en texte intégral, en français ou en anglais.
- Études publiées dans des revues à comité de lecture.

• Critères de non-inclusion :

- Études réalisées *in vitro*, ou utilisant des cultures cellulaires.
- Études dont les articles sont sans accès au texte intégral

- Les études théoriques ou éditoriaux non basés sur des données expérimentales

2.4.Stratégie de recherche documentaire et collecte de donnée :

• Sources de données :

La recherche de littérature a été effectuée sur des bases de données scientifiques reconnues. Trois bases de données ont été sélectionnées : Pub Med, Google Scholar et Science Direct. Différents filtres de recherche avancée ont été appliqués afin de cibler au maximum la recherche.

Les requêtes ont été formulées autour des thématiques « fer » et « microbiote intestinal », combinées avec des opérateurs booléens (AND, OR):

- “Iron deficiency AND gut microbiome”
- “Iron supplementation AND microbiota”
- “Anemia AND gut microbiota”
- “Fer AND microbiote intestinal”
- “Infants OR children AND iron AND microbiome”
- “Women AND iron deficiency AND gut health”

• Sélection des articles :

La sélection s’est déroulée en plusieurs étapes :

1. Recherche initiale sur les bases de données en utilisant les mots clés.
2. Filtrage préliminaire par lecture des titres et résumés pour une présélection des articles
3. Validation finale suite à une lecture complète des articles retenus pour vérifier leur pertinence
4. Élimination des doublons et des articles non conformes aux critères d’inclusion et aux critères de non-inclusion.

Les études retenues ont été synthétisées pour en extraire les résultats pertinents.

• Extraction des Données :

Pour chaque article inclus, les informations suivantes ont été relevées :

- Type de population étudiée (âge, état physiologique, état nutritionnel)
- Nature de l’intervention (carence ou supplémentation en fer)
- Durée du suivi (court ou long terme)

- Effets sur le microbiote intestinal (ex. diversité microbienne, présence de pathogènes, inflammation intestinale)
- Manifestations cliniques (diarrhées, troubles digestifs, effets secondaires).

Ces informations ont été regroupées dans un tableau de synthèse (tableau 1) afin de permettre une comparaison claire et structurée des résultats.

3. Résultats

3.1. Articles collectés :

Dans cette revue systématique, nous avons analysé 11 articles publiés entre 2015 et 2024, comportant cinq essais cliniques randomisés, quatre études transversales, une étude cohorte longitudinale et une étude cohorte rétrospective. Cinq des études traitent l’impact de la carence en fer sur le microbiote intestinal, les six autres traitent l’effet de la supplémentation en fer et des poudres de micronutriments enrichies en fer sur le microbiote intestinal. Les populations concernées par les études sont les nourrissons, les enfants en bas âge et les femmes (Tableau 1). Dans les études qui portent sur les nourrissons et les enfants en bas âge, la population est mixte (M/F).

Les études incluses se sont déroulées dans les pays suivants : Pérou, Lituanie, Cambodge, Kenya, Bangladesh, Corée du Sud et Canada.

3.2.Description générale des résultats :

Les études analysées couvrent un large éventail de populations et de méthodologies, illustrant les effets variés de la carence en fer et de la supplémentation en fer sur le microbiote intestinal.

Le tableau 2 résume les principaux résultats des articles collectés.

3.3.Comparaison des effets de la carence et de la supplémentation en fer :

3.3.1. Impact de la carence en fer :

Les études qui ont traité l’impact de la carence en fer sur le microbiote intestinal, ont toutes démontré que la carence en fer et surtout l’anémie peut perturber la composition du microbiote

intestinal et entraîner une dysbiose. Ces perturbations sont liées à une réduction du nombre de bactéries commensales bénéfiques et une augmentation des bactéries potentiellement pathogènes.

a. Chez les nourrissons et enfants en bas âge:

Dans l'étude de Pacheco-Aranibar et al. 2024 (11) durant laquelle trois groupes d'enfants péruviens de moins de 10 ans (un groupe anémique, un groupe récupéré de l'anémie et un groupe témoin) ont été comparés, il a été observé que les enfants anémiques présentaient une abondance plus élevée d'*Erysipelatoclostridium* qui est considéré comme pathogène. De même, dans l'étude de Mulviciencia et al. 2018 (12), l'anémie était associée à une diminution des bactéries bénéfiques comme le *Bifidobacterium*, à une augmentation des *Enterobacteriaceae* et *Veillonellaceae* et à la présence de *Clostridium*. Ceci s'est traduit par un ratio *Bifidobacteriaceae* / *Enterobacteriaceae* réduit.

Les études de Pontual et al. 2023 (13) et Mcclorry et al. 2018 (14), qui ont analysé le microbiote intestinal des nourrissons du Pérou, s'alignent avec les deux précédentes, et concluent à la présence d'un déséquilibre dans le microbiote intestinal des nourrissons anémiques, comparés aux nourrissons ne présentant pas d'anémie. Dans les deux études, l'anémie s'est traduite par une diminution de bactéries bénéfiques ex. *Ruminococcaceae*, *Butiricococcaceae* et *Roseburia*) et une augmentation de genres potentiellement pathogènes, notamment *Clostridium*.

Ces observations confirment que la carence en fer peut induire une dysbiose (déséquilibre du microbiote) en augmentant les bactéries

Tableau 1: Caractéristiques des populations étudiées, date et pays de réalisation des études incluses dans notre revue systématique

Titre de l'article	Auteurs	Date	Pays	Type d'étude	Objectif de l'étude
Intestinal microbiota dataset revealed by high-throughput sequencing of 16S rRNA in children with anemia in southern Peru (11).	Pacheco-Aranibar et al.	2024	Pérou	Etude transversale	Identifier le lien entre le microbiote intestinal et l'anémie
Iron deficiency anemia related gut microbiota dysbiosis in infants and young children/ a pilot study (12).	Mulevicienne et al.	2018	Lituanie	Etude transversale	Fournir des informations sur l'altération de l'écosystème microbien intestinal au cours de la petite enfance
Iron-deficiency anemia is associated with loss of gut microbial diversity in 6- and 12-month-old infants (13).	Pontual et al.	2023	Pérou	Etude transversale	Etude de la corrélation entre l'anémie ferriprive et le microbiote intestinal des nourrissons
Anemia in infancy is associated with alterations in systemic metabolism and microbial structure and function in a sex-specific manner: an observational study (14).	McClorry et al.	2018	Pérou	Etude transversale	Comprendre comment l'anémie et l'anémie ferriprive en début de vie sont associées au métabolisme systémique ainsi qu'à la structure et à la fonction de la communauté microbienne intestinale chez les nourrissons de sexe masculin et féminin.
The Effects of Iron Deficiency on the Gut Microbiota in Women of Childbearing Age (15).	Seo et al.	2023	Corée du sud	Etude cohorte longitudinale	Analyser le microbiote fécal de femmes en âge de procréer souffrant d'anémie ferriprive avant et après supplémentation en fer.
The Effect of Oral Iron Supplementation on Gut Microbial Composition: a Secondary Analysis of a Double-Blind, Randomized Controlled Trial among Cambodian Women of Reproductive Age (16).	Finlayson trick et al.	2023	Cambridge	Essai clinique randomisé	Examiner les changements dans le microbiote intestinal des femmes en âge de procréation après 12 semaines de supplémentation quotidienne en fer.
Iron in Micronutrient Powder Promotes an Unfavorable Gut Microbiota in Kenyan Infants (17).	Tang et al.	2017	Kenya	Essai clinique randomisé	Evaluer l'effet de l'enrichissement en fer sous forme de poudre de micronutriments sur le microbiote intestinal et l'état inflammatoire des nourrissons kenyans.
Effects of iron supplements and iron containing micronutrient powders on the gut microbiome in Bangladeshi infants: a randomized controlled trial (18).	Baldi et al.	2024	Bangladesh	Essai clinique randomisé	Evaluer l'innocuité du fer et des MNP en fonction de leurs effets sur la diversité, la composition et la fonction du microbiome intestinal chez les enfants des zones rurales du Bangladesh.
Dose-Responsive Effects of Iron Supplementation on the Gut Microbiota in Middle-Aged Women (19).	Shearer et al.	2024	Canada (Calgary)	Etude cohorte rétrospective	Examiner rétrospectivement l'association entre la supplémentation en fer et le microbiote intestinal chez les femmes d'âge moyen.
Iron fortification adversely affects the gut microbiome, increases pathogen abundance and induces intestinal inflammation in Kenyan infants (20).	Jaeggi et al.	2015	Kenya	Essai clinique randomisé	Etudier l'effet d'un enrichissement en fer, à forte et à faible dose, sur le microbiote intestinal du nourrisson et le risque d'inflammation intestinal.
Effect of low-iron micronutrient powder (MNP) on the composition of gut microbiota of Bangladeshi children in a high-iron groundwater setting: a randomized controlled trial (21).	Rahman et al.	2021	Bangladesh	Etude clinique randomisé	Examiner l'effet d'une MNP avec une faible dose en fer par rapport à une MNP standard sur le microbiote intestinal chez les enfants bangladais exposés à une forte concentration en fer provenant des eaux souterraines potables.

Tableau 2: Résumés des résultats des études incluses dans la revue systématique

Etude	Type d'étude	Population d'étude	Méthodologie/ Intervention	Résultats	Conclusion
Pacheco-Aranibar et al., 2024 (32).	Etude transversale	Enfants de moins de 10 ans	Comparaison de 3 groupes d'enfants: enfants anémiques (Hb<11g/dL) , enfants non anémiques et enfants récupérés de l'anémie (Hb>10g/dL) Échantillons de selles analysés par séquençage 16S rRNA à haut débit (région V3-V4).	- <i>Faecalibacterium</i> et <i>Bifidobacterium</i> sont présents dans les 3 groupes mais à des abondances variables. -Abondance accrue de <i>Erysipelatoclostridium</i> chez les enfants anémiques. - <i>Eubacterium rectale</i> prédominant chez les enfants témoins. - Augmentation de <i>Prevotella melaninogenica</i> chez les enfants récupérés de l'anémie.	La carence en fer peut perturber la composition du microbiote intestinal, en réduisant le nombre de bactéries bénéfiques (ex. <i>Eubacterium</i> et <i>Bifidobacterium</i>) et en favorisant la prolifération de bactéries potentiellement pathogènes (ex. <i>Erysipelatoclostridium</i>). La récupération du statut en fer entraîne une évolution du microbiote intestinal, ce qui montre que le microbiote reste adaptable mais réagit aux conditions nutritionnelles.
Pontual et al; 2023 (34).	Etude transversale	Nourrissons de 6 et 12 mois.	Comparaison de deux groupes d'enfants: un groupe avec anémie ferriprive et un groupe de référence sans anémie ferriprive. Analyse des deux groupes selon l'âge (6 mois et 12 mois) et selon le sexe. Analyse des échantillons de selles par Séquençage 16S rRNA (région V4).	- La diversité microbienne était plus élevée chez les nourrissons de 12 mois comparés à ceux de 6 mois. - Les nourrissons de 6 mois présentait plus de bactéries bénéfiques que ceux 12 mois : diminution de <i>Ruminococcaceae</i> et de <i>Butyricicocaceae</i> . - La diversité microbienne était plus faible chez les nourrissons atteints d'anémie comparés au groupe de référence. - chez les enfants de 12 mois, l'anémie ferriprive était associée à une perte de bactéries bénéfiques et à une augmentation de <i>Clostridium difficile</i> .	L'anémie ferriprive peut influencer négativement la diversité microbienne, notamment chez les nourrissons les plus âgés, elle est associée à une diminution des genres microbiens bénéfiques du microbiote et à une prolifération des agents pathogènes. Il existe un effet différentiel de l'âge et de l'anémie. L'anémie pourrait entraîner des répercussions sur le développement immunitaire, cognitif et nutritionnel des enfants, à long terme.
Mulviciencia et al. 2018 (33).	Etude pilote	Enfants en bas âge (6-34 mois)	Comparaison de deux groupes d'enfants: enfants anémiques (Hb<110g/L) et enfants en bonne santé (témoins) Analyse des échantillons de selles par Séquençage 16S rRNA (région V3-V4).	Chez les patients souffrant d'anémie ferriprive (par rapport aux non anémiques): - Augmentation de <i>Enterobacteriaceae</i> et <i>Veillonellaceae</i> . - Diminution de <i>Coriobacteriaceae</i> . - Diminution de <i>Bifidobacterium</i> . - Présence de <i>Clostridium</i> . - Diminution du ratio <i>Bifidobacteriaceae/Enterobacteriaceae</i> .	La carence en fer entraîne une dysbiose microbienne, favorisant la présence de bactéries pathogènes au dépend des bactéries bénéfiques, ce qui pourrait influencer le développement du microbiote et la santé des enfants à long terme.
McClorry et al. 2018 (35).	Etude transversale	Nourrissons de 12-13 mois.	Comparaison de deux groupes de nourrissons : nourrisson souffrant d'anémie ferriprive et nourrissons non anémique.	- Diminution de l'abondance relative des bactéries productrices de butyrate dans le groupe souffrant d'anémie (ex. <i>Butyricicoccus</i> , <i>Roseburia</i>)	L'anémie réduit l'abondance des bactéries bénéfiques et productrices du butyrate.

			Comparaison des deux groupes selon le sexe. Analyse des échantillons de selles par Séquençage 16S rRNA (région V4).	- Le microbiote masculin est plus affecté par l'anémie ferriprive que le microbiote féminin (les bactéries butyrogènes sont plus abondantes chez les nourrissons anémiques de sexe masculin.	L'anémie affecte différemment le microbiote selon le sexe, soulignant un impact sexospécifique. La diminution du butyrate peut altérer négativement l'axe intestin-cerveau chez les nourrissons anémiques de sexe masculin.
Seo et al. 2023 (36).	Etude cohorte	Femmes en âge de procréer (20 à 50 ans)	Comparaison du microbiote intestinal de deux groupes de femmes : un groupe de femmes saines et un groupe avec anémie ferriprive, avant et après un traitement de 3 à 6 mois de l'anémie ferriprive par un traitement IV (1000-1500 mg de saccharose ferrique administré par dose de 200mg) ou un traitement par voie orale (1 cp de 80 mg 2X/j). Analyse du microbiote intestinal par séquençage 16S rRNA (région V4).	- Diminution significative du genre <i>Faecalibacterium</i> , qui est considéré comme caractéristique, chez les patientes atteintes d'anémie ferriprive comparé aux femmes saines. Ce genre s'est rétabli après traitement de supplémentation en fer. - Augmentation du genre <i>Veillonella</i> chez les patientes traitées par rapport aux saines. - Diminution des classes <i>Betaproteobacteria</i> et <i>Erysipelotrichi</i> chez les patientes anémiques avec rétablissement après traitement. - La variation observée dans la diversité des communautés microbiennes avant et après la supplémentation n'était pas significative.	L'anémie ferriprive entraîne une différence significative dans les caractéristiques de la communauté bactérienne par rapport aux sujets normaux. La dysbiose intestinale pendant l'état de la maladie a été restaurée à mesure que l'anémie s'améliorait.
Finlayson trick et al. 2023 (37).	Essai contrôlé randomisé en double aveugle	Femmes en âge de procréer (18-45 ans)	Suivi de trois groupes de femmes recevant pendant 12 semaines des suppléments de fer différents : sulfate de fer, bisglycinate de fer et un placebo (cellulose microcristalline). Analyse du microbiote par séquençage de l'ARN 16S (région V6- V8). Détection des gènes de virulence par qPCR ciblée.	La supplémentation en fer n'a pas significativement modifié la diversité microbienne globale. - Fer bisglycinate : Augmentation de l'abondance relative des <i>Enterobacteriaceae</i> , avec une tendance à l'augmentation d' <i>Escherichia-Shigella</i> . - Fer sulfate : Augmentation du gène de virulence bfpA d' <i>Escherichia coli</i> enteropathogène (EPEC) détectée par qPCR.	Bien que la supplémentation en fer soit essentielle pour lutter contre l'anémie, elle peut avoir des effets secondaires sur le microbiote intestinal favorisant la prolifération des germes pathogènes. Ces effets doivent être pris en compte pour éviter des complications indésirables.
Tang et al. 2017(38).	Essai contrôlé randomisé en double aveugle.	Nourrissons de 6 mois, légèrement ou non anémiques.	Suivi pendant 3 mois de trois groupes de nourrissons: un groupe recevant une poudre de micronutriments MNP contenant du fer MNP+Fe, un groupe recevant une MNP ne contenant pas du fer (MNP-Fe), et un groupe contrôle recevant un placebo (sans micronutriment et sans fer). Analyse du microbiote avant (à l'âge de 6 mois) et après l'intervention (à	- Avant intervention, les genres abondants sont : <i>Clostridium</i> , <i>Escherichia/Shigella</i> et <i>Bifidobacterium</i> . - Après intervention : Diminution de <i>Escherichia/Shigella</i> dans le groupe contrôle et le groupe MNP-Fe, mais pas dans le groupe MNP+Fe. Réduction de <i>Bifidobacterium</i> dans le groupe MNP+Fe et le groupe contrôle mais pas dans le groupe MNP-Fe. La non-diminution dans le groupe MNP-Fe suggère l'effet bénéfique de la	La supplémentation en fer peut avoir un effet négatif sur le microbiote intestinal en limitant la prolifération de bactéries bénéfiques et en favorisant le maintien de bactéries potentiellement pathogènes. Elle pourrait donc ne pas être appropriée dans certains contextes de santé publique. La supplémentation en fer n'a pas favorisé la croissance d' <i>Escherichia/Shigella</i> mais à empêcher sa diminution au fil du temps

			l'âge de 9 mois) par séquençage de l'ARN 16S (région V4). Analyse de la calprotectine fécale	supplémentation MNP sans fer sur l'atténuation du déclin naturel de <i>Bifidobacterium</i> . Augmentation du genre <i>Clostridium</i> uniquement dans le groupe MNP-Fe. Aucune différence significative n'a été observée pour la plupart des marqueurs d'inflammation, sauf une réduction d'IL-8 dans le groupe placebo.	
Baldi et al. 2024 (39).	Essai contrôlé randomisé	Nourrissons âgés de 8 mois.	Suivi pendant 12 mois de trois groupes de nourrissons: - un groupe traité avec du sulfate ferreux (12,5 mg) + un placebo de MNP (n=308) - un groupe traité avec MNP contenant du fumarate ferreux + placebo Fer - un groupe Double Placebo. Analyse des échantillons de selles par : - séquençage de l'ARN 16S (région V4) - séquençage métagénomique Shotgun.	- Les genres détectés au départ : <i>Bacteroides</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Esc/ Shigella</i> , <i>Prevotella</i> et <i>Streptococcus</i> . - Pas d'effets secondaires gastro-intestinaux observés chez les groupes Fer + et MNP + comparés au groupe double placebos. Chez les enfants carencés, les interventions en fer n'ont pas eu d'impact différentiel sur le microbiote intestinal. Chez les enfants non carencés : - Diminution de <i>Lactobacillus</i> et <i>Prevotella</i> et augmentation de <i>Clostridium</i> dans le groupe MNP+ - Diminution du <i>Bifidobacterium</i> , et augmentation de <i>Enterococcus faecalis</i> dans le groupe ayant reçu du fer.	L'administration de fer ou de MNP peut modifier l'équilibre du microbiote intestinal, surtout chez les enfants sans carence en fer initiale. Cela souligne l'importance de cibler les interventions de fer de manière plus précise. L'administration du fer chez les nourrissons avec réplétion en fer réduit l'abondance des commensaux (ex. <i>Bifidobacterium</i> et <i>Lactobacillus</i>) et augmentent certaines espèces potentiellement pathogènes (<i>Clostridium</i>). Le fer est mieux déployé pour le traitement de la carence en fer ou l'anémie ferriprive que pour une utilisation universelle. Cependant un programme de traitement nécessiterait des tests de carences en fer avant la fourniture du fer.
Shearer et al. 2024 (40).	Essai contrôlé randomisé rétrospectif.	Femmes d'âge moyen (40-60 ans)	Comparaison de trois groupes de femmes : un groupe recevant de faibles doses de fer (6-10 mg/j), un groupe recevant une forte dose en fer (>100 mg/j), et un groupe ne prenant aucune supplémentation en fer. -Analyse des échantillons de selles par Séquençage de l'ARNr 16S.	Les fortes doses de fer ont provoqué : -Augmentation des bactéries pathogènes <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>Escherichia/ shigella</i>) -Réduction de <i>Akkermansia</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Ruminococcus</i> et <i>Butyrivococcus</i>	- Les doses élevées de fer perturbent le microbiote, provoquant une diminution de certaines souches bactériennes bénéfiques associées à la santé intestinale, et une augmentation de l'abondance des souches pathogènes, associées à des réactions inflammatoires. - L'effet du fer sur le microbiote intestinal est dose-dépendant.
Jaeggi et al. 2015 (41).	Essai contrôlé randomisé en double aveugle	Nourrissons de 6 mois	Suivi pendant 4 mois de deux groupes de nourrissons : Dans le premier, les nourrissons ont reçu une poudre de micronutriments (MNP) contenant 2,5 mg de fer sous forme de NaFeEDTA ou le MNP sans fer.	Les MNP+Fe ont augmenté les entérobactéries, en particulier <i>Escherichia/Shigella</i> , le rapport Entérobactéries/Bifidobactéries et <i>Clostridium</i> . Diminution de <i>Roseburia</i> et <i>Eubacterium</i> rectale dans les groupes MNP+Fe. Augmentation significative des <i>E. coli</i> entéropathogènes suite à l'enrichissement en fer	Le fer dans les MNP favorise la croissance de plusieurs sous-groupes potentiellement pathogènes. Dans le même temps, le fer diminue l'abondance des bifidobactéries, déplaçant l'équilibre microbien intestinal des souches « barrières » bénéfiques vers un profil potentiellement plus pathogène. Cela

			Dans le second, ils ont reçu un MNP contenant 12,5 mg de fumarate ferreux ou le MNP sans fer. Analyse des échantillons de selles par séquençage de l'ARNr 16 s	chez les nourrissons présentant une carence en fer. Au point final, l'inflammation intestinale évaluée par la calprotectine fécale était significativement élevée chez les nourrissons supplémentés en fer à une dose de 12.5 mg par rapport à ceux qui n'ont pas reçu de fer. Chez ceux supplémentés avec 2,5 mg de fer, la calprotectine n'était pas significativement élevée. - la calprotectine était élevée chez les nourrissons qui ne souffraient pas de carence en fer, mais pas chez les carencés.	s'accompagne d'une augmentation de l'inflammation intestinale.
Rahman et al. 2021 (42).	Essai contrôlé randomisée	Enfant bangladais de 2 à 5 ans, exposés à une forte concentration de fer provenant des eaux souterraines potables.	Suivi de deux groupes d'enfants pendant 2 mois: - un groupe recevant une MNP à faible dose en fer 5 mg/j - un groupe recevant une MNP à forte dose en fer (12,5 mg/j). Analyse des échantillons de selles par séquençage de l'ARN 16S (région V3-V4).	Au départ, le microbiote intestinal était composé de <i>Bifidobacteriaceae</i>, <i>Prevotellaceae</i>, <i>Lactobacillaceae</i>, <i>Clostridiaceae</i> et <i>Enterobacteriaceae</i>. Il n'y a pas eu d'effet significatif global du traitement aux MNP à faible teneur en fer sur la composition du microbiote intestinal par rapport aux MNP standard. Cependant, dans une sous-population avec un microbiote intestinal relativement adulte, une abondance relative apparemment plus élevée d'entérobactéries potentiellement pathogènes a été observée chez les enfants qui ont reçu le MNP standard.	Chez les enfants bangladais buvant de l'eau souterraine riche en fer, une supplémentation en MNP à faible teneur en fer n'a pas eu d'impact significatif sur leur profil/composition du microbiote intestinal par rapport au MNP standard, sauf dans le cas d'un microbiote relativement adulte.

pathogènes et en réduisant les bactéries bénéfiques, surtout productrices de butyrate ce qui peut altérer négativement le développement cognitif et immunitaire.

Certaines études soulignent que l'âge et le sexe influencent l'impact de la carence en fer sur le microbiote.

En plus d'étudier la diversité microbienne liée à l'anémie, Pontual et al. 2023 (13) ont cherché à étudier l'effet différentiel de l'âge sur cette diversité. Ils ont constaté que, chez l'ensemble des nourrissons, sans prendre en considération le fait qu'ils soient anémiques ou non, la diversité microbienne était plus élevée chez les nourrissons âgés de 12 mois comparés aux nourrissons de 6 mois, et que ces derniers présentaient plus de bactéries bénéfiques que ceux de 12 mois. En comparant le groupe anémique au groupe sain, la diversité microbienne était plus réduite chez les nourrissons anémiques.

Après avoir filtré les données par âge (6 mois et 12 mois) au sein du groupe anémique, Pontual et al. 2023 (13) ont remarqué que les nourrissons les plus âgés, c'est-à-dire de 12 mois étaient plus touchés par la dysbiose, ils présentaient une perte de bactéries bénéfiques et une augmentation de *Clostridium difficile*.

Mcclorry et al. 2018 (14) ont, quant à eux, souligné un impact sexospécifique de l'anémie. Ils ont remarqué que le microbiote masculin était plus sensible à l'anémie ferriprive que le microbiote féminin et ils ont expliqué ceci par l'abondance des bactéries butyrogènes bénéfiques chez les nourrissons de sexe masculin, qui se voyaient réduites dans le cas d'anémie, et à la variabilité des composés du métabolisme fécal entre les deux sexes. La présence de putricine et de 4-hydroxyphényllactate chez les nourrissons de sexe masculin les rends plus sensibles à l'invasion des pathogènes.

Ces résultats suggèrent un impact différentiel de l'anémie selon l'âge et le sexe, avec des implications possibles pour la santé intestinale et globale.

b. Chez les femmes :

Chez les femmes, l'étude de Seo et al. 2023 (15) a démontré que l'anémie ferriprive a provoqué une diminution significative dans les genres *Faecalibacterium*, qui est considéré comme caractéristique, et qui est aussi bénéfique pour la santé intestinale. Ce genre s'est rétabli après traitement de supplémentation en fer de 3 à 6 mois.

L'anémie était également associée à une diminution du genre *Betaproteobacteria*, et de la famille *Erysipelotrichaceae* dont l'augmentation après traitement est considérée comme un marqueur de récupération de l'anémie ferriprive. La récupération de l'anémie ferriprive après traitement a également été observée chez les enfants dans l'étude Pacheco-Aranibar et al. 2024 (11), suggérant que le microbiote reste adaptable aux conditions nutritionnelles.

3.3.2. Impact de la supplémentation en fer :

La supplémentation et l'enrichissement en fer ont des effets variables sur la composition bactérienne intestinale humaine.

a. Chez les nourrissons et les enfants :

Tang et al. 2017 (17) ont comparés trois groupes de nourrissons kényans ne souffrant pas de carence en fer ou souffrant d'une légère carence, recevant soit une poudre de micronutriments (MNP) contenant du fer, soit une poudre de micronutriment ne contenant pas de fer ou un placebo. Ils ont remarqué qu'après trois mois de traitement, une réduction de *Bifidobacterium*, d'*Escherichia/Shigella* dans le groupe contrôle et le groupe recevant de la poudre de micronutriments contenant du fer, sans le groupe recevant une poudre sans fer.

Ils ont également observé une augmentation de *Clostridium* dans le groupe de nourrissons recevant de la MNP sans fer seulement.

Dans les trois groupes, les *Bacteroidetes* ont augmenté au fil du temps, parallèlement à l'alimentation complémentaire et à la diversification alimentaire, mais cette augmentation était plus importante dans le groupe

contrôle. Ces auteurs ont suggéré que la diminution du *Bifidobacterium* dans le groupe contrôle et le groupe MNP sans fer était liée à l'effet bénéfique de la supplémentation en micronutriments sans fer sur le microbiote intestinal. En effet, la réduction du *Bifidobacterium* dans le groupe contrôle était attendu étant donné que celui-ci est associé à l'allaitement et que l'allaitement se voit remplacé par une alimentation diversifiée à force que le nourrisson grandisse et que ses besoins nutritionnels augmentent. La supplémentation en micronutriment sans fer a donc atténué le déclin naturel du *Bifidobacterium* chez les nourrissons.

Jaeggi et al. 2015 (20), quant à eux, ont étudié l'effet de la supplémentation en fer par une poudre de micronutriments (MNP) chez des nourrissons, carencés ou non, de la même population. Ils se sont intéressés à deux concentrations en fer, une faible de 2,5 mg/j et une forte à 12,5 mg/j, qu'ils ont comparé à des placebos. Avec les deux concentrations en fer (MNP+Fe), un déséquilibre du microbiote intestinale a été observé, caractérisé par diminution des espèces *Roseburia* et *Eubacterium* rectale considérées comme bactéries bénéfiques pour la santé intestinale, une augmentation des entérobactéries, en particulier *Escherichia/Shigella*, de *Clostridium*, ainsi que du rapport Entérobactéries/Bifidobactéries.

L'analyse du microbiote intestinal des nourrissons carencés en fer par rapport à ceux ne souffrant pas de carence a révélé une augmentation des *E. coli* entéropathogènes suite à l'enrichissement en fer, qui n'était significative que chez les nourrissons présentant une carence en fer.

De plus, une concentration élevée de calprotectine fécale qui est considérée comme un biomarqueur de l'inflammation intestinale et des lésions du tube digestif, a été signalé chez les nourrissons supplémentés avec une dose de 12.5 mg de fer sans souffrir d'une carence.

Baldi et al. 2024 (18) ont analysé l'évolution du microbiote intestinal de nourrissons carencés ou non en fer du Bangladesh, en utilisant aussi une poudre de micronutriments, contenant ou non du fer et un placebo.

Ils ont remarqué eux aussi que la supplémentation en fer n'avait pas d'impact chez les nourrissons carencés, alors que chez les nourrissons non carencés, elle a induit une réduction de l'abondance des commensaux bénéfiques tels que *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* et une augmentation de certaines espèces pathogènes comme *Clostridium*. Quant aux effets secondaires gastro-intestinaux, ils n'ont été observés dans aucun des groupes.

Ces études réalisées en Asie et en Afrique montrent que l'impact de la supplémentation en fer sur le microbiote peut varier selon le statut nutritionnel initial et suggèrent une approche plus ciblée pour optimiser les interventions de santé publique.

b. Chez les femmes :

Les interventions par supplémentation en fer peuvent influencer la composition du microbiote de manière complexe, les études de Finlayson Trich et al. 2023 (16) et al., Shearer et al. 2024 (19) et de Seo et al. 2023 (15) se sont intéressés aux femmes d'âge moyen et en âge de procréation.

Dans l'étude de Finlayson Trick et al. 2023 (16) menée au Cambodge, trois groupes de femmes ont été suivis pendant 12 semaines de supplémentation avec différentes formes de fer (sulfate de fer, bisglycinate et placebo). Les auteurs ont noté, après la période de traitement, une augmentation des *Enterobacteriaceae* et une tendance à la prolifération d'*Escherichia-Shigella* dans le groupe ayant reçu le Bisglycinate de fer, et une augmentation de l'expression du gène de virulence bfpA d'*Escherichia coli* (EPEC), dans le groupe de femmes traitées avec du Sulfate de fer, ce qui révèle un risque potentiel d'infection dans ce groupe.

Shearer et al. 2024 (19) dans leur essai contrôlé randomisé rétrospectif, ont comparé l'effet de deux concentrations en fer, une faible ne dépassant pas les 10 mg/j, une forte supérieure à 100 mg/j, ils ont remarqué que seules les fortes doses de fer perturbent le microbiote intestinal, induisant une diminution de certaines souches bactériennes bénéfiques tels que *Akkermansia*,

Faecalibacterium, *Ruminococcus* et *Butyricoccus* et une augmentation de l'abondance des souches pathogènes d' *Enterobacteriaceae* représentées principalement par *Escherichia/shigella*.

Dans l'étude de Seo et al.2023 (15) qui a comparé le microbiote intestinal avant et après traitement de supplémentation en fer, le traitement de l'anémie par une supplémentation en fer a permis la restauration de la dysbiose intestinale provoquée par l'anémie, sans qu'une prolifération de pathogènes ne s'observe.

Ces résultats montrent que la supplémentation en fer, même si elle est essentielle pour lutter contre la carence en fer et l'anémie, peut favoriser la prolifération de bactéries pathogènes et avoir des effets secondaires sur le microbiote intestinal. L'effet du fer sur le microbiote intestinal est dose-dépendant, il est donc important de surveiller les effets secondaires des traitements.

4. Discussion

L'étude de l'impact de la carence et de la supplémentation en fer sur le microbiote intestinal s'inscrit dans une approche multidisciplinaire, englobant la nutrition, la microbiologie et la santé publique. Le microbiote intestinal, qui joue un rôle essentiel dans la régulation des fonctions digestives, immunitaires et métaboliques, peut être significativement affecté par des déséquilibres nutritionnels tels que la carence en fer. De nombreuses recherches récentes montrent que le fer, bien qu'indispensable, est une ressource limitée pour de nombreux micro-organismes intestinaux. Cela signifie que son déficit ou sa supplémentation modifie inévitablement la composition et le fonctionnement de ce microbiote.

4.1. Impact de la carence en fer sur le microbiote intestinal :

La carence en fer est considérée comme la carence en micronutriments la plus courante au monde, affectant environ un quart de la population mondiale, tant dans les pays en développement que dans les pays industrialisés (14).

Ce déficit survient surtout lors de période de croissance rapide comme la petite enfance, l'adolescence et la grossesse, mais il peut également se manifester à d'autres moments de la vie, entraînant des effets néfastes sur la santé. Chez l'adulte, la carence en fer peut entraîner une fatigue, une diminution des performances physiques, une baisse de la productivité au travail et une répercussion sur les activités sociales.

Chez le nourrisson et l'enfant, en raison de leur vulnérabilité aux variations nutritionnelles, les conséquences sont plus graves, plus durables voire irréversibles, touchant la croissance, le développement cognitif et l'apprentissage (6,14). Chez la femme, le pourcentage de carence en fer est encore plus élevé, et son risque est également plus élevé, en particulier chez les femmes en âge de procréation en raison des saignements menstruels, de la grossesse et de l'allaitement(15). Une carence durant la grossesse peut provoquer une anémie, un poids de naissance réduit et un accouchement prématuré (6).

Sur la base de données récentes, la carence en fer et l'anémie peuvent également être caractérisées par des changements défavorables du microbiote intestinal (12). Le fer, comme il n'est jamais complètement absorbé, passe au côlon où il peut être utilisé par les communautés microbiennes (13).

La colonisation bactérienne de l'intestin repose sur la capacité des bactéries à obtenir du fer et d'autres nutriments essentiels. Il a été établi que presque toutes les bactéries intestinales, à l'exception des lactobacilles, nécessitent du fer, ce qui en fait un facteur limitant pour la croissance du microbiote intestinal. Par conséquent, la disponibilité en fer joue un rôle déterminant dans la composition du microbiote. En effet, de nombreuses études menées sur les animaux et les humains ont démontré que les déséquilibres en fer, à savoir la carence et la supplémentation, modifient la composition du microbiote intestinal.

4.1.1. Impact sur la diversification bactérienne :

Les études que nous avons analysées montrent une tendance claire puisque la carence en fer entraîne une réduction significative de la diversité microbienne qui est un marqueur fréquent de dysbiose, suggérant un déséquilibre de l'écosystème intestinal.

❖ La population pédiatrique :

Conformément à la littérature, les études de Pacheco-Aranibar et al. 2024 (11), McClorry et al. 2018 (14), Pontual et al. 2023 (13) et de mulevecience et al.(12) ont montré qu'elle soit chez le nourrisson ou l'enfant, la réduction de l'apport et des réserves en fer a perturbé la composition du microbiote intestinal, en réduisant le nombre de bactéries bénéfiques et productrices de butyrate tels que *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*, *Roseburia*, et *Akkermansia*, et en favorisant la prolifération d'agents pathogènes. Ces variations dans la composition du microbiote pourraient être en partie expliquées par les besoins différents en fer pour la croissance et le métabolisme bactérien.

Les bactéries commensales, qui sont essentielles pour la fermentation des fibres alimentaires, sont fortement dépendantes de petites quantités de fer pour leur métabolisme. Un environnement carencé en fer peut donc réduire la présence de ces bactéries. Bien que le lien de causalité n'ait pas été établi, une association entre ces deux variables a été trouvée dans l'étude de Pontual et al. 2023 (13).

Lorsque les ressources en fer deviennent limitées, certaines espèces, qui sont moins dépendantes de l'acquisition directe de fer, et qui sont plus résilientes peuvent profiter de la réduction des bactéries intestinales commensales pour devenir prédominantes, c'est le cas par exemple d'*Escherichia coli* ou *Clostridium difficile*. Dans l'étude de Pontual et al. 2023 (13), l'espèce *Clostridium difficile* a été trouvée comme une espèce indicatrice apparente chez les nourrissons de 12 mois atteints d'anémie ferriprive. Cette espèce est très préjudiciable à l'hôte, les symptômes de l'infection vont de la diarrhée à la

colite sévère et peuvent entraîner la mort. Sa dominance est même observée en cas de traitements antibiotiques importants (13).

❖ Chez les femmes :

La carence en fer chez les femmes d'âge moyen et en âge de procréation a des répercussions notables sur le microbiote intestinal, ce qui pourrait contribuer à une variété de troubles de santé.

Les femmes en âge de procréer sont particulièrement vulnérables à la carence en fer en raison des pertes sanguines menstruelles et des besoins élevés en fer pendant la grossesse, qui s'ajoutent aux exigences nutritionnelles pour un microbiote sain. La dysbiose intestinale résultant de la carence en fer pourrait amplifier certains risques de santé, notamment des altérations de la digestion, une mauvaise absorption des nutriments et une baisse des niveaux d'acides gras à chaîne courte, tels que le butyrate, qui ont des propriétés anti-inflammatoires et neuroprotectrices.

Dans l'étude de Seo et al.(15), une différence significative dans les caractéristiques de la communauté bactérienne chez les patientes atteintes d'anémie par rapport aux patientes saines a été démontrée. De plus, il a été confirmé que le *Faecalibacterium* était significativement réduit dans le cas d'anémie. Ce genre bactérien producteur de butyrate, est considéré comme étant le plus courant dans le microbiome intestinal des adultes en bonne santé. Il est même considéré comme un biomarqueur de la santé humaine, en raison des processus inflammatoires favorisés en cas de sa diminution. De plus, il est corrélé aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (3,15).

Dans la même étude, la dysbiose intestinale observées chez les femmes anémiques a été restaurée à mesure que l'anémie ferriprive s'améliorait, de même que *Faecalibacterium* qui s'est rétabli de manière significative à des niveaux normaux après une supplémentation en fer.

Ainsi, la récupération du statut en fer entraîne une évolution du microbiote intestinal, montrant son adaptabilité aux conditions nutritionnelles. En corrigeant la carence en fer, par des ajustements

alimentaires ou des suppléments, on pourrait rétablir un microbiote équilibré, améliorant ainsi la santé intestinale, immunitaire et métabolique des femmes en âge de procréation.

4.1.2. Variabilités liées aux sexes et à l'âge :

La carence en fer peut affecter différemment le microbiote selon l'âge de l'individu. Lorsque Pontual et al. 2023 (13) ont filtré leurs données selon l'âge, ils ont constaté que la variation de diversité microbienne entre les nourrissons anémiques et les nourrissons de référence était plus marquée chez les nourrissons les plus âgés. Ceci peut s'expliquer par la culture progressive du microbiome intestinal à mesure que les nourrissons vieillissent ce qui est cohérent avec la littérature (3,13).

La variabilité de l'effet de la carence en fer sur le microbiote dépend également du sexe, le résultat de McClorry et al. 2018 (14) suggèrent que le microbiote masculin est plus négativement affecté par l'anémie ferriprive que le microbiote féminin, les bactéries butyrogènes étant plus abondantes chez les hommes atteints d'anémie ferriprive. Cela pourrait entraîner des concentrations de butyrate colique plus faibles chez les hommes atteints d'anémie ferriprive (14).

4.1.3. Impact de la carence en fer sur le développement neurologique et cognitif:

La production de butyrate, un acide gras à chaîne courte produit par certaines bactéries intestinales, joue un rôle crucial dans le développement neurologique et cognitif, en particulier à travers son effet neuroprotecteur et anti-inflammatoire (3).

Le butyrate a démontré son importance dans plusieurs aspects de la santé humaine, y compris son potentiel à contribuer au développement neurologique. Des études menées chez la souris ont montré que les bactéries productrices de butyrate renforcent la structure de la barrière hémato-encéphalique et peuvent également contribuer à d'autres aspects de la santé cérébrale (22). Des études pharmaceutiques ont également montré que le butyrate améliore la mémoire et l'apprentissage, tout en réduisant les lésions

neuronales dans les maladies neurologiques, selon les modèles murins (23).

Au niveau de l'intestin, le butyrate sert de source d'énergie pour les cellules de l'intestin et aide à maintenir l'intégrité de la barrière intestinale, empêchant les molécules inflammatoires de pénétrer dans la circulation sanguine et d'atteindre le cerveau.

De nombreux microorganismes, appartenant principalement au groupe de Firmicutes, comme les genres *Faecalibacterium*, *Roseburia* et *Eubacterium* sont producteurs de butyrate (1,3).

Les études analysées ont rapporté qu'en cas de dysbiose, la production de butyrate diminue suite à la réduction de l'abondance des bactéries bénéfiques productrices de cet acide gras au dépend des pathogènes.

Dans l'étude de McClorry et al. 2018 (14) et de Pontual et al. 2023 (13), une diminution de *Butyricicoccus*, *Coprococcus* et *Roseburia* a été observée chez les individus les plus touchés par la carence.

De même, l'étude de Seo et al. 2023 (15) a signalé une diminution significative du genre *Faecalibacterium*, qui était considérée comme caractéristique, chez les femmes atteintes d'anémie ferriprive.

La diminution du butyrate dans un contexte de dysbiose à la suite d'une carence peut donc compromettre le développement cognitif et augmenter le risque de troubles neurodéveloppementaux, tandis qu'un microbiote équilibré, capable de produire des niveaux adéquats de butyrate, soutient un développement neurologique sain.

4.2. Impact de la supplémentation en fer sur le microbiote intestinal

Les résultats des recherches indiquent que la supplémentation en fer peut perturber l'équilibre du microbiote intestinal, surtout à doses élevées. La flore intestinale, composée de bactéries bénéfiques comme *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*, tend à voir sa diversité diminuer sous l'effet du fer, tandis que certaines bactéries pathogènes, comme *Escherichia coli* et

Clostridium difficile, prolifèrent davantage dans un environnement riche en fer.

Dans l'étude de Soe et al. 2023 (15) l'apport en fer chez les femmes souffrant d'anémie a permis de restaurer significativement le microbiote intestinal. Dans les études de Shearer et al. 2024 (19) seules les fortes doses de fer ont provoqué une modification significative dans la composition du microbiote intestinal favorisant la prolifération des *Enterobacteriaceae* dont *Escherichia/Shigella* et réduisant l'abondance de bactéries bénéfiques dont *Faecalibacterium* et *Akkermansia*.

Les résultats obtenus sont cohérents avec d'autres travaux montrant que le fer non absorbé reste dans l'intestin, créant un environnement favorable aux bactéries pathogènes, qui utilisent le fer comme substrat de croissance. Des essais sur des souris nourries avec des régimes riches en fer ont montré une augmentation des *Proteobacteria* et une diminution concomitante des *Firmicutes* et des *Bacteroidetes*. Dans l'intestin, les *Firmicutes* sont les principaux producteurs d'AGCC, reconnus pour leurs propriétés anti-inflammatoires (24).

Tang et al. 2017 (17) et Baldi et al. 2024 (18), en étudiant l'effet des poudres de micronutriments (MNP) chez les nourrissons ont également observé que la supplémentation en fer modifie l'équilibre microbien. Cet effet est prononcé chez les personnes ne souffrant pas de carence en fer. Ceci s'accorde donc avec les études précédentes, et confirme que l'effet du fer sur le microbiote est dose dépendant.

L'utilisation d'un groupe contrôle dans l'essai de Tang et al. 2017 (17) et d'un groupe recevant une poudre de micronutriments sans fer a enregistré une réduction des entérobactéries *Escherichia/Shigella* comparé au groupe recevant du fer, les auteurs ont supposé que le fer n'a pas favorisé la prolifération de pathogènes mais a plutôt empêché leur diminution au fil du temps. Cela n'élimine pas l'hypothèse qu'une supplémentation en fer est liée à une présence accrue de germes pathogènes dans le microbiote intestinal.

Plusieurs études ont souligné qu'une prise excessive de fer peut déstabiliser la communauté microbienne et réduire la résilience de l'intestin. Cependant, d'autres recherches montrent que ces effets peuvent être modérés par le choix de la forme du supplément. L'essai de Finlayson et al. 2023 (16) utilisant deux formes de fer : le fer bisglycinate et le fer sulfate, a enregistré des effets variables selon la molécule utilisée. Bien qu'ils soient tous les deux négatifs sur la santé intestinale, ces effets doivent être pris en compte lors du traitement ou de la prévention d'une carence afin d'éviter des complications indésirables.

❖ La supplémentation en fer et risque d'inflammation intestinale :

L'excès de fer peut aussi favoriser l'inflammation intestinale, comme l'a démontré l'étude de Jaeggi et al. 2015 (20) qui a relevé des taux élevés de calprotectine fécale chez des nourrissons non carencés et supplémentés en fer. La calprotectine fécale est un marqueur biologique couramment utilisé pour mesurer l'inflammation intestinale. En effet, la calprotectine, une protéine liée aux neutrophiles, est libérée dans le tractus gastro-intestinal en réponse à l'inflammation. Elle permet ainsi de quantifier l'intensité de la réaction inflammatoire au niveau de l'intestin et elle est souvent utilisée comme indicateur dans les maladies inflammatoires intestinales pour évaluer les effets de divers traitements, dont la supplémentation en fer.

Le fer, étant une molécule réactive, lorsqu'il reste non absorbé dans l'intestin, il peut entraîner la formation de radicaux libres via les réactions d'oxydation, et provoquer ainsi un stress oxydatif sur les cellules intestinales. Ce processus crée un environnement favorable à l'inflammation, en stimulant les cellules immunitaires locales qui réagissent aux déséquilibres microbiens et aux dommages cellulaires dus au stress oxydatif. L'inflammation résultante peut alors intensifier la dysbiose et aggraver les troubles gastro-intestinaux.

Les individus souffrant de maladies inflammatoires de l'intestin (MII), comme la

maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse, sont particulièrement vulnérables. Chez eux, la supplémentation en fer peut aggraver les symptômes inflammatoires nécessitant une approche personnalisée pour atténuer les effets sur l'équilibre intestinal. Il est recommandé d'éviter les formes orales chez eux et de privilégier une supplémentation intraveineuse afin de minimiser le passage du fer dans le tractus gastro-intestinal et de réduire ainsi le risque d'inflammation qui en découle.

Les probiotiques et d'autres stratégies visant à moduler la flore intestinale, comme une alimentation riche en fibres, peuvent également offrir une protection. Ces mesures aident à réguler les niveaux de calprotectine et l'inflammation associée, tout en réduisant la prolifération des bactéries pathogènes favorisées par le fer (25).

5. Limites de l'étude

Comme toute recherche, cette étude présente des limitations qui doivent être reconnues pour contextualiser les résultats et orienter les futures recherches.

- La grande variabilité interindividuelle du microbiote intestinal, influencée par l'âge, le sexe, les antécédents médicaux, l'alimentation et l'environnement, peut moduler l'impact de la carence et de la supplémentation en fer et rendre difficile l'extrapolation des résultats et limite la généralisation des résultats.
- L'approche systématique utilisée, avec un échantillonnage sélectif des articles, peut introduire un biais de sélection. De plus, l'hétérogénéité des études analysées (méthodologies, population étudiée, types de fer, durées d'intervention) limite la comparabilité des résultats et la possibilité de synthétiser des conclusions uniformes.
- Les différentes méthodes d'analyse du microbiote (séquençage, PCR, métagénomique) et l'absence fréquente de suivi à long terme réduisent la capacité à évaluer les effets chroniques de la carence ou de la supplémentation.

- Enfin, la diversité des objectifs de recherche et l'absence de prise en compte d'autres facteurs nutritionnels influençant le microbiote, tels que les fibres, restreignent la compréhension globale des interactions entre fer et microbiote.

6. Perspectives et recommandations

Face à ces défis, plusieurs recommandations se dégagent pour la prise en charge optimale de la carence en fer tout en préservant l'équilibre du microbiote intestinal :

- Individualiser la supplémentation en fer: adapter la dose et la forme de fer selon les besoins spécifiques pour limiter la surcharge intestinale en fer libre.
 - Associer le fer aux prébiotiques et probiotiques: la co-administration de probiotiques et de prébiotiques pourrait favoriser la rééquilibration du microbiote et réduire les effets secondaires liés à la supplémentation. Les prébiotiques, en particulier, pourraient stimuler la croissance des bactéries bénéfiques qui sont souvent affectées par la carence en fer.
 - Promouvoir les sources alimentaires naturelles en fer : privilégier l'apport en fer biodisponible à travers l'alimentation pour soutenir simultanément la santé intestinale.
- Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les effets à long terme de la supplémentation sur le microbiote et pour développer des stratégies de traitement intégrées et personnalisées, conciliant correction des carences et préservation de l'écosystème intestinal.

7. Conclusion

La carence en fer et sa supplémentation représentent des enjeux majeurs pour la santé intestinale, en raison de leur impact direct sur le microbiote. Le fer, indispensable à la fois pour l'organisme et pour l'équilibre microbien, influence la diversité bactérienne et la production d'acides gras à chaîne courte (AGCC), essentiels au maintien de l'intégrité intestinale. Cette étude a montré que la carence en fer altère la composition du microbiote, en réduisant les

bactéries bénéfiques productrices d'AGCC comme *Faecalibacterium* et *Bifidobacterium*, tout en favorisant la prolifération de pathogènes. De même, la supplémentation orale en fer, bien qu'efficace contre l'anémie, peut perturber l'écosystème intestinal en générant du stress oxydatif et en induisant une dysbiose.

Ainsi, corriger la carence en fer nécessite une approche prudente, visant à restaurer les réserves en fer tout en préservant la santé du microbiote. Développer des stratégies de supplémentation plus ciblées et mieux tolérées apparaît essentiel pour concilier santé nutritionnelle et santé intestinale.

Références

1. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *La Revue de Médecine Interne*. juin 2016;37(6):418-23.
2. Lepage P. Le microbiote intestinal humain : interactions avec l'hôte et dysfonctions. *feuillets de Biologie*. 2015;
3. Li X, Liu P, éditeurs. *Gut Remediation of Environmental Pollutants: Potential Roles of Probiotics and Gut Microbiota* [Internet]. Singapore: Springer Singapore; 2020 [cité 14 sept 2024]. Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/978-981-15-4759-1>
4. Hrnčir T. Gut Microbiota Dysbiosis: Triggers, Consequences, Diagnostic and Therapeutic Options. *Microorganisms*. 7 mars 2022;10(3):578.
5. Cayot P. Le fer dans les aliments, la lutte contre le déficit de fer.
6. World Health Organization. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [cité 6 nov 2024]. Disponible sur: <https://iris.who.int/handle/10665/331505>
7. Yilmaz B, Li H. Gut Microbiota and Iron: The Crucial Actors in Health and Disease. *Pharmaceuticals*. 5 oct 2018;11(4):98.
8. Anémie [Internet]. [cité 6 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/anaemia>
9. Finlayson-Trick EC, Fischer JA, Goldfarb DM, Karakochuk CD. The Effects of Iron Supplementation and Fortification on the Gut Microbiota: A Review. *Gastrointestinal Disorders*. 26 sept 2020;2(4):327-40.
10. Malesza JJ, Bartkowiak-Wieczorek J, Winkler-Galicki J, Nowicka A, Dzięciołowska D, Błaszczyk M, et al. The Dark Side of Iron: The Relationship between Iron, Inflammation and Gut Microbiota in Selected Diseases Associated with Iron Deficiency Anaemia—A Narrative Review. *Nutrients*. 24 août 2022;14(17):3478.
11. Pacheco-Aranibar J, Diaz-Rodriguez K, Zapana-Begazo R, Criollo-Arteaga S, Villanueva-Salas JA, Bernabe-Ortiz JC. Intestinal microbiota dataset revealed by high-throughput sequencing of 16S rRNA in children with anemia in southern Peru. *Data in Brief*. août 2024;55:110681.
12. Muleviciene A, D'Amico F, Turrone S, Candela M, Jankauskiene A. Iron deficiency anemia-related gut microbiota dysbiosis in infants and young children: A pilot study. *AMicr*. 12 nov 2018;65(4):551-64.
13. Pontual LL, Huang MJ, Sekhon P, Bootsma T. Iron-deficiency anemia is associated with loss of gut microbial diversity in 6- and 12-month-old infants. 2023;9.
14. McClorry S, Zavaleta N, Llanos A, Casapía M, Lönnerdal B, Slupsky CM. Anemia in infancy is associated with alterations in systemic metabolism and microbial structure and function in a sex-specific manner: an observational study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. déc 2018;108(6):1238-48.
15. Seo H, Yoon SY, ul-Haq A, Jo S, Kim S, Rahim MA, et al. The Effects of Iron Deficiency on the Gut Microbiota in Women of Childbearing Age. *Nutrients*. 30 janv 2023;15(3):691.
16. Finlayson-Trick E, Nearing J, Fischer JA, Ma Y, Wang S, Krouen H, et al. The Effect of Oral Iron Supplementation on Gut Microbial Composition: a Secondary Analysis of a Double-Blind, Randomized Controlled Trial among Cambodian Women of Reproductive Age. *Zech Xu Z, éditeur. Microbiol Spectr*. 15 juin 2023;11(3):e05273-22.
17. Tang M, Frank D, Hendricks A, Ir D, Esamai F, Liechty E, et al. Iron in Micronutrient Powder Promotes an Unfavorable Gut Microbiota in Kenyan Infants. *Nutrients*. 19 juill 2017;9(7):776.
18. Baldi A, Braat S, Hasan MI, Bennett C, Barrios M, Jones N, et al. Effects of iron supplements and iron-containing micronutrient powders on the gut microbiome in Bangladeshi infants: a randomized controlled trial. *Nat Commun*. 5 oct 2024;15(1):8640.
19. Shearer J, Shah S, MacInnis MJ, Shen-Tu G, Mu C. Dose-Responsive Effects of Iron Supplementation on the Gut Microbiota in Middle-Aged Women. *Nutrients*. 10 mars 2024;16(6):786.
20. Jaeggi T, Kortman GAM, Moretti D, Chassard C, Holding P, Dostal A, et al. Iron fortification adversely affects the gut microbiome, increases

- pathogen abundance and induces intestinal inflammation in Kenyan infants. *Gut*. mai 2015;64(5):731-42.
21. Rahman S, Kortman GAM, Boekhorst J, Lee P, Khan MR, Ahmed F. Effect of low-iron micronutrient powder (MNP) on the composition of gut microbiota of Bangladeshi children in a high-iron groundwater setting: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr*. sept 2021;60(6):3423-36.
 22. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Tóth M, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med [Internet]*. 19 nov 2014 [cité 31 oct 2024];6(263). Disponible sur: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.3009759>
 23. Guo TT, Zhang Z, Sun Y, Zhu RY, Wang FX, Ma LJ, et al. Neuroprotective Effects of Sodium Butyrate by Restoring Gut Microbiota and Inhibiting TLR4 Signaling in Mice with MPTP-Induced Parkinson's Disease. *Nutrients*. 13 févr 2023;15(4):930.
 24. Mahalhal A, Williams JM, Johnson S, Ellaby N, Duckworth CA, Burkitt MD, et al. Oral iron exacerbates colitis and influences the intestinal microbiome. Liu G, éditeur. *PLoS ONE*. 11 oct 2018;13(10):e0202460.
 25. Iddrisu I, Monteagudo-Mera A, Poveda C, Shahzad M, Walton GE, Andrews SC. A review of the effect of iron supplementation on the gut microbiota of children in developing countries and the impact of prebiotics. *Nutr Res Rev*. 8 avr 2024;1-9.



Traitement médical de la grossesse sur cicatrice de césarienne par injection in situ du METHOTREXATE : a propos de 14 cas

Medical treatment of pregnancy on cesarean scar by in situ injection of METHOTREXATE: about 14 cases

Z.TOUMI, C.ZEGHMATI, D.AMIEUR, M.MEBREK, I.SAIDI, S.HADJ BOUSSAADA, A.DAMMENE DEBBIH

¹ Service de gynécologie obstétrique EPH IBN ZIRI BOLOGHINE ALGER

Faculté de médecine d'ALGER. ALGERIE

Résumé :

Depuis Sa description en 1978 en Afrique du Sud par Larsen, le nombre de grossesse sur cicatrice de césarienne ne cesse d'accroître à cause de l'augmentation des taux de césariennes durant ces dix dernières années. Prise pour une grossesse ectopique pathologique, la grossesse sur cicatrice de césarienne doit être interrompue, quelque soit le traitement et /ou la méthode par les quels il faut intervenir ; le méthotrexate a fait ses preuves dans le traitement de cette dernière avec plusieurs voies d'administration : injection intramusculaire, injection in situ par voie coelioscopique et en dernier injection in –situ par voie vaginale.

Materiels et methode : nous rapportons dans notre étude les résultats de l'injection IN SITU du MTX par voie vaginale chez 12 patientes ayant des grossesses sur cicatrice confirmées dont le nombre de cicatrice et le taux de BHCG est variable.

Conclusion : le traitement in situ de la grossesse ectopique implantée dans ou sur cicatrice de césarienne suivi d'un traitement hystéroscopique tend à être le traitement de choix de celle-ci.

Mots clés : Cicatrice de césarienne ; Grossesse ectopique Méthotrexate ; Injection in situ par voie vaginale ; Hysteroscopie ; Taux de B Humain Chorionic Gonadotrophin

Abstract:

Since its description in 1978 in South Africa by Larsen, the number of pregnancies on cesarean scars has continued to increase due to the increase in cesarean rates over the last ten years. Taken for a pathological ectopic pregnancy, the pregnancy on cesarean scar must be terminated, whatever the treatment and/or the method by which it is necessary to intervene; methotrexate has proven itself in the treatment of the latter with several routes of administration: intramuscular injection, in situ injection by laparoscopic route and finally in situ injection by vaginal route.

MATERIAL AND METHODS: we report in our study the results of the IN SITU injection of MTX by vaginal route in 12 patients with confirmed pregnancies on scar whose number of scar and the BHCG rate is VARIABLE.

CONCLUSIONS: In situ treatment of ectopic pregnancy implanted in or on a cesarean scar followed by hysteroscopic treatment tends to be the treatment of choice for this.

Keywords: Cesarean scar; Ectopic pregnancy Methotrexate; In situ vaginal injection; Hysteroscopy; Human Chorionic Gonadotropin B levels

Introduction

La grossesse sur cicatrice de césarienne se définit par l'implantation intra-cicatricielle de la grossesse consécutive à l'invasion du myomètre par le produit de conception, au travers d'une déhiscence de la cicatrice d'hystérotomie, ce n'est pas donc une grossesse extra-utérine au sens strict mais une grossesse intra-utérine d'implantation pathologique dans le myomètre cicatriciel¹. Survient lorsque le blastocyste s'implante dans la cicatrice utérine ou dans la « niche » laissée par un site d'incision précédent.

Son incidence, mal connue, est estimée entre 1/1800 et 1/2250 grossesses, elle constitue 6,1 % des GEU². Cependant, au cours des dernières années, sa fréquence a augmenté de façon spectaculaire en raison de l'augmentation du nombre de césariennes ainsi que la possibilité d'un diagnostic précoce, favorisé par une vigilance accrue des soignants et de leur recours aisé à l'échographie².

La différence entre l'implantation « sur la cicatrice dite in the scar » et « dans la niche » est que dans la première variété l'implantation partielle ou totale du processus gravidique s'effectue sur une cicatrice de césarienne saine avec croissance du sac vers la cavité utérine, elle est également appelée implantation endogène (sur la cicatrice)³. La deuxième forme, le sac s'implante profondément dans le défaut jusqu'à faire protrusion au travers de la cicatrice, et se développe vers la vessie ou la cavité abdominale, appelé également « implantation exogène »³.

La niche est définie échographiquement comme une zone triangulaire, hypoéchogène ou anéchogène au niveau de la cicatrice, au moins 1 mm de profondeur (distance verticale entre la base et l'apex) et d'au moins 2 mm de profondeur dans le myomètre (dans la niche)⁴.



Figure 1 échographie par voie endovaginale visualisant une grossesse sur cicatrice, T : trophoblaste, flèche : cicatrice de césarienne.



Figure 2 échographie par voie endovaginale visualisant une grossesse sur cicatrice de césarienne.

L'objectif de l'étude :

Démontrer la faisabilité et l'efficacité de l'injection du méthotrexate in situ par voie vaginale sans recourir à une deuxième injection.

2.Matériel et Méthode

Nous avons pris en charge au niveau de notre service de GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE EPH IBN ZIRI BOLOGHINE, entre l'année 2021 et 2024 ,14 cas de grossesse sur cicatrice de césarienne, ayant bénéficié du traitement in situ par voie vaginale.

Les deux figures 1 et 2 correspondent aux images échographiques de deux patientes différentes dont les deux grossesses ont été implantées sur une isthme antérieure « in the niche ».

L'âge des 14 patientes varie entre 27 et 43 ans.
Le nombre de cicatrice utérines était : une cicatrice jusqu'à 4 cicatrices dont 7 utérus unicicatriciel et le reste entre 2 et 3 cicatrices.

Le type de césarienne a englobé les deux, entre césarienne programmée au nombre de 11 et césariennes en urgences au nombre de 3.

Les 14 cas ont été diagnostiqués précocement au premier trimestre entre 6 semaine d'aménorrhée et 2 jours jusqu'à 9 semaines d'aménorrhée.

Le taux de BHCG obligatoirement dosé variait entre 950 et 120256 UI/L

Le type de la grossesse sur cicatrice a englobé les deux : dont 4 in the scar et 10 in the niche.

Le délai entre la dernière césarienne et la grossesse sur cicatrice de césarienne est très variable allant de 7 mois à 10 ans.

La confirmation diagnostique était basée sur l'échographie par voie endovaginale dont les critères suivants :

Sac gestationnel (SG) situé dans le segment inférieur de l'utérus, en regard d'une cicatrice de césarienne.

- Vacuité utérine et vacuité du canal endocervical ⁵.
- Myomètre en regard de la vessie aminci (flèche figure 1) ⁵.
- Vascularisation trophoblastique importante en mode Doppler ⁵.

L'IRM n'est pas recommandée en routine, mais cet examen s'avère utile lorsque l'exploration échographique demeure équivoque. Des coupes sagittales, coronales et transversales, permettraient d'établir une évaluation anatomique locorégionale plus précise, de mettre en évidence une invasion myométriale et/ou une éventuelle atteinte vésicale⁶.

La prise en charge est débutée dès que le diagnostic est confirmé, par la préparation du produit d'injection : le méthotrexate, qui est un antimétabolite utilisé essentiellement dans les cancers et les maladies auto-immune ; il va

arrêter l'activité cardiaque et diminuer le taux de BHCG dosé au 7 jours de l'injection.

2.1. Technique :

Matériels : échographe doté d'une sonde sus-pubienne et endo vaginale, bétadine, compresses, pinces à préhension, speculum de collin, une pince de pozzi, méthotrexate 1mg /kg, une seringue remplie de 2 cc de SSI, aiguille de rachianesthésie fine G 22 X 90 mm, voir G25 X 120MM. (figure 3)



Figure 3 aiguille du rachianesthésie G25X120 mm utiliser pour l'injection IN SITU du MTX

2.2 Technique proprement dite :

Patientes installées en position gynécologique sur une table adaptée dans une salle de consultation ; introduction du speculum de collin doucement, désinfection prophylactique du vagin, amarrage de la lèvre antérieure du col lorsqu'il s'agit d'un utérus antéverse ou de la lèvre postérieure quand c'est rétroversé.

Contrôle sus pubien en faisant une coupe sagittale stricte qui montre la totalité du col, la grossesse bas insérée et le fond utérin.

Introduction douce de l'aiguille de rachianesthésie adaptée après avoir mesurer le col échographiquement, dans le canal endocervical tout en tractant légèrement sur la

pince de pozzi afin de faciliter l'accès jusqu'à visualisation de l'aiguille qui franchit le sac gestationnel on arrête et on reste fixe, un test préalable est effectué avec du SSI afin de confirmer la localisation exacte (figure 4).



Figure 4 aiguille de rachianesthésie en place ayant franchi le sac gestationnel

Après on retire la seringue du SSI et on place délicatement la seringue du méthotrexate et injecter ainsi la totalité du produit à l'intérieur du sac gestationnel (figure 5).

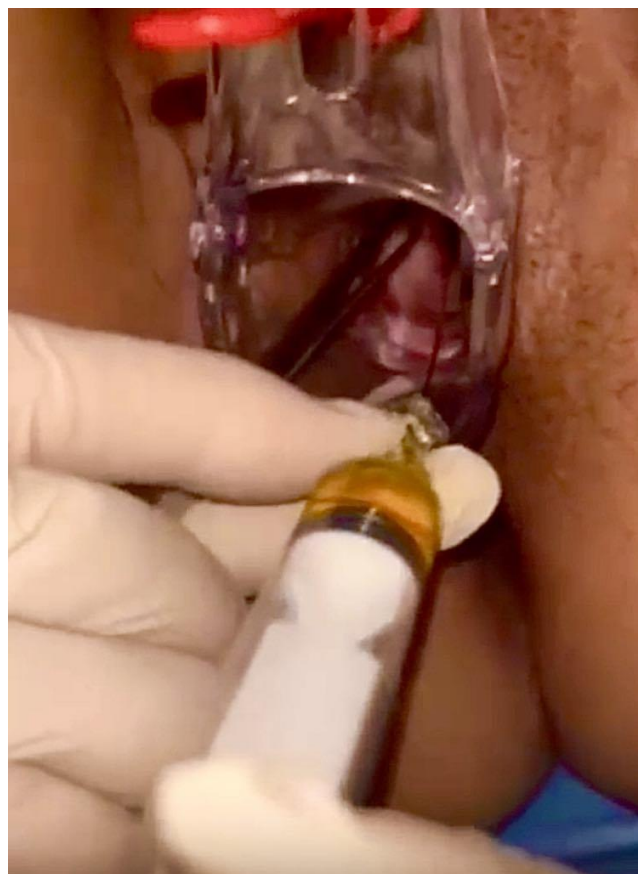


Figure 5 injection IN SITU du MTX en cours par vois transvaginale

3. Résultats

Aucune complication n'a été observée au cours de l'injection méthotrexate in situ sauf un cas de malaise vagal géré sur place.

La difficulté la plus rencontrée c'est surtout chez les utérus multicatriciels, dont la position de l'utérus est difficilement corrigée par la présence des adhérences.

Dans les 14 cas : un cas dont l'activité cardiaque a négativé sur place, les 13 restants ont négativé entre le premier jour et le troisième jour suivant l'injection.

Le taux de BHCG redosé à J7 post injection a chuté de plus de 25% chez 12 patientes, tandis que 2 patientes ont rompu et avorté leur grossesse avant d'arriver au 7ème jour ayant nécessiter une aspiration au bloc opératoire en urgence. Aucune 2^{-ème} injection n'a été faite.

Les taux de BHCG étaient dosés chaque semaine le même jour jusqu'à avoir 2 négativations avec contrôle échographique pour les 14 patientes.

Les patientes ont bénéficié chacune d'une hystéroscopie diagnostique voir opératoire pour résection du trophoblaste restant y compris les 2 cas qui ont bénéficié des curetages aspiratifs (figure 6). Aucune isthmocele n'a été traitée en même temps que la résection hystéroscopique.



Figure 6 vu hystéroscopique du trophoblaste implanté sur la cicatrice de césarienne après 3 mois de traitement IN SITU par MTX.

4. Discussion

Malgré rare, le taux de grossesse ectopique sur cicatrice de césarienne est en augmentation de plus en plus mettant en jeu le pronostic vital des patientes soit par rupture spontanée avec hémorragie massive, soit par le futur placenta accréta qui peut également se compliquer par une rupture utérine voir hémorragie massive au cours de la grossesse et /ou l'accouchement ⁷.

Le diagnostic et le traitement des grossesses implantées sur cicatrice de césarienne doivent être précoces en raison du risque hémorragique⁸. Cependant, il n'existe aucun consensus international quant à la prise en charge optimale de ces situations ^{8,9}.

Le traitement de référence est la laparotomie, mais les méthodes in situ tendent à remplacer ce traitement chirurgical ¹⁰.

Le succès du traitement est défini par l'absence de traitement de seconde ligne ou de prise en charge chirurgicale urgente, comme démontré dans notre étude ou aucune autre 2ème injection n'a été administrée.

Un traitement de seconde ligne est indiqué en cas de décroissance des BHCG plasmatiques inférieur à 15°/°, persistance de l'activité cardiaque et hypervascularisation à l'échographie.

En 2012, il a été décrit au moins 31 approches thérapeutiques différentes ¹¹. Depuis l'avènement de l'embolisation et de l'utilisation des ultrasons focalisés de haute intensité (HFIU), il y a beaucoup plus d'association de méthodes possibles ainsi que de protocoles.

Les données de la littérature à propos de l'injection locale de méthotrexate ne sont pas fréquentes.

Le méthotrexate est un inhibiteur de la synthèse de l'acide folique entraînant une perturbation de la synthèse de l'ADN et donc de la prolifération cellulaire. Ces effets apparaissent surtout dans les cellules à renouvellement rapide comme les cellules trophoblastiques.

Le traitement par méthotrexate in-situ seul non combiné à d'autres traitements a fait l'objet de quelques publications prouvant son efficacité et son innocuité

La méthode consistait à ponctionner par voie trans-vaginale sous guidage échographique à l'aide d'une aiguille pour ponction ovocytaire sous anesthésie locale ou anesthésie générale. La prise en charge peut être en ambulatoire.

Dans notre étude l'injection in situ ne nécessitait pas une anesthésie que ça soit locale ou générale du fait que l'aiguille utilisée est une aiguille de rachianesthésie ultra fine ne provoquant pas de douleur et que le passage de cette dernière se fait par voie trans cervicale sans que le col soit ouvert ou dilaté.

H.-T. Nguyen-Xuan a et all ont pris en charge Quatre patientes qui ont été traitées par injection de méthotrexate in situ par voie vaginale échoguidée (n = 2) ou coelioscopie (n



= 2) et 2 autres par voie systémique. Une seule patiente a présenté un état de choc hémorragique nécessitant des embolisations itératives. Trois patientes ont obtenu une nouvelle grossesse dont une a présenté une récurrence de grossesse sur cicatrice compliquée d'une hémorragie massive¹⁰.

KM Seow 1 et al avaient rapporté les résultats de leur étude sur 12 patientes traitées comme suit : injection transvaginale guidée par échographie de méthotrexate dans l'embryon ou le sac gestationnel (n = 3), injection transabdominale guidée par échographie de méthotrexate (n = 2), injection transabdominale guidée par échographie de méthotrexate suivie d'une administration systémique de méthotrexate (n = 2), administration systémique de méthotrexate seul (n = 2), dilatation et curetage (n = 2), ou résection locale de la masse gestationnelle (n = 1). Onze des 12 patientes ont conservé leur capacité de reproduction ; la patiente restante, traitée par dilatation et curetage, a subi une hystérectomie en raison de saignements vaginaux abondants. La masse cicatricielle de césarienne a régressé de 2 mois à 1 an après le traitement. Une rupture utérine est survenue chez une patiente au cours de la grossesse suivante à 38 + 3 semaines d'âge gestationnel¹².

Cette étude a conclu que L'injection de méthotrexate in situ échoguidée semble être le traitement de choix pour interrompre une grossesse sur cicatrice de césarienne. Les techniques chirurgicales ou invasives, notamment la dilatation et le curetage, ne sont pas recommandées pour les grossesses sur cicatrice de césarienne en raison de leur morbidité élevée et de leur mauvais pronostic. Une autre étude qui prouve l'efficacité du traitement in situ¹²

Ilan E. Timor-Tritsch 1 et al chez 26 patientes traitées d'une façon combinée : injection

systémique et in situ et juge le succès de cette méthode¹³.

5. Conclusion :

Une grande variété d'approches thérapeutiques est décrite dans la littérature pour traiter les grossesses implantées sur une cicatrice utérine, une pathologie rare mais potentiellement dramatique, source de complications irréversibles engageant le pronostic vital maternel. Parmi ces options, le traitement médical in situ par voie transvaginale tend à s'imposer comme la conduite la plus sage et efficace.

En effet, plusieurs études ont démontré l'efficacité de cette approche : l'aspiration transvaginale guidée par échographie combinée à une injection locale de méthotrexate a permis, dans certains cas, de préserver l'utérus sans morbidité ni mortalité maternelle.

Ces résultats suggèrent que cette technique pourrait, dans les années à venir, supplanter les autres méthodes thérapeutiques invasives, en limitant les complications sévères – notamment l'hémorragie massive – et en contribuant à la réduction du taux de mortalité maternelle.

Références

- 1-Nohuz E, Noel L, Lepinay K, Michy T, Lamblin G, Massardier J, et al. Comment je fais le diagnostic d'une grossesse sur cicatrice de césarienne. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. Févr 2022;50(2):194-200. Disponible sur:<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468718921002129>
- 2-Timor-Tritsch,publication *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*,doi 10.1016/j.ogc.2019.07.010.
- 3-Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Cali G, D'Antonio F, Kaelin Agten A. Cesarean Scar Pregnancy.*Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. déc 2019;46(4):797-811. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889854519300907> Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937820300387>
- 4- Kulshrestha V, Agarwal N, Kachhawa G. Post-caesarean Niche (Isthmocele) in Uterine Scar: AnUpdate. *J Obstet Gynecol India* [Internet]. déc 2020;70(6):440-6. Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/s13224-020->
5. Cesarean Scar Pregnancy: Diagnosis and Pathogenesis;pregnancy,Timor-Tritsch2019
6. 22. Use of Magnetic Resonance Imaging (MRI) in the Management of Diagnostic Uncertainty in Low-Resource Settings: A Case Report of Cesarean Ectopic Pregnancy in a Tertiary Hospital in Ghana – PMC
- 7- Enquête nationale périnatale: résultats de l'édition 2021 | Santé publique France [Internet]. [cité 6 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2022/enquete-nationale-perinataleresultats-de-l-edition-2021>
- 8- Miller R, Gyamfi-Bannerman C. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #63: Cesarean scar ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1 sept 2022;227(3):B9-20.
- 9- Timor-Tritsch IE, Monteagudo A. Unforeseen consequences of the increasing rate of cesarean deliveries: early placenta accreta and cesarean scar pregnancy. A review. *Am J Obstet Gynecol*. juill 2012;207(1):14-29.
- 10-H.-T. Nguyen-Xuan ^a, R. Lousquy ^{a b}, E. Barranger ^{a c} *Gynécologie Obstétrique & Fertilité Volume 42, Issues 7–8, July–August 2014, Pages 483-489*
- 11-5. Mitsui T, Mishima S, Ohira A, Tani K, Maki J, Eto E, et al. hCG values and gestational sac size as indicators of successful systemic methotrexate treatment in cesarean scar pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol*. mai 2021;60(3):454-7.
- 12-Seow KM, Huang LW, Lin YH, Lin MYS, Tsai YL, Hwang JL. Cesarean scar pregnancy: issues in management. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. mars 2004;23(3):247-53.
- 13-Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Santos R, Tsymbal T, Pineda G, Arslan AA. The diagnosis, treatment, and follow-up of cesarean scar pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1 juill 2012;207(1):44.e1-44.e13



Infection VIH chez l'enfant : caractéristiques épidémiologique, clinique et thérapeutique

HIV Infection in Children: Epidemiological, Clinical, and Therapeutic Characteristics "

F.Z. ZMIT ^{1*}

¹ EHS EL Hadi Flici (ex ELKettar), Alger
Université Youcef Benkhedda Faculté de Médecine, Alger

* Email. fzzmit@yahoo.fr

Résumé:

Introduction : Le sida a été décrit pour la première fois chez les enfants en 1982. Il constitue une préoccupation majeure en santé publique par sa morbidité et sa mortalité. De nouvelles infections surviennent encore au cours de l'accouchement, de l'allaitement et de l'adolescence ; sans oublier que trop peu d'enfants séropositifs ont accès au dépistage et au traitement antirétroviral capable de leur sauver la vie.

L'objectif de cette étude est de décrire les aspects épidémiologique, clinique et thérapeutique de l'infection VIH chez l'enfant.

Population et Méthodes Il s'agit d'une étude monocentrique prospective réalisée sur deux ans portant sur une population d'enfants de moins de 15 ans vivants avec le VIH suivis dans le service A de Maladies Infectieuses de l'hôpital El Hadi Flici. Un consentement éclairé parental a été obtenu au cours de cette étude. Les données sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques ont été collectées

Résultats : Au total 34 enfants ont été enrôlés, le sexe féminin prédominait avec 68,8%. L'âge varie de 2 mois à 144 mois avec la tranche d'âge de 24 à 48 mois représentant la classe la plus élevée.

La majorité des enfants 82,35% ont présenté une symptomatologie clinique avant l'instauration du traitement antirétroviral. Sur le plan immunologique 41,17 % des enfants ne présentaient pas de déficit avant le traitement antirétroviral.

Dans la majorité des cas (44,11 %), le schéma utilisé était l'association de deux INTI : AZT + 3TC avec un IP (LPV/r) : (29 cas), la Zidovudine a été utilisée dans 29 cas, la lamivudine a été administré chez tous les enfants, alors que le Lopinavir/ritonavir a été utilisé dans plus de la moitié des cas. Notons que le schéma utilisant l'association de deux INTI : AZT+3TC avec un INNTI (EFV) a été utilisé dans 32,35% des cas. **Conclusion** Cette étude a permis de définir le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique de l'infection à VIH chez l'enfant au sein de notre population étudiée

Mots-clés: VIH, enfants, clinique, TRT ARV

Abstract:

Introduction: AIDS was first described in children in 1982. Its morbidity and mortality make it a major public health concern. New infections still occur during childbirth, breastfeeding and adolescence, and too few HIV-positive children have access to screening and life-saving antiretroviral treatment.

The aim of this study is to describe the epidemiological, clinical and therapeutic aspects of HIV infection in children.

Population and Methods: This was a prospective monocentric study conducted over two years on a population of children under 15 years of age living with HIV followed up in Infectious Diseases Department A at El Hadi Flici Hospital. Informed parental consent was obtained during the course of the study. Sociodemographic, clinical and therapeutic data were collected.

Results: A total of 34 children were enrolled, with females predominating at 68.8%. Age ranged from 2 months to 144 months, with the 24 to 48 month age group representing the highest class.

The majority of children (82.35%) presented with clinical symptoms prior to initiation of antiretroviral treatment. Immunologically, 41.17% of children had no deficiency prior to antiretroviral treatment.

In the majority of cases (44.11%), the regimen used was a combination of two NRTIs: AZT + 3TC with a PI (LPV/r): (29 cases), Zidovudine was used in 29 cases, lamivudine was administered in all children, while Lopinavir/ritonavir was used in more than half the cases.

It should be noted that the regimen using a combination of two NRTIs: AZT+3TC with an NNRTI (EFV) was used in 32.35% of cases.

Conclusion: This study has enabled us to define the epidemiological, clinical and therapeutic profile of HIV infection in children in our study population.

Keywords: HIV, children, clinic, ARV TRT

1. Introduction :

Le sida a été décrit pour la première fois chez les enfants en 1982. Il constitue une préoccupation majeure et continu d'être un problème de santé publique par sa morbidité et sa mortalité. Dans le monde, en 2022, 39 millions de personnes vivent avec le VIH dont 1,5 millions d'enfants (1).

Cette même année, 130 000 nouvelles infections à VIH ont été recensées chez les enfants. Selon les estimations de l'ONUSIDA, l'Algérie a enregistré 1300 enfants de moins de 15 ans vivants avec le VIH en 2022 (2).

Les enfants vivants avec le VIH continuent d'être les oubliés des efforts mondiaux visant à éradiquer le VIH et le sida. De nouvelles infections surviennent encore au cours de l'accouchement, de l'allaitement et de l'adolescence et trop peu d'enfants séropositifs ont accès au dépistage et au traitement antirétroviral capable de leur sauver la vie. Les progrès thérapeutiques ont transformé l'espérance et la qualité de vie des enfants vivants avec le VIH, leur permettant d'atteindre l'âge adulte en bonne santé, mais, il n'en demeure pas moins que les mesures prises en faveur de la prévention, des soins et du traitement antirétroviral (ARV) chez le nourrisson et chez l'enfant ne sont pas à la hauteur de celles mises en œuvre chez l'adulte puisque parmi les 1,5 millions d'enfants vivant avec le VIH, seulement 57% sont sous traitement ARV. En l'absence de traitement, environ 50 % des enfants vivant avec le VIH décèdent avant d'avoir deux ans.

L'étude rapporte l'expérience du service A des Maladies Infectieuses de l'EHS EL HADI FLICI en matière de prise en charge des enfants infectés par le VIH et décrit les aspects épidémiologique, clinique et thérapeutique de cette infection chez l'enfant. Il s'agit d'une infection par le VIH-1 dans 100%.

Population et Méthodes

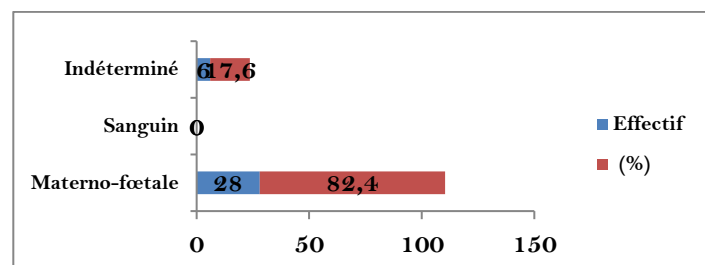
Il s'agit d'une étude monocentrique prospective réalisée sur deux ans portant sur une population d'enfants de moins de 15 ans vivants avec le VIH

suivis dans le service A de Maladies Infectieuses de l'hôpital El Hadi Flici

Résultats

La transmission verticale (mode de transmission dominant) a été évoquée dans **82,4 %** des cas et dans **17,6%** la contamination était indéterminée.

Répartition des patients selon le mode contamination



Trente-quatre enfants de moins de 15 ans ont été recrutés et mis sous traitement antirétroviral. Les filles étaient prédominantes (**61,8%**) avec un sexratio (F/G) de 1,61.

Répartition des patients selon le sexe

Sexe	Effectif	%
Masculin	13	38.2
Féminin	21	61.8
Total	34	100

L'étude de l'âge des enfants au moment du diagnostic qu'il varie de 2 mois à 144 mois, les moins de 12 mois (dans 05 cas) ont représenté **14.7 %** et celle de la tranche d'âge de 24 à 48 mois (dans 09 cas) a représenté plus d'¼ des cas (**26.5%**).

Répartition des patients selon l'âge au moment du diagnostic

Classe d'âge (en mois)	Effectif (%)
< 6	2 5,9
6 à 11	3 8,8
12 à 17	7 20,6
18 à 23	2 5,9
24 à 48	9 26,5

60 à 84	6 17,6
> 84	5 14,7
	34
	100

1/3 de ces enfants infectés par le VIH ont été dépistés et pris en charge au-delà de l'âge de 4 ans

Le niveau d'instruction de la mère a varié globalement, plus de la moitié de cas ont un niveau d'instruction primaire, **soit 52.9 %**, et presque un quart de cas était illettré, soit un taux de 23.5%

Répartition des patients selon le niveau d'instruction de la mère

Niveau d'instruction de la mère	Masculin Effectif %	Féminin Effectif %	Effectif Total (%)
Illettré	4 30.8	4 19.0	8 23,5
Primaire	6 46.2	12 57.1	18 52,9
Moyen	1 7.7	3 14.3	4 11,8
Secondaire	2 15.4	1 4.8	3 8,8
Supérieur	0 0	1 4.8	1 2,9
Total	13 100	21 100	34 100

Aucun antécédent n'a été révélés chez plus d'1/4 (26.5 %) d'enfants infectés par le VIH

Répartition des patients selon les antécédents personnels

Antécédents personnels	Total	%
Infections		
Hospitalisation	10	29,4
Infections +	3	8,8
Hospitalisation	12	35,3
RAS	9	26,5
Total	34	100

Le plus souvent, la 1^{ère} consultation a eu lieu dans le mois qui suit le diagnostic. Toutefois, ce délai a dépassé 6 mois pour 05 cas et de 12 mois pour 02 cas.

Répartition des patients selon la date de découverte de l'infection VIH

Entre 1mois et 6mois	Plus de 6mois	Plus de 12 mois
27 cas	5cas	2 cas

Les circonstances de découvertes étaient représentées majoritairement par les manifestations cliniques dans (82,35%) soit 28 cas.

Répartition des patients selon la forme clinique

Formes symptomatiques	Formes asymptomatiques
28 cas	6 cas

La diarrhée a été retrouvée chez 06 patients soit un taux de **17, 6 %**, suivie par la toux avec un taux de **20.6 %**, tandis que les vomissements ont représenté **2.9 %**.

Répartition des patients selon les signes fonctionnels

Signes fonctionnels	Nombre %
Diarrhée	6 17.6
Vomissements	1 2.9
Toux	7 20.6

L'examen clinique est revenu dans la majorité des cas normal excepté la présence de certains signes.

Il s'agit d'adénopathies périphériques dans 13cas, de signes pulmonaires à type de râles seuls, de tirage seul ou râles associés à un tirage. Ces signes pulmonaires ont été retrouvés **chez 06 enfants**. Les signes abdominaux sont représentés par une distension abdominale **chez 08 enfants**, une éruption cutanée a été observé dans 02 cas de même qu'une hépatomégalie.

Répartition des signes cliniques physiques selon la fréquence

Signes cliniques physiques	Nombre de cas
ADP périphériques	13cas
Râles pulmonaires + tirage	6 cas
Distension abdominale	8 cas
Éruption cutanée	2 cas
Hépatomégalie	2cas
Otite purulente	2 cas
Splénomégalie	12 cas
Masse abdominale palpable	1 cas

Selon la classification immunologique CDC Atlanta 1994, un déficit immunitaire sévère n'a été observé que chez 07 enfants (20,59 %). Parmi les 34 enfants, 14 ne présentaient pas de déficit avant le traitement ARV (41,17 %).

TAUX DE CD4	EFFECTIFS	%
Pas de déficit	14	41,17
Déficit modéré	13	38,24
Déficit sévère	07	20,59

Une charge virale élevée a été retrouvée chez 22 enfants (64,7%) parmi eux 08 avaient une charge virale est très élevée > à 1000000 copies/ml. Chez 07 enfants la charge virale a été considérée comme faible <à 30000 copies/ml.

CHARGE VIRALE PLASMATIQUE	EFFECTIFS	%
< 30000 copies	07	20,60
30000 < CVP < 100000 copies	05	14,70
> 100000 copies	22	64,70

Le délai entre la date de la 1^{ère} consultation et la date du début du traitement ARV varie de 0 à 21 jours avec une moyenne de $6,91 \pm 6,52$ jours.

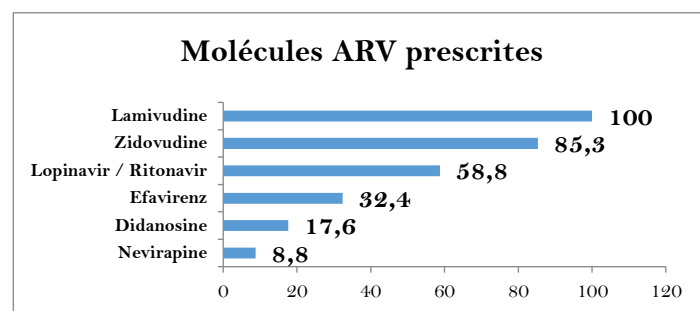
Répartition des patients selon le délai entre la date de la 1^{ère} consultation et la date du début du traitement ARV

Effectif	Valeurs extrêmes	Moyenne	Médiane	Ecart-type	Quartiles
34	0 à 21	6,91	4,00	6,52	2,0 ; 10,0

Traitement antirétroviral instauré

Dans la grande majorité des cas, la Zidovudine a été utilisée (29 cas) associée à la Lamivudine dans tous les cas et au Lopinavir/ritonavir dans plus de la moitié des cas. La Névirapine n'a été utilisée que dans environ 9%.

Molécules Antirétrovirales prescrites



Les molécules antirétrovirales sont administrées en fonction du poids et la présentation sirop a été dans la majorité des cas la plus utilisée.

Chez 15 patients soit 44,11%, le schéma utilisé était l'association de deux INTI : AZT + 3TC avec un IP (LPV/r), alors que chez 11 patients soit 32,35%, le schéma utilisé était l'association de deux INTI : AZT+3TC avec un INNTI (EFV)

Associations antirétrovirales prescrites

Association antirétrovirale	Effectif	%
AZT+3TC+LPV/r	16	47,06
AZT+3TC+EFV	10	29,41
DDI+3TC+LPV/r	05	14,71
AZT+3TC+NVP	03	8,82

L'observance dans notre étude au cours du suivi était bonne dans 23 cas. 11 enfants étaient non observant de leur traitement.

L'observance du traitement était évaluée sur le respect de la dose prescrite, de l'horaire de la prise, les oublis, le refus de la prise de traitement, l'indisponibilité du traitement et l'irrégularité des visites médicaux

Observance durant le suivi	Nombre de cas	Pourcentage %
Bonne	23	67,64%
Mauvaise	11	32,35%

Tous les enfants ont évolué favorablement, aucun perdu de vue ni décès n'a été noté

Discussion

Durant notre étude, notre cohorte a compris 34 enfants qui ont été recrutés sur une période de deux (02) ans, un recrutement qui semblait faible mais rejoint les données recueillies dans la littérature ayant conduit des études avec une méthodologie prospective au moment où le recrutement a été plus grand dans les études rétrospectives

La moyenne d'âge est variable dans les différentes séries de la littérature, les résultats de notre série sont proches de l'étude de Luque (3) et de Dirajlal-Fargo (4)

Une prédominance du sexe féminin est retrouvée par plusieurs auteurs (3,4,5, 6) résultat comparable à notre étude

Dans notre série, la transmission mère –enfant était le mode de transmission le plus dominant soit

82.40% des cas, ce qui rejoint les données de la littérature (7)

Les circonstances de découverte varient en fonction des séries. Cependant, la découverte suite aux manifestations cliniques reste prédominante, résultats comparables à nos données comme les données de l'étude de AhrikatO (8)

Les signes digestifs ressortent différemment en fonction des séries de la littérature, les symptômes et les signes les plus fréquemment retrouvés sont la diarrhée. La série de Fru (9) rejoint nos données.

Les polyadénopathies au cours de l'infection à VIH sont fréquentes. Dans notre série les ADP sont retrouvées dans 38,23%, résultats rejoignant ceux de Fru (9) et Taipale (10)

Les critères prédictifs de la progression de l'infection VIH sont le taux des CD4 et la charge virale. Le taux des CD4 indique le degré d'immunodépression et, par conséquent, le risque de complications à court ou à moyen terme (11). Ces deux critères sont indépendants chez l'enfant, mais le taux des lymphocytes T CD4 reste le facteur pronostique le plus utile et le plus puissant (11).

Dans notre étude 41,17% des enfants n'avaient pas de déficit immunitaire résultat presque comparable à celui de la série de Yonoba (12) alors qu'un déficit sévère n'a été retrouvé que chez 20,59 % cas contrairement dans la série de Keiser (13) où il est dans 51%

Dans notre série, 23,53% des malades avaient une charge virale > 1000000 copies/ml, résultat approximatif de l'étude de Jihane RIZKOU (14) dans 26.53%

Dans notre étude, tous les enfants ont reçu une trithérapie à base de 2INTI+1P ou 2INTI+1INNTI, suivant les recommandations de notre guide national de prise en charge thérapeutique de l'infection VIH/Sida qui sont les mêmes recommandations de l'OMS. Les séries de Makadzange et Mutwa adoptaient le schéma de 2INTI + 1 INNTI pour la majorité de leurs patients (15,16).

Un suivi des enfants sous traitement ARV est important pour assurer la réussite de ce traitement et identifier les problèmes d'observance.

Le problème majeur des antirétroviraux est celui de l'observance, du fait de la complexité et de la durée du traitement, ce qui nécessite une évaluation régulière avec un encadrement des parents sur la prise de traitement (17). Dans notre étude 67,64% des cas l'observance a été bonne. Ce résultat est comparable aux données de la littérature (18, 19)

Conclusion

L'avènement de la trithérapie en 1996 dans la prise en charge de l'infection VIH a incontestablement amélioré le pronostic des personnes vivants avec le VIH et de leur famille, leur permettant de vivre une vie quasi normale, l'infection à VIH est désormais considérée comme une affection chronique. Des progrès intéressants ont été réalisés dans notre pays en matière de prise en charge des enfants infectés par le VIH. Mais malgré ces progrès notables, un certain nombre de points faibles persistent qu'il est nécessaire de soulever : Le dépistage reste encore tardif chez les parents puisque la plupart des enfants sont encore révélateurs de la maladie des parents. Le dépistage reste également tardif chez les enfants avec des prises en charge à des stades tardifs de la maladie. Beaucoup d'efforts sont nécessaires pour améliorer l'accès au dépistage et au diagnostic biologique, sensibiliser le personnel médical à cette infection, renforcer et étendre les structures de dépistage. Tous les efforts doivent se concentrer sur la prévention de la transmission maternofoetale (verticale) de cette affection. Cet objectif reste possible vu les expériences positives des pays développés.

Références

1. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_fr.pdf
2. Laboratoire national de référence du VIH (LNR)
3. Luque MT, Jenkins CA, Shepherd BE, Padgett D, Rouzier V, Succi RCM, Machado DM, McGowan CC, Vermund SH, Pinto JA.
4. Dirajlal-Fargo S, Musiime V, Cook A, Mirembe G, Kenny J, Jiang Y, Debanne S, Klein N, McComsey GA.
5. Skeen S, Macedo A, Tomlinson M, Hensels IS, Sherr L.
6. Makadzange AT, Higgins-Biddle M, Chimukangara B, Birri R, Gordon M, Mahlanza T, McHugh G, van Dijk JH, Bwakura-Dangarembizi M, Ndung'u T, Masimirembwa C, Phelps B, Amzel A, Ojikutu BO, Walker BD, Ndhlovu CE.
7. Fru FS, Chiabi A, Nguefack S, Mah E, Takou V, Bogne JB, Lando M, Tchokoteu PF, Mbonda E.
8. Taipale A, Pelkonen T, Taipale M, Roine I, Bernardino L, Peltola H, Pitkäranta A
9. Yonaba C, Kalmogho A, ApolineSondo K, Nacoulma M, Okengo K, Ouédraogo F, Zoungrana C, Kabore A, Koueta F, Kam L.
10. Keiser O, Blaser N, Davies MA, Wessa P, Eley B, Moultrie H, Rabie H, Technau KG, Ndirangu J, Garone D, Giddy J, Grimwood A, Gsponer T, Egger M ; for IeDEA Southern Africa.
11. Thèse : L'infection rétrovirale chez l'enfant au CHU de Marrakech 2018 : Jihane RIZKOU
12. Makadzange AT, Higgins-Biddle M, Chimukangara B, Birri R, Gordon M, Mahlanza T, McHugh G, van Dijk JH, Bwakura-Dangarembizi M, Ndung'u T, Masimirembwa C, Phelps B, Amzel A, Ojikutu BO, Walker BD, Ndhlovu CE.
13. Mutwa PR, Boer KR, Asiimwe-Kateera B, Tuyishimire D, Muganga N, Lange JM, van de Wijgert J, Asiimwe A, Reiss P, Geelen SP.
14. Sylla M, Dicko-Traore F, Oumar AA, Traore D, Traore H, Kone D, Keita MM.
15. Thanyawee P, Aurnporn O, Noppadon A, et al. Efficacy of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected children participating in Thailand's national access to antiretroviral program. Clin Infect Dis 2005;41:100–4.
16. Simoni JM, Montgomery A, Martin E, et al. Adherence to antiretroviral therapy for pediatrics HIV infection: a qualitative systematic review with recommendations for research and clinical management. Pediatrics 2007;119:e1371–83.



Fractures supracondyliennes de l'humérus par extension d'indication chirurgicale chez l'enfant à l'Ouest d'Alger

Supracondylar humeral fractures by extension of surgical indication in children in western Algiers

N. Boumezber^{1*}

¹ Université des Sciences de la Santé Faculté de médecine Alger
Service de Chirurgie pédiatrique CHU Bénimessous. Alger. Algérie.

* Email : boumezber@univ-alger.dz

Résumé

Les fractures supra-condyliennes de l'humérus en extension (FSCHE) chez l'enfant, représentent plus de 18 % de l'ensemble des fractures pédiatriques et 60 % des fractures du coude, Le diagnostic des FSCHE est simple, basé sur une radiographie standard du coude de l'enfant traumatisé. Ces fractures se produisent au cours des accidents de la vie courante notamment les accidents domestiques et peuvent engendrer des complications graves telles que le cubitus varus.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude descriptive de 150 enfants présentant une FSCHE déplacée, opérés et suivis au sein du service de chirurgie pédiatrique du CHU de Béni-messous sur une période de 3ans.

Résultats : L'âge moyen des patients était de 6.51+/- 2,74. La prédominance masculine était nette. Le côté gauche était retrouvé dans 66%, le type IV était le plus dominant, avec un taux de 78,7%. Les lésions osseuses associées étaient rencontrées dans 4% des cas et sont représentées par une fracture homolatérale des deux os de l'avant-bras. Les étiologies étaient dominées par les accidents domestiques (77%) dans un premier lieu et les accidents sportifs (24%) dans un second. Le type IV était le type de fracture le plus fréquemment rencontré.

Conclusion : Les FSCHE sont des fractures fréquentes chez l'enfant et sont pourvoyeuses de complications et de séquelles graves.

Mots clés : Fractures supra condyliennes ; Humérus ; Enfant ; Accidents domestiques ; Cubitus varus.

Abstract

Supracondylar extension fractures of the humerus (SEFH) in children account for over 18% of all pediatric fractures and 60% of elbow fractures. Diagnosing SEFH is straightforward, based on a standard elbow X-ray of the injured child. These fractures occur during common household accidents and can lead to serious complications, such as cubitus varus.

Materials and Methods: This was a descriptive study of 150 children with displaced SEFH who were operated on and followed at the Pediatric Surgery Department of the Béni-Messous University Hospital over a 3-year period.

Results: The average age of the patients was 6.51 +/- 2.74 years. There was a clear male predominance. The left side was involved in 66% of cases. Type IV fractures were the most dominant, with a rate of 78.7%. Associated bone injuries were found in 4% of cases and were represented by a homolateral fracture of both forearm bones. The etiologies were primarily dominated by domestic accidents (77%), followed by sports accidents (24%). Type IV was the most frequently encountered fracture type.

Conclusion: SEFH are common fractures in children that can lead to serious complications and long-term sequelae.

Keywords: Supracondylar fractures; Humerus; Child; Domestic accidents; Cubitus varus.

Introduction

La FSCHE représente la fracture du coude la plus fréquente chez l'enfant et constitue environ 60 % de toutes les fractures du coude. Le pic de fréquence se situe entre 5 et 7 ans [1]

Aux USA [2] ; les FSCHE représentent 55% à 75% et en France [3] ces fractures représentent 45% à 75% de l'ensemble des fractures du coude. Le mécanisme est indirect, représenté par une simple chute sur la paume de la main. [4] suite à des accidents de la vie courante notamment les accidents domestiques. Le diagnostic des FSCHE est simple, basé sur une radiographie standard du coude de l'enfant. Selon la classification de Lagrange et Rigault [5], le type III et IV relèvent d'un traitement chirurgical et sont les plus difficiles à traiter. L'objectif de cette étude est de déterminer le profil épidémiologique de cette fracture qui peut avoir des conséquences physiques, sociales et émotionnelles néfastes sur l'enfant et sa famille

2. Matériel et Méthode

Une étude prospective a été menée sur une période de 3 ans (2023) au sein du service de chirurgie pédiatrique du CHU Béni-messous d'Alger. Les données ont été recueillies à partir des cas admis et traités aux urgences. Les critères d'inclusion ont englobé toutes les FSCHE de type III et IV selon la classification de Lagrange et Rigault. Les patients présentant des fractures complexes et les polytraumatisés ont été exclus. Les données recueillies comprenaient l'âge, le sexe, le mécanisme, le côté de la fracture, le type et les lésions associées.

L'analyse des données a été effectuée sur le logiciel Epidata.

3. Résultats

La tranche d'âge la plus fréquemment rencontrée se situe entre 05 et 09 ans. L'âge moyen des patients était de 6.51+/- 2,74 avec une médiane de 6 ans et une extrême d'âge de 2 à 14 ans ; 70% de nos patients sont des garçons, le sex-ratio est de 2,33. Concernant les circonstances de l'accident, ces fractures sont dues aux accidents domestiques

dans 76,66 % des cas (115 malades), les accidents sportifs représentent 23,33% des cas (35 malades) ; Les accidents sportifs sont plus fréquents chez les garçons ils représentent 82,9%, les accidents domestiques sont surtout rencontrés chez les filles qui représentent 33,9%. Les FSCHE prédominent à gauche dans 66 % des cas et à droite dans 34%. Aucun cas de bilatéralité n'a été trouvé, Le type IV est le type de fracture le plus fréquent, il est retrouvé dans 78,7% des cas (118 patients).

Les lésions osseuses associées sont représentées par des fractures homolatérales du ¼ inférieur des deux os de l'avant-bras, et ne sont présentes que dans 4% des cas (6 patients).



Figure n°1 : FSCHE type III



Figure n°2 : FSCHE type IV

4. Discussion

Les résultats de notre étude mettent en évidence une prévalence significative des FSCHE avec une nette prédominance masculine (70% des cas) et un sex-ratio de 2,33. Ceci peut s'expliquer par le fait que les garçons sont beaucoup plus turbulents que les filles ce qui les expose aux chutes et aux traumatismes. [6]

Les FSCHE sont des fractures qui touchent essentiellement les jeunes enfants, de ce point de vue l'âge moyen des patients dans notre série est de 6.51+/- 2,74 ans avec une médiane de 6 ans. La tranche d'âge la plus fréquemment rencontrée se situe entre 05 et 09 ans, ce qui corrobore les faits dans la littérature qui rapporte un pic de fréquence à 6,5 ans [5,7,8]. Selon la série de Marquis [9], les FSCHE sont fréquentes entre 2 et 10 ans et prédominent entre 5 et 8 ans avec un âge moyen de 6,7 ans, le sexe masculin représente 62,8% des cas. En 2021, Zhou [10] et all ont répertorié 57,1% de garçons contre 42,9% de filles sur un total de 14 enfants pris en charge pour FSCHE. Park [11] et all en 2023 ont compté, sur une série de 24 enfants traités pour FSCHE, 75% des garçons, cette prédominance masculine est retrouvée dans toutes les séries de la littérature.

Il est souvent difficile de réaliser l'examen clinique du coude fracturé de l'enfant du fait de l'installation rapide de l'œdème et de la douleur. L'impotence fonctionnelle est de règle. Les signes cliniques sont généralement évidents et non spécifiques. De ce fait, le diagnostic clinique ne peut-être que suspecté devant ces signes quasi présents. Les repères anatomiques du coude sont souvent de recherche difficile, ils sont effacés dans 76% des cas. L'objectif essentiel de cet examen clinique est de rechercher les lésions associées notamment vasculaires, nerveuses et cutanées, dans notre série, les cas associés à des lésions vasculonerveuses ou ouverture cutanée sont éliminés d'emblés. Fal et Damsin [12] notent que ces fractures, tout stade confondu restent isolées dans plus de 90% des cas. Toutefois, il faut signaler que les fractures à grand déplacement sont pourvoyeuses de complications vasculo-nerveuses qu'il faut impérativement rechercher en priorité, dès l'arrivée de l'enfant traumatisé aux urgences.

Les FSCHE prédominent à gauche 66 % des cas (99 enfants) contre 34 % des cas à droite (51 enfants), aucun cas de bilatéralité n'a été trouvé dans notre série, dans la série de Mboutol-Mandavo [13], le bras droit était dominant dans

90,1%. Dans l'étude de Razosonazan [14], le côté gauche était atteint dans 66,7% des cas. Ce constat est rapporté par la plupart des auteurs. Selon la série de Marquis [9], le côté gauche est atteint dans 60,8% des cas. Qureshi et all [15] retrouvent une prédominance des FSCHE du côté droit. D'après Carliez [16], le bras non dominant aurait une balance musculaire inefficace avec une résistance moindre ne permettant pas un verrouillage suffisant du coude. [17]

Les lésions associées sont représentées par des fractures homolatérales du ¼ inférieur des deux os de l'avant-bras qui représente " le coude flottant", nous avons retrouvé 6 cas de fracture des deux os de l'avant-bras soit 4 %. M. Dembélé Siméon [18] dans sa série n'a retrouvé qu'1 seul cas soit 3,33% de ses malades ; Damsin et al [12] ont noté que dans plus de 90 % des cas les FSCHE sont isolées, car souvent il s'agit d'un traumatisme non violent. La prise en charge de ces lésions associées s'effectue de façon habituelle [19].

Auteurs	Latéralité		Garçons	Filles
	Droite	Gauche	%	%
Zhan et al. ²⁰ (2020)	5	9	64.3	35.7
Xue et al. ²¹ (2021)	7	14	57.1	42.9
Zhou et al. ¹⁰ (2021)	8	6	57.1	42.9
Qureshi et al. ¹⁵ (2023)	12	4	68.75	31.25
Park et al. ¹¹ (2023)	8	16	75	25
Notre série (2024)	51	99	70	30

5. Conclusion : Les fractures supra-condyliennes de l'humérus (FSCH) sont des lésions fréquentes, Pouvant engendrer des séquelles graves avec des conséquences importantes sur la santé physique et émotionnelle de l'enfant. Cependant, en adoptant des stratégies de prévention basées sur la sensibilisation des parents et de l'enfant, il est

possible de réduire efficacement ce type de fractures.

Une approche proactive permettrait d'éviter un grand nombre d'hospitalisations liées à ces traumatismes, avec un impact socio-économique significatif.

Références

[1]. De Boeck h, van isacker. Fractures de l'extrémité inférieure de l'humérus chez l'enfant appareil locomoteur, 14-041-b-10, 2007.

[2]. Beaty Jh, Kasser Jr. the elbow region general concepts in the pediatric patient. In: Kasser jr, editor. Rockwood and Wilkins K fractures in children. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2006. P 529-541.

[3]. Karapinar l, ozturk h, altay t, kose b. closed reduction and percutaneous pinning with three kirschner wires in children with type iii displaced supracondylar fractures of the humerus. Acta orthop traumatol turc 2005 ; 39 (1): 23-9.

[4]. Hugo de Boeck, fracture de l'extrémité inférieure de l'humérus chez l'enfant, volume, Issue, /2003, ISSN0246-0467.

[5] Lagrange J. et Rigault. P. Les fractures supracondyliennes chez l'enfant Rev. Chir. Orthop 1962 .48 :33-414

[6]. Naji Uk, Zahid A, Faheem. U type III supracondylar fracture of humerus: Results of open reductions and internal fixation after failed closed reduction. Rawal med j 2010; 35:156-9. [Cité 17 sept 2024] <https://www.rmj.org.pk/fulltext/27-1294072062.pdf>. 1726561650

[7]. Shenoy Pm, Islam a, Puri r. Current management of paediatric supracondylar fractures of the humerus. Cureus. 15 Mai 2020 ;12(5): e8137

[8]. Vaquero-picado a, González-Morán g, Moraleda l. management of supracondylar fractures of the humerus in children. Efort open rev. Oct 2018 3(10):52640.

[9]. Marquis Cp, Cheung g, Dwyer jsm, emery dfg. supracondylar fractures of the humerus. Curr orthop 2008; 22:62-9.

[10]. Zhou h, zhang g, li m, et al. Réduction fermée et épinglage percutané dans le traitement des fractures de la jonction métaphysaire-diaphysaire distale humérale

chez l'enfant: une étude technique et des résultats préliminaires. Front pediatr 2021 ; 9 : 670164.

[11]. Park ms, kim jr, sung kh, et al. Comparaison des résultats fonctionnels et esthétiques en fonction du niveau de fracture dans les fractures pédiatriques de l'humérus supracondylienne de type iii de Gartland. Clin orthop surg 2023 ; 15(4) : 668-677.

[12]. Damsin Jp, Langlais J. Les fractures supracondyliennes. Rapport à la 61ème réunion annuelle de la SOFCOT, symposium sur les fractures du coude sous la direction de j.c. Pouliguen. Rev. Chir. Orthop 1987;73 : 417-490.

[13]. Mboutol-mandavo C1,2, Imbenga M1,2, Ondima Ipl1,2, Miéret jc2, service2, Ntsiba h1,3. Traitement chirurgical des fractures supracondyliennes déplacées de l'humérus chez l'enfant au CHU de Brazzaville.

[14] Razoson Razanakolona Maminiaina (scrib) prise en charge des fractures supracondyliennes stade iv de Lagrange et Rigault à l'Université d'Antananarivo faculté de médecine. Année : 2015. Fax : 22 277 04 - : bp. 375 Antananarivo Madagascar

[15]. Qureshi s, ahmad i, masood f, et al. Résultat à court terme du traitement par fils de kirschner croisés percutanés dans les fractures de la jonction diaphysaire métaphysaire métaphysaire distale masculine pédiatrique. J fatima Jinnah med univ 2023; 16: 79-83.

[16]. Carliez h. Réduction non chirurgicale des fractures supracondyliennes de l'humérus. Paris : Sauramps; 1990: p 117-23.

[17]. H. Bracq, M. Chapuis. Fractures de l'extrémité inférieure de l'humérus chez l'enfant, appareil locomoteur, [14-041-b-10]. 2000.

[18]. M. Dembélé Siméon. Etude épidémiologique et thérapeutique des fractures supra condyliennes du coude chez l'enfant de 0 à 15 ans au CHU Gabriel touré 2020.

[19]. Diméglio. A. le coude en croissance. Le coude traumatique de l'enfant. Masson paris 2001. 1031-36. ISBN 9782294005909.

[20]. Zhan d, zhiqun z, kai t, et al. Analyse des effets cliniques de l'onglage intramédullaire rétrograde, élastique stable dans les fractures de la jonction métaphysaire-diaphysaire de l'humérus distal chez l'enfant. Chinois clin j pract pediatr 2020 ; 35(14) : 10.

[21].Xue yl, chen yg, bian xj et al. mini plaque latérale et fixation assistée par fil kirschner pour le traitement de la fracture de la jonction métaphysaire humérale distale chez les enfants. zhongguo gu shang 2020;33(4): 379–382



Comment réaliser une capillaroscopie : Guide du débutant ***How to perform a capillaroscopy: Beginner's guide***

Abdellaoui Selma

¹ Service de rhumatologie CHU Beni messous , Algérie; Email, sante76@hotmail.fr

Résumé :

La capillaroscopie est un outil intéressant qui permet d'étudier les anomalies qualitatives et quantitatives de la microcirculation au niveau du repli sus-unguéal proximal. Elle est de plus en plus utilisée en rhumatologie, en médecine interne et en dermatologie. L'avantage de la vidéo-capillaroscopie est le stockage des images à travers l'évolution dans le temps de la pathologie du patient présentant une sclérodermie, une dermatomyosite ou une connectivite mixte. Cet examen complémentaire permet facilement de différencier un état normal rencontré au cours d'une maladie de Raynaud d'un état pathologique révélant une connectivite. En plus de son apport diagnostique, elle a aussi un intérêt pronostique prédictive notamment de survenue d'ulcères digitaux et/ou de complications systémiques au cours de la sclérodermie. Elle permet de différencier les connectivites entre elles, de contribuer à l'enquête étiologique des nécroses digitales et des pneumopathies interstitielles diffuses survenant au cours des syndromes sclérodermiiformes ou pseudo- sclérodermiiformes.

Mots clés : Capillaroscopie ; phénomène de Raynaud ; microangiopathie.

Abstract:

Nail-fold capillaroscopy is an interesting tool that makes it possible to study qualitative and quantitative abnormalities of the microcirculation at the level of the proximal supra-ungual fold. It is increasingly used in rheumatology, internal medicine and dermatology. The advantage of video-capillaroscopy is the storage of images through the follow-up of presenting scleroderma, dermatomyositis or mixed connective tissue diseases patients. Capillaroscopy makes it easy to differentiate a normal examination during a primary Raynaud's phenomenon, from pathologic one discover in connectivite diseases. In addition to this diagnostic role, it is also prognostic and predictive of digital ulcers occurrences and/or systemic complications basically in scleroderma. At least, it is useful for differential connectivite tissue diagnosis , for etiological investigation of digital necroses and of interstitial lung diseases finding in sclerodermiiform or pseudo-sclerodermiiform syndromes.

Keywords: Capillaroscopy; Raynaud's phenomenon; microangiopathy.

Introduction

La visualisation des capillaires situés dans le repli sus-unguéal peut se faire grâce à l'utilisation de la capillaroscopie [1]. Cette visualisation au microscope est possible à l'aide à l'application d'une huile à immersion sur ce repli. Les allemands ont publié les tous premiers ouvrages sur la capillaroscopie au début du vingtième siècle. Depuis trente ans, cet outil connaît un regain d'intérêt en Europe et aux États-Unis, essentiellement dans l'exploration du phénomène de Raynaud primaire et secondaire [2], puis dans la sclérodermie systémique. Cette technique de base s'est améliorée après l'avènement de la vidéo-capillaroscopie, permettant de stocker les images d'un même malade durant le suivi de sa maladie et de les comparer au fil des années. Ses indications dans le diagnostic et le pronostic des connectivites deviennent de plus en plus nombreuses [3]. Un grossissement $\times 100$ à 200 , permet de visualiser la microcirculation superficielle dans les papilles dermiques. Les anses capillaires du repli sous-unguéal sont agencés en « U » inversé parallèles à la surface de la peau. Le plexus artériel est issu d'une artériole terminale prenant un trajet ramifié. Chaque anse possède une branche afférente artérielle fine et une branche efférente veineuse plus dilatée, se déversant dans les plexus sous-papillaires veineux.

2. Matériel

On commencera l'examen par l'application d'une goutte d'huile (cèdre) ou de paraffine à la base de l'ongle. L'observation de fait par épi-illumination en lumière froide à l'aide d'un microscope à grossissement 20 à 200 . La vidéo-capillaroscopie (couplage du microscope à une caméra haute définition numérique et un ordinateur) est un outil plus complet, il permet de visualiser l'image sur l'écran. Cette image peut être figée, zoomée et archivée. On pourra ainsi facilement déplacer la règle de mesure de 1 mm pour calculer la densité des capillaires ou mesurer la distance entre deux points comme le diamètre des capillaires.

Cet examen est réalisé en position assise sur tous les doigts des deux mains sauf les pouces, la visualisation des ongles des orteils est peu

informative et donc non faite en pratique [4]. La température de la pièce d'examen doit être entre 22 et 26°C afin d'éviter la vasoconstriction. Il ne faudrait pas appliquer de vernis à ongles, faire une manucure ou consommer du tabac avant l'examen. Une hyperkératose sus-unguéale ou une hyper pigmentation cutanée peuvent rendre l'examen plus difficile. Car ce que l'on voit n'est pas le capillaire proprement dit mais le flux des globules rouges qui moule sa paroi.

3. Indications

Cet examen est indiqué dans l'exploration du phénomène de Raynaud primaire ou secondaire [5]



(Fig.1).

Figure n°1 : Phénomène de Raynaud clinique à sa phase syncopale

4. Que peut-on visualiser à la capillaroscopie ?

1- Capillaroscopie normale :

La densité se mesure en comptant le nombre de capillaires sur 1mm sur chaque doigt à la base de la 1ère rangée, elle est de $9-14/\text{mm}$ (la densité est plus faible au 5ème doigt). La taille du capillaire est représentée par le diamètre de l'anse qui est $<20\mu\text{m}$. La forme des capillaires est un « U » inversé en épingle à cheveux, l'organisation du lit capillaire est d'alignement parallèle sur un fond rose pâle. Le diamètre de l'anse afférente est de $8-10\mu\text{m}$ et l'anse efférente de $10-14\mu\text{m}$. Dans la lumière à fort grossissement, le flux des globules rouges est continu (Fig.2).

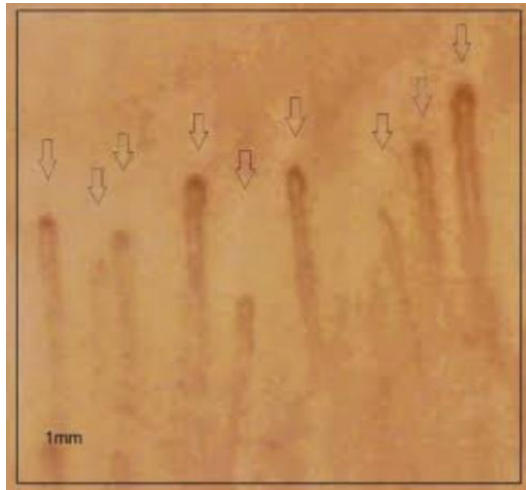


Fig.2 Examen de capillaroscopie normale : Densité : 9 capillaires sur une ligne de 1mm. Diamètre : <20um
Anomalies morphologie : Absents. Hémorragies : Absents
Source: Smith V. et al. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. Autoimmunity Reviews. 2020

2- La dystrophie mineure :

L'examen retrouve des capillaires dilatés (diamètre de l'anse compris entre 20 et 50um) sur une surface globale <15%.
On notera la présence de distorsions prenant différents aspects : en créneau, en boucle...
Il s'agit d'une variante à la normale, sans signification pathologique. La capillaroscopie pourra être refaite dans les 6 mois.

3- Lésion élémentaire ou microangiopathie :

Les anomalies peuvent être aussi bien quantitatives que qualitatives [6]. (Tableau1.) (Fig.3,4).

Table N°1. Évaluation quantitative et qualitative de la capillaroscopie

Anomalies	Quantitatives	Qualitatives
Densité	- Densité réduite <9/mm - Raréfaction < 7/mm -Plage déserte <2/mm (zone avasculaire)	
Diamètre de l'anse		-Dilatation >20um -Capillaires régressifs
Organisation du lit capillaire		Désorganisation (perte du parallélisme)
Fond (rose)		Pâle ou foncé
Flux GR		Continu/discontinu (Sludge)
Néo angiogenèse (Hypoxie)		-Dystrophie mineure (Type V à VII) -Capillaires ramifiés (Feuille de Fougère ou Bushy de type VIII)
Espace péri-capillaire		- Œdème (flou) - Hémorragie (en pile d'assiettes...)

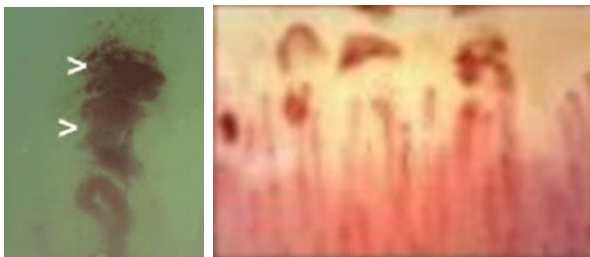


Fig.3 Hémorragie = extravasation des GR : En pile d'assiettes, en nappes.
Source : Senet P. Phénomène de Raynaud : Intérêt de la capillaroscopie. 2018

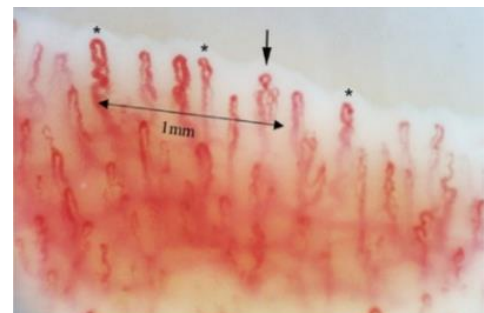


Fig.4 Capillaires tortueux : Dystrophie mineure de type V à VII.
Source : Sateel.AM et al. Capillaroscopies et quantitatives. Angiologie. 2013

a) Microangiopathie non spécifique :

Elle est représentée par des lésions de dystrophie mineure retrouvées sur une surface dépassant les 15%. Avec présence de dilations (entre 20 et 50µm) de tout le capillaire ou une partie de l'anse avec quelques hémorragies. Le mégacapillaire n'est jamais présent. (Figures.5,6).

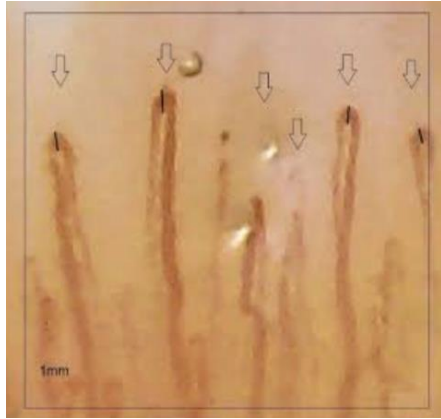


Fig.5 Lésions de dystrophie mineure : Dystrophie mineure

Source: Smith V. et al. *Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis.* Autoimmunity Reviews. 2020

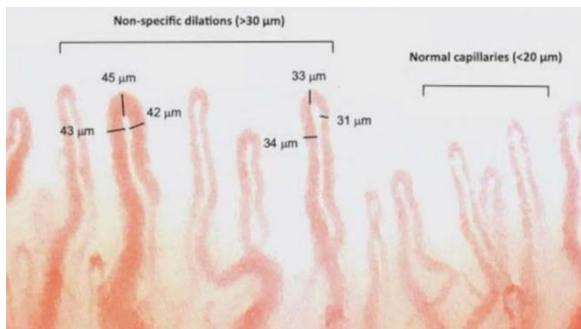


Fig.6 Microangiopathie non spécifique : Densité : 6 capillaires sur une ligne de 1mm. Diamètre : Capillaires dilatés (20-50µm) Anomalies morphologie : Absents. Hémorragies : Absents.

Source: Smith V. et al. *Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis.* Autoimmunity Reviews. 2020

Connectivites à rechercher au cours de cette entité...

Le lupus érythémateux systémique [7], le syndrome de Sjögren, syndrome des antisynthétases [8] ...

b) Désorganisation du lit capillaire :

Est représenté par la perte de parallélisme des anses avec présence de quelques capillaires ramifiés. La densité des capillaires est le plus souvent réduite.

c) Dystrophie majeure= Microangiopathie spécifique :

1- Le mégacapillaire :

Est un capillaire géant dont le diamètre dépasse 50µm [9]. Il faudrait retrouver au moins deux mégacapillaires sur deux doigts différents pour signer le caractère spécifique. (Fig.7).

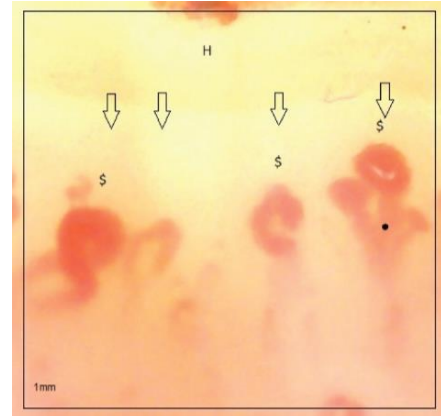


Fig.7 Microangiopathie spécifique :

Densité : 4 capillaires sur une ligne de 1mm. Diamètre : Mégacapillaires (\$). Anomalie morphologie(.) Hémorragies : Absents

Source: Smith V. et al. *Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis.* Autoimmunity Reviews. 2020

2- La néoangiogenèse ou le capillaire ramifié :

Le capillaire ramifié contient une branche irrégulière, hétérogène, survenant dans des zones de faible densité capillaire, probablement par néoangiogenèse due à l'hypoxie. L'aspect le plus classique est la dystrophie de type VIII ou la dystrophie en Fougères (Bushy capillaries). (Fig.8,9,10).



Fig.8 Microangiopathie spécifique :
Dystrophie en feuilles de fougères

Source: Smith V. et al. *Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis.* Autoimmunity Reviews. 2020

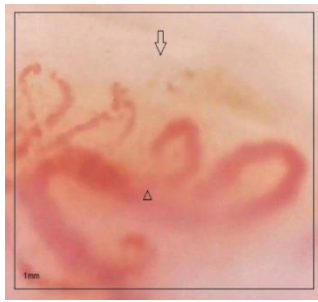


Fig.9 Microangiopathie spécifique : Densité : 4 capillaires sur une ligne de 1mm. Diamètre : Absence de mégacapillaires

Anomalies morphologie : Hémorragies : Absents

Source: Smith V. et al. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. Autoimmunity Reviews. 2020



Fig.10 Microangiopathie spécifique : Différents types de capillaires ramifiés (branching, coiled, ramified)

Source: Jammal M et al. Capillaroscopie péri unguéale : une évaluation simple et fiable de toute pathologie de la microcirculation. La Revue de Médecine Interne Volume 36, Issue 9, September 2015, Pages 603-612

3- Le capillaire régressif voire la plage déserte :

Est une zone avec un nombre de capillaires inférieure à 2/mm [10]. Le capillaire régressif est aussi appelé capillaire thrombosé, difficile à visualiser car fin et sans flux. (Fig.11)

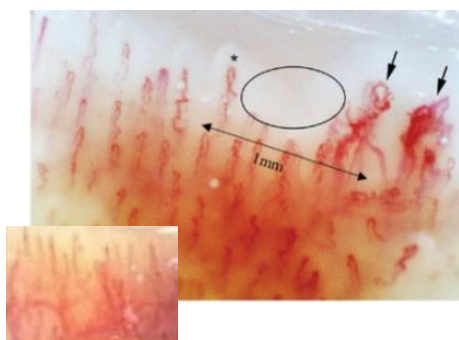


Fig.11 Microangiopathie spécifique évocatrice stade tardif de la sclérodémie Capillaire régressif*. Capillaires ramifiés (flèches). Zone avasculaire (cercle).

Source: Gyger G. et al La capillaroscopie en rhumatologie. JSCR 2013 • volume 23, numéro 4

4. Que peut-on visualiser à la capillaroscopie au cours des connectivites ?

1-Sclérodémie systémique :

Différents stades peuvent évoquer la sclérodémie systémique. Le syndrome de Raynaud est le plus souvent sévère avec troubles trophiques [11].

M. Cutolo [12] a classé le pattern capillaroscopique sclérodémique en trois stades et les principales anomalies sont les suivantes (Fig.12) :

1- Stade précoce : Présence de quelques mégacapillaires et peu d'hémorragie.

2- Stade actif : Présence de nombreux mégacapillaires et de zones d'hémorragies, diminution de la densité capillaire remplacée par quelques capillaires ramifiés et un début de désorganisation du lit capillaire.

3-Stade tardif : Absence de mégacapillaire ou d'hémorragie, nombreuses plages avasculaires, désorganisation du lit vasculaire due à la néoangiogénèse.

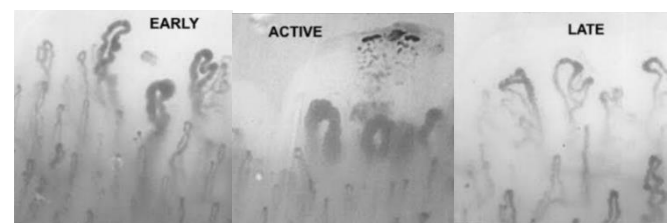


Fig.12 Classification de Cutolo des différentes phases du paysage sclérodémique

Source: Cutolo M et al. Capillaroscopy. Best Pract Res Clin Rheumatol.2008 Dec;22(6):1093-108.

2-Dermatomyosite :

Lorsque pratiquement toutes les anomalies de la microangiopathie spécifique cohabitent le diagnostic de dermatomyosite sera évoqué [13]. En effet, la présence dans un même stade de mégacapillaires « touffus », de dystrophies en feuilles de Fougères, de raréfaction capillaire, d'œdème péri-capillaire et de microhémorragie est très évocateur de cette maladie. (Figures 13, 14).

Sclérodermie Systémique	PRÉCOCE	ACTIF	TARDIF	MAO spécifique (dermatomyosite/ Sharp)
Mégacapillaire	+	+++	-	+++ touffus
Hémorragie	+	+++	-	+ (+œdème)
↘ Densité	-	+	+++ (plage déserte)	+
Ramification	-	+	+++ (Néoangiogénèse)	+++ (Fougères/ Néoangiogénèse)
Désorganisation du lit capillaire	-	+	+++	+

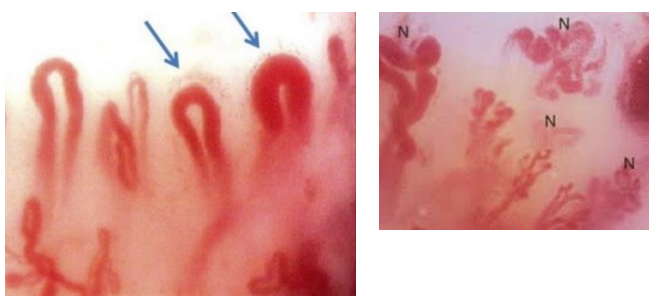


Fig.13 Association de mégacapillaires et de néoangiogénèse Mégacapillaires et ramifications simultanées.

Source: M. Cutolo. Best Pract Res Rheumatol. 2007

Fig.14 Pattern dermatomyosite : Mégacapillaires et ramifications simultanées.

Source: Moreau J et al. Évaluation comparative de la dermatoscopie et de la capillaroscopie dans le phénomène de Raynaud. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie Volume 144, Issue 5, May 2017, Pages 333-340

3-Syndrome de Sharp : Les anomalies sont semblables à celles du paysage sclérodermique. Les principales anomalies de la microangiopathie organique spécifique sont énumérées dans le tableau récapitulatif. (Tableau 2.)

Tableau 2. Tableau comparatif des principales anomalies retrouvées en cours de la microangiopathie spécifique.

6. Intérêt pronostique de la capillaroscopie :

La capillaroscopie est un outil reproductible, non invasif et peu onéreux, permettant le diagnostic précoce et le suivi des connectivites, notamment la sclérodermie systémique. Le résultat de cet examen fait partie des critères diagnostiques de sclérodermie ACR/EULAR [14]. Son intérêt pronostic à court ou long terme, est de plus en plus utilisé afin de prédire les complications

vasculaires et troubles trophiques ou pulmonaires des maladies systémiques [15].

7. Conclusion :

Les lésions retrouvées à la capillaroscopie sont diverses et variées. Chaque pattern évoque une entité phénotypique particulière évoquant une maladie systémique spécifique. Il s'agit d'un outil à la fois diagnostique qui permet d'orienter la démarche étiologique à un stade précoce mais également pronostique décrivant les stades successifs survenant au cours de l'évolution de la connectivite en question. Les prouesses technologiques et l'implication continue de l'intelligence artificielle dans les sciences médicales ne peut qu'apporter une meilleure interprétation et résolution des enjeux diagnostiques de ces maladies.

Références

- [1] Sebastiani M, Manfredi A, Vukatana G, Moscatelli S, Riato L, Bocci M, et al. Predictive role of capillaroscopic skin ulcer risk index in systemic sclerosis: a multicentre validation study. Ann Rheum Dis 2012 ;71 :67—70.
- [2] Lambova SN, Müller-Ladner U. The role of capillaroscopy in a differentiation of primary and secondary raynaud's phenomenon in rheumatic diseases: a review of the litterature and two case reports. Rheumatol Int 2009 ;29 :1263—71.
- [3] Ingegnoli F, Smith V, Sulli A, Cutolo M. Capillaroscopy in routine diagnostics: potentials and limitations. Curr Rheumatol Rev 2018 ; 14 : 5—11
- [4] Batticciotto A, Atzeni F, Foglia S, Antivall M, Serafin A, Sarzi- Puttini P. Feet nailfold capillaroscopy is not useful to detect a sclerodermic pattern. Clin Exp Rheumatol 2012 ;30 : S116—7.
- [5] Goundry B, Bell L, Langtree M, Moorthy A. Diagnosis and management of Raynaud's phenomenon. BMJ 2012 ; 344: e289.
- [6] Andracco R, Irace R, Zaccara E, et al. The cumulative number of micro-haemorrhages and micro-thromboses in nailfold video capillaroscopy is a good indicator of disease activity in systemic sclerosis: a validation study of the NEMO score. Arthritis Res

Ther 2017; 19: 133, DOI: 10.1186/s13075-017-1354-5.

[7] Lambova SN, Müller-Ladner U. Capillaroscopic pattern in systemic lupus erythematosus and undifferentiated connective tissue disease: what we still have to learn? *Rheumatol Int* 2013; 33:689—95.

[8] Mercer LK, Moore TL, Chinoy H, et al. Quantitative nailfold video capillaroscopy in patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49 : 1699–1705, DOI : 10.1093/rheumatology/keq051.

[9] Smith V, Herrick AL, Ingegnoli F, et al. Standardization of nail-fold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2020; 19: 102458, DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102458.

[10] Sulli A, Pizzorni C, Smith V, Zampogna G, Ravera F, Cutolo M. Timing of transition between capillaroscopic patterns in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2012; 64:821—5.

[11] Minier T, Guiducci S, Bellando-Randone S, Bruni C, Lepri G, Czirják L, et al. Preliminary analysis of the Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: evidence for puffy fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2013, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203716>.

[12] Cutolo M, Smith V. State of the art on nailfold capillaroscopy: a reliable diagnostic tool and putative

biomarker in rheumatology? *Rheumatology* 2013; 52:1933—40.

[13] Johnson D, van Eeden C, Moazab N, et al. Nailfold capillaroscopy abnormalities correlate with disease activity in adult dermatomyositis. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 708432, DOI: 10.3389/fmed.2021.708432.

[14] Ingegnoli F, Ardoino I, Boracchi P, Cutolo M, EUSTAR co-authors. Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis: data from the EULAR scleroderma trials and research (EUSTAR) database. *Microvasc Res* 2013; 89:1228.

[15] Corrado A, Carpagnano GE, Gaudio A, et al. Nailfold capillaroscopic findings in systemic sclerosis related lung fibrosis and in idiopathic lung fibrosis. *Joint Bone Spine* 2010; 77: 570–574, DOI: 10.1016/j.jbspin.2010.02.019.