

Coordinateurs du numéro : **N. Oumnia, M. Ibrir-Khati.**

Editorial

Articles originaux

- Evaluation du programme d'éducation thérapeutique « DIABEDUC » chez les personnes adultes vivant avec le diabète en Algérie

R. Malek

- Prévalence et facteurs de risque des complications microvasculaires chez la population diabétique de type 2 Au sud-ouest Algérien (Ville de Béchar)

S. Benmoussa

- Estimation du risque cardiovasculaire chez les patients hypertendus

A. Agraniou

- Evaluation du contrôle de la pression artérielle avec trois méthodes de mesure chez 230 patients hypertendus suivis en consultation de médecine interne

A. Agraniou

- Quid des facteurs influençant les résultats de la PBH transpariétale : Résultats d'une étude monocentrique

S. Chemali

Mises au point

- Syndrome d'apnée obstructive du sommeil et Morbidité Cardiovasculaire

E A.N. Zitouni

- Apport du phénotypage dans l'évaluation de la BPCO

K. Khennouf

- Effets vasculaires et rénaux des traitements anti angiogéniques

A. Taleb

- Diagnostic de l'hypertension pulmonaire.

D. Hakem

- HTAP et auto-immunité du fondamental à l'appliqué

Z. Hadjim

- Dépistage et diagnostic de l'HTAP associée à la sclérodermie systémique

N. Slimani

- La Colite Aigue Grave : Du diagnostic à la prise en charge

H. Messaoudi

- L'homocystéine plasmatique : Un paramètre toujours d'actualité, quand et pourquoi le mesurer ?

A. Biad

Cas Cliniques

- Pseudo myxome intra péritonéal d'origine appendiculaire et ovarienne

Z. Chikh Salah

- Fibrose myocardique au cours du syndrome hyperéosinophilique à propos d'un cas et revue de la littérature

A. Bachir Cherif

REVUE ALGÉRIENNE DE MÉDECINE INTERNE

ORGANE D'EXPRESSION DE LA SOCIÉTÉ ALGÉRIENNE DE MÉDECINE INTERNE

Directeur de la publication / Fondateur de la RAMI
Pr Amar Tebaibia

Coordonnateurs de la RAMI

Pr N. Oumnia

Pr M. Ibrir-Khati

Comité de lecture

R. Malek, N. Oumnia, M. Ibrir Khati, A. Taleb, A. Larbi Bouamrane, F. Benmediouni, M. Bennaceur, M. Lahcene, M.A. Boudjella, D. Hakem, A. Chibane, F. Otmani, F. Bouali, M. Benameur, S. Ali Ghechi, D. Roula, Y. Kitouni, F. Hattab Nibouche, L. Makhlouf, A. Debbache, M. Bessaih, D. Mouats, A. Tebaibia.

Conseil Scientifique

N. Oumnia, R. Malek, M. Belhadj, F. Bouali, A. Tebaibia, F. Otmani, M. Lahcene, S. Zekri, A. Chibane, D. Hakem, M. Boucelma, M. Benameur, Y. Chermat, N. Boukhris, M. Bachaoui, S. Aribi Medjari, F. Ayad, S. Ayoub, F. Hattab-Nibouche, S. Ali Guechi, M. A Boudjella, D. Hakem, Y. Kitouni, N Laraba, N. Lanasri, A. Bachir cherif, M. Ibrir Khati, A. Taleb, A. Larbi Bouamrane, L. Makhlouf, F. Benmediouni, A. Debbache, M. Bessaih, D. Mouats.

Bureau de la Société Algérienne de médecine interne :

Président : **Pr. Rachid MALEK**

Past Président : **Pr Amar TEBAIBIA**

Vice-présidente centre : **Pr Nadia OUMNIA**

Vice-Président Est : **Pr Yacine KITOUNI**

Vice-Président Ouest : **Dr Mohammed BESSAIH**

Secrétaire General: **Dr Lotfi MAKHLOUF**

Secrétaire general adjoint: **Pr Abdelhalim TALEB**

Trésorier : **Dr Abdelkader LARBIBOUAMRANE**

Trésorière adjoint : **Pr Moufida IBIR Khati**

1^{er} Assesseur : **Pr Mouna GOURINE**

2^{ème} Assesseur : **Dr Farouk BENMEDIOUNI**

3^{ème} Assesseur : **Pr Hayet Saïda DEBBACHE**

4^{ème} Assesseur : **Dr Dalil MOUATS**

Site de la RAMI :

www.ramidz.com

E-mail de la revue :

contact@ramidz.com

Conception :

www.sublicom.dz

Sommaire

P. 03 Editorial [R. Malek](#)

P. 04 Articles originaux

- Evaluation du programme d'éducation thérapeutique « DIABEDUC » chez les personnes adultes vivant avec le diabète en Algérie [R. Malek](#)

- P. 09 • Prévalence et facteurs de risque des complications microvasculaires chez la population diabétique de type 2 Au sud-ouest Algérien (Ville de Béchar).
[S. Benmoussa](#)

- P. 15 • Estimation du risque cardiovasculaire chez les patients hypertendus. [A. Agraniou](#)

- P. 19 • Evaluation du contrôle de la pression artérielle avec trois méthodes de mesure chez 230 patients hypertendus suivis en consultation de médecine interne. [A. Agraniou](#)

- P. 22 • Quid des facteurs influençant les résultats de la PBH transpariétale : Résultats d'une étude monocentrique. [S. Chemali](#)

Mises au point

- P. 28 • Syndrome d'apnée obstructive du sommeil et Morbidité Cardiovasculaire.
[E A.N. Zitouni](#)

- P. 32 • Apport du phénotypage dans l'évaluation de la BPCO. [K. Khennouf](#)

- P. 37 • Effets vasculaires et rénaux des traitements anti angiogéniques. [A. Taleb](#)

- P. 40 • Diagnostic de l'hypertension pulmonaire. [D. Hakem](#)

- P. 43 • HTAP et auto-immunité du fondamental à l'appliqué. [Z. Hadjim](#)

- P. 46 • Dépistage et diagnostic de l'HTAP associée à la sclérodémie systémique.
[N. Slimani](#)

- P. 51 • La Colite Aigue Grave : Du diagnostic à la prise en charge. [H. Messaoudi](#)

- P. 56 • L'homocystéine plasmatique : Un paramètre toujours d'actualité, quand et pourquoi le mesurer ? [A. Biad](#)

Cas Cliniques

- P. 60 • Pseudo myxome intra péritonéal d'origine appendiculaire et ovarienne.
[Z. Chikh Salah](#)

- P. 63 • Fibrose myocardique au cours du syndrome hyperéosinophilique à propos d'un cas et revue de la littérature. [A. Bachir Cherif](#)

Editorial

La recherche médicale constitue le pilier fondamental sur lequel repose l'amélioration constante des soins de santé et la promotion du bien-être des individus. Dans cette optique, nous sommes ravis de présenter une sélection d'articles originaux, de mises au point et de cas cliniques qui illustrent la diversité des défis et des avancées dans le domaine de la santé.

L'évaluation du programme d'éducation thérapeutique «DIABEDUC» en Algérie met en lumière l'importance de l'éducation et du soutien aux personnes vivant avec le diabète pour une meilleure gestion de leur condition.

La prévalence et les facteurs de risque des complications microvasculaires chez les patients diabétiques de type 2 soulignent l'urgence de stratégies de prévention et de prise en charge précoce de ces complications débilantes.

L'estimation du risque cardiovasculaire chez les patients hypertendus soulève des questions cruciales sur la gestion globale des facteurs de risque cardiovasculaire chez cette population à haut risque.

L'évaluation du contrôle de la pression artérielle chez les patients hypertendus met en évidence l'importance de techniques de mesure précises pour un suivi optimal de cette condition médicale courante.

Et enfin l'étude des facteurs influençant les résultats de la PBH transpariétale offre un aperçu précieux des défis diagnostiques dans ce domaine spécifique de la médecine.

Une mise au point a concerné l'exploration du lien entre le SAOS et la morbidité cardiovasculaire met en évidence l'importance de la prise en charge intégrée de ces deux conditions. L'apport du phénotypage dans l'évaluation de la BPCO ouvre de nouvelles perspectives dans la compréhension et la gestion de cette maladie respiratoire complexe. Par ailleurs l'examen des effets vasculaires et rénaux des traitements anti-angiogéniques soulève des questions cruciales sur la sécurité et l'efficacité de ces thérapies innovantes. L'HTAP a été abordée plusieurs fois avec l'étude de son lien avec l'auto-immunité illustrent la complexité des interactions entre le système immunitaire et le système cardiovasculaire, son dépistage et diagnostic de l'HTAP chez les patients avec sclérodémie systémique soulignent l'importance d'une approche multidisciplinaire pour une gestion optimale de cette maladie complexe.

A travers 2 cas cliniques, les auteurs ont traité le pseudo-myxome intra-péritonéal et la fibrose myocardique dans le syndrome hyperéosinophilique, offrent des études de cas détaillées qui enrichissent notre compréhension des diagnostics rares et des options de traitement.

En conclusion, cette collection d'articles reflète l'engagement continu de la communauté médicale à repousser les frontières de la connaissance et à améliorer les soins de santé à travers le monde. Nous espérons que ces contributions inspireront de nouvelles idées, stimuleront la collaboration et ouvriront la voie à des avancées médicales significatives dans un avenir proche. Bonne lecture à tous.

Pr R. Malek

Chef de service de médecine interne CHU de Sétif
Président de la société Algérienne de médecine interne

Evaluation du programme d'éducation thérapeutique « DIABEDUC » chez les personnes adultes vivant avec le diabète en Algérie.

Assessment of the "DIABEDUC" therapeutic education program for adults living with diabetes in Algeria.

R. Malek⁽¹⁾, S. Haïne-Zekri⁽²⁾, S. Meddour⁽³⁾, A. Serouti⁽³⁾.

(1). Faculté de médecine. Université Ferhat Abbas, Sétif 1,

(2) Service de médecine interne Birtaria, Alger. Faculté de Médecine d'Alger, Université Benyoucef Benkhedja,

(3) Sanofi Employés.

RÉSUMÉ

Introduction : Le diabète sucré reste un véritable problème de santé publique. Parmi les raisons du déséquilibre du diabète dans l'enquête Diabcare Algérie, menée en 2008, l'éducation thérapeutique du patient (ETP) était insuffisante. Afin de promouvoir cette dernière, SANOFI, a mis en place en 2010 un programme de support patient DIABEDUC.

Méthodes : il s'agit d'une enquête de cohorte avec 2 groupes « Exposés – Non exposés » à l'ETP, menée auprès de patients diabétiques adultes (de 18 à 70 ans) de type 1 (DT1) et de type 2 (DT2) dont l'objectif principal est l'évaluation des connaissances sur le diabète par les patients des deux groupes. Les objectifs secondaires évaluent l'impact de l'ETP sur le niveau d'HbA1c déclaré, l'hypoglycémie déclarée notamment sévère, l'hyperglycémie déclarée, l'observance du traitement, l'autonomie et la qualité de vie des patients. L'étude d'une durée d'une année a été menée en 2020, avec la participation de 50 médecins des 2 secteurs public et privé participant au programme structuré d'ETP DIABEDUC. Les patients recrutés répondaient tous aux critères d'inclusion. Un recueil de données sociodémographiques, avec des questionnaires ont été soumis aux patients ayant reçu ou non l'ETP avec des paramètres sur des indicateurs cliniques et biologiques.

Résultats : Au total, 999/1019 patients sont inclus dont 158 DT1 et 841 DT2, avec un âge moyen de 54,7 ans $\pm$ 12 dont 631 (63%) femmes et 365 (37%) hommes et une ancienneté moyenne du diabète de 13,1 $\pm$ 7,3 ans. L'objectif principal a été atteint avec une amélioration des connaissances du patient dans le groupe éduqué. L'HbA1c déclarée est passée de 8,83% ($\pm$ 1,61) à 7,78 $\pm$ 1,39%. Il a été noté une différence dans les connaissances sur les signes d'hypoglycémie entre les patients éduqués et non éduqués. La gestion de l'hyperglycémie montre que dans la moitié des cas il n'y a pas de changement de la dose de l'insuline retard témoignant d'une certaine inertie thérapeutique.

Le niveau d'autonomie était significativement meilleur chez les patients ayant suivi le programme d'ETP. L'observance du traitement est significativement meilleure chez les patients ayant été éduqués ($p < 10^{-4}$). Enfin, il n'y avait pas de différence significative au niveau de la qualité de vie ($p = 0,353$).

Conclusion : Le programme d'ETP DIABEDUC a eu des effets bénéfiques sur la gestion du diabète par le patient.

Mots clés : éducation thérapeutique, DIABEDUC, DT1, DT2. Hypoglycémie, Observance, Autonomie.

ABSTRACT

Introduction: Diabetes mellitus remains a real public health problem. Among the reasons for the imbalance in diabetes in the Diabcare Algeria survey conducted in 2008, therapeutic patient education (TPE) was insufficient. To promote TPE, SANOFI, set up a DIABEDUC patient support program in 2010.

Methods: This is a cohort survey with 2 groups "Exposed - Non-exposed" to TPE, conducted among adult diabetic patients (aged 18 to 70) with type 1 diabetes (T1DM) and type 2 diabetes (T2DM). The primary objective was to assess the knowledge of patients in both groups about diabetes. The secondary objectives were to assess the impact of TPE on disclosed HbA1c levels, disclosed hypoglycaemia, particularly severe hypoglycaemia, disclosed hyperglycaemia, compliance with treatment, autonomy, and quality of life.

The one-year study was conducted in 2020, with the participation of 50 doc-

tors from both the public and private sectors taking part in the structured DIABEDUC TPE program. The patients recruited all met the inclusion criteria. A collection of socio-demographic data, with questionnaires were submitted to patients who had or had not received TPE with parameters on clinical and biological indicators.

Results: A total of 999/1019 patients were included, including 158 T1DM and 841 T2DM, with a mean age of 54.7 $\pm$ 12 years, including 631 (63%) women and 365 (37%) men, and a mean diabetes duration of 13.1 $\pm$ 7.3 years. The primary objective was achieved with an improvement in patient knowledge in the educated group. Disclosed HbA1c levels fell from 8.83% ($\pm$ 1.61) to 7.78 $\pm$ 1.39%. There was a difference in knowledge of the signs of disclosed hypoglycaemia between educated and uneducated patients. Management of hyperglycaemia showed that in half cases there was no change in insulin dose, indicating a degree of therapeutic inertia.

The level of autonomy was significantly better in patients who had followed the TPE program. Compliance with treatment was significantly better in patients who had received education ($p < 10^{-4}$). Finally, there was no significant difference in quality of life ($p = 0.353$).

Conclusion: The DIABEDUC TPE program had beneficial effects on patient management of diabetes.

Key words: therapeutic education, DIABEDUC, T1DM, T2DM. Hypoglycaemia, Compliance, Autonomy

INTRODUCTION ET RATIONNEL

En Algérie, le diabète sucré est la maladie la plus fréquente après l'hypertension artérielle¹. Les recommandations internationales (ADA/EASD², SFD/ALFEDIAM³) préconisent une prise en charge non-pharmacologique (mesures diététiques et activité physique) et pharmacologique (antidiabétiques oraux ou non et insulinothérapie)⁴. L'enquête DiabCare Algérie⁵, menée auprès de 977 patients diabétiques en 2008, avait montré que le contrôle glycémique des diabétiques était mauvais avec un taux moyen d'HbA1c autour de 8,5%. Une des raisons liées à ce mauvais contrôle est l'insuffisance d'éducation thérapeutique.

Afin d'améliorer le dépistage et la prise en charge du diabète, SANOFI a mis en place en 2010 un programme de support patient DIABEDUC. Ce programme, structuré, comportait des séances d'éducation thérapeutique visant à aider le patient vivant avec un diabète à mieux comprendre et gérer sa maladie afin d'éviter et/ou de retarder les complications et améliorer sa qualité de vie.

Le programme d'éducation, centré sur le patient et ses besoins, est constitué de 3 séances :

- La 1^{ère} séance porte sur des généralités sur le diabète (définitions, causes, comment reconnaître une hypoglycémie ou une hyperglycémie, comment pallier l'hypoglycémie, les complications cardiovasculaires et le pied diabétique) ;
- La 2^{ème} séance vise à sensibiliser aux règles d'hygiène de vie (alimentation saine et activité physique)
- La 3^{ème} séance concerne l'insulinothérapie (utilisation de l'insuline, auto-surveillance et titration).

Une assistance téléphonique gratuite est également instaurée parallèlement à la formation pour inviter le patient à la séance d'éducation et prendre en charge ses questions relatives au diabète et à l'utilisation du stylo à insuline

Sanofi, d'après des scripts validés en interne.

Depuis son lancement, ce programme a permis de former plus de 238 541 patients au cours de 25 976 séances d'éducation.

L'objectif de cette enquête est d'évaluer l'impact du programme de support patient DIABEDUC sur un groupe de personnes vivant avec un diabète, dans une démarche de qualité et d'amélioration continue des services au patient.

MÉTHODES

Il s'agit d'une enquête de Cohorte avec 2 groupes « Exposés – Non exposés » à l'ETP, menée auprès de patients vivant avec un DT1 ou DT2 adultes, âgés de 18 à 70 ans.

Les patients sont inclus du 30 juillet 2018 au 31 mars 2019.

L'objectif principal vise à évaluer les connaissances sur le diabète des patients des deux groupes et de les comparer.

Les objectifs secondaires étudient :

- l'impact de l'ETP sur l'équilibre glycémique par l'appréciation de l'HbA1c
- l'estimation du nombre d'hypoglycémies sévères,
- et en dernier l'Impact du programme d'ETP :
 - o sur l'observance du traitement par les patients,
 - o sur l'acquisition d'une autonomie dans la gestion de la maladie et sur leur qualité de vie.

Moyens humains : 50 médecins du secteur public et/ou privé ont été tirés au sort à partir de la liste des médecins participant au programme DIABEDUC, par spécialité et par répartition géographique. Chaque médecin devait collecter les données de 20 patients : 10 ayant participé au programme support patient (minimum 3 mois et maximum 12 mois après la dernière séance d'éducation) et 10 patients n'ayant jamais participé à ce programme ou un autre et ayant reçu seulement les conseils habituels de leur médecin traitant. Les patients sont répartis en deux groupes de 500 patients :

- Un groupe ayant bénéficié du programme d'éducation thérapeutique Sanofi ;
 - Un groupe n'ayant bénéficié d'aucun programme d'éducation thérapeutique.
- Les informations sont recueillies au cours d'une seule visite à l'issue de l'apprentissage.

Critère de jugement principal : il sera apprécié sur un ensemble d'indicateurs retenus sur leur pertinence dans la gestion du diabète, en l'occurrence :

- le pourcentage de bonnes réponses à chaque question posée sur les connaissances et compétences du patient, selon le groupe étudié,
- le score moyen de connaissances (Moyen ; Insuffisant) dans chaque groupe,
- la comparaison des scores moyens de connaissances selon le groupe étudié en utilisant le test de Student ,
- le risque relatif d'un score insuffisant de connaissances, lié au programme d'ETP avec son intervalle de confiance à 95%
- le pourcentage de bonnes réponses à chaque question posée sur les connaissances et les pratiques de correction de l'hypoglycémie selon le groupe étudié.

Critères d'évaluation secondaires : il s'agit d'apprécier l'autonomie du patient et l'impact sur sa qualité de vie jugées sur un ensemble de données.

1. Autonomie du patient

- Pourcentage de bonnes réponses à chaque question posée sur l'autonomie du patient selon le groupe étudié
- Score moyen d'autonomie dans chaque groupe
- Répartition des patients selon leur niveau d'autonomie (Bonne ; Moyenne ; Insuffisante)
- Comparaison des scores moyens d'autonomie selon le groupe étudié, en utilisant le test de Student.
- Risque relatif d'un score insuffisant d'autonomie, lié au programme d'éducation thérapeutique avec son intervalle de confiance à 95%

2. Qualité de vie du patient

- Pourcentage de bonnes réponses à chaque question posée de chaque rubrique sur la qualité de vie du patient selon le groupe étudié
- Note moyenne donnée par rubrique selon le groupe étudié
- Score moyen de la qualité de vie dans chaque groupe
- Comparaison des scores moyens de la qualité de vie, selon le groupe étudié, en utilisant le test de Student.

3. Observance du traitement par le patient

- Pourcentage de patients selon la qualité de l'observance (bonne observance, problème minime d'observance, mauvaise observance) en fonction du groupe étudié.
- Comparaison des pourcentages des deux groupes en utilisant le test du Chi2 (χ^2)

4. Hypoglycémies sévères déclarées retenues lorsque l'évènement

nécessite l'intervention d'une tierce personne comme définies par la classification de l'ADA.

- Comparaison des pourcentages de patients n'ayant pas déclaré d'hypoglycémies sévères selon le groupe étudié, en utilisant le test du χ^2 ou le test exact de Fisher en cas de petits effectifs
- Risque relatif de survenue d'une hypoglycémie sévère, lié au programme d'éducation thérapeutique
- Risque relatif de survenue d'une hypoglycémie sévère, lié au programme d'éducation thérapeutique, ajusté sur les facteurs de confusion (Age, ancienneté du diabète, niveau d'instruction, ...) en utilisant le modèle logistique. Les facteurs classiquement décrits dans la littérature comme étant des facteurs de risque d'hypoglycémie sévère seront introduits dans le modèle logistique, même si la significativité n'est pas retrouvée lors des analyses univariées.

Modalités de recueil des données

Toutes les questions sont consignées dans un cahier d'observation non électronique (CRF) et administrées par le médecin qui se charge de transcrire les réponses le jour de la visite du patient.

a) Data-management, revue et validation des données

Les données sont reportées par simple saisie. Des contrôles de cohérence sur les données et des demandes de correction ont été réalisés. Une revue des données a eu lieu le 25 juin 2018.

b) Variables collectées

Variables socio-démographiques : l'âge, le sexe, l'origine géographique, le niveau d'instruction.

Variables cliniques : le type du diabète (DT1, DT2) et l'ancienneté de la maladie

Variables biologiques : le taux de glycémie à jeun, le taux d'HbA1c, les paramètres lipidiques.

L'éducation thérapeutique du patient : les différents aspects inclus sont le suivi médical, l'auto-surveillance glycémique, le respect des mesures hygiène-dietétiques, l'activité physique ainsi que l'autonomie et l'observance du patient.

MÉTHODES STATISTIQUES

- Analyse descriptive des caractéristiques de l'échantillon :

- Pour les variables quantitatives, le nombre de données manquantes est présenté ainsi que les valeurs extrêmes, la moyenne, la médiane, l'écart type et les quartiles.
- Pour les variables qualitatives, le nombre de données manquantes, les différentes modalités de la variable et les effectifs correspondants sont présentés.
- L'incidence est exprimée avec son IC à 95%
- La comparaison est effectuée : pour les variables quantitatives en utilisant le test de Student (comparaison de deux moyennes sur des séries indépendantes) ; pour les variables qualitatives, en utilisant le test du Chi2 (comparaison de pourcentages sur des séries indépendantes)
- Le risque relatif (RR) est exprimé avec son IC à 95%

Principes éthiques

Cette enquête a été menée conformément aux principes établis par la 18ème Assemblée médicale mondiale (Helsinki, 1964), incluant tous les amendements ultérieurs.

RESULTATS

1019 sujets dont 999 (158 DT1 et 841 DT2) sont inclus dans l'étude avec la participation de 45 médecins tirés au sort parmi ceux ayant participé au programme DIABEDUC dont 29 généralistes, 10 diabétologues et 6 internistes. La répartition des patients selon la spécialité était de 629 (63%), 221 (22%) et 149 (15%) respectivement pour les généralistes, diabétologues et internistes. L'âge moyen de 54,7 ± 12,0 ans dont 631 (63%) femmes et 365 (37%) hommes. Sur un total de 999 patients, 52 % avaient moins de 30 ans, 6,9 % entre 30 et 39 ans, 15,5 % entre 40 et 49 ans, 30,2 % entre 50 et 59 ans et 42,1 %, plus de 60 ans.

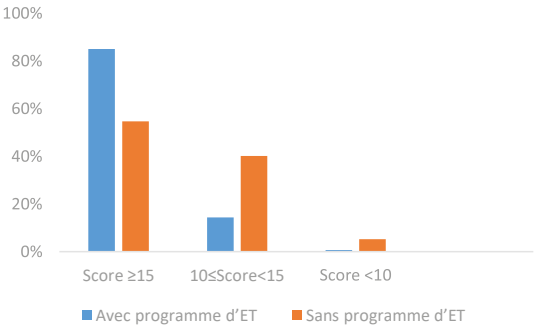
TABLEAU 1 Evolution de l'hba1cchez les patients ayant suivi le programme

Variable	Valeurs extrêmes	Moyenne	Médiane	Ecart-type	Quartiles
HbA1c avant le programme	467	5,9 à 16,5	8,83	8,60	1,61 ; 7,7 ; 9,8
HbA1c le jour de l'enquête	439	5,1 à 13,0	7,78	7,60	1,27 ; 6,9 ; 8,5
Différence entre les 2 HbA1c	412	-3,7 à 10,7	1,10	0,90	1,59 ; 0,2 ; 1,6

L'ancienneté du diabète est en moyenne de 13,00 ± 7,30 ans, et varie significativement en fonction du type de diabète 14,84± 8,81ans pour le DT1 et 12,66 ± 6,94ans pour le DT2 (p=0.017).
Le niveau d'instruction des patients se répartit comme suit : 184(18%) sans instruction, 275 (28%) niveau primaire, 266(27%) niveau moyen, 202(20%) niveau secondaire et 71 (7%) niveau universitaire.
Les patients sont issus majoritairement du milieu urbain : 832 (83,3%) versus 164 (16,4%) du milieu rural avec 3 (0,3%) non précisés.
Dans le groupe G1 la majorité des patients, soit 510/512 ont suivi le programme DIABEDUC.
Les valeurs moyennes d'HbA1c déclarées sont passées de 8,84± 1,61%avant le programme à 7,79± 1,23%le jour de l'enquête (Tableau 1) soit une baisse de 1,05 %. Dans 324 cas(78,9%) les patients ont eu une diminution de l'HbA1c (HbA1c le jour de l'enquête < HbA1c avant le programme d'ETP), dans 15 cas (3,6%), l'HbA1c est restée stable (HbA1c le jour de l'enquête = HbA1c avant le programme d'ETP) et dans 72 cas(17,5%), l'HbA1c a par contre augmenté (HbA1c le jour de l'enquête > HbA1c avant le programme d'ETP).

Pour l'objectif principal, Le nombre de bonnes réponses en fonction du groupe étudié est présenté dans le tableau 2. Le score moyen de connaissances diffère significativement selon que les patients ont bénéficié ou non d'un programme d'ETP : 16,57 ± 2,12 avec le programme d'ETP versus 14,49 ± 2,74 sans le programme d'ETP (p < 0-6) (figure 1)

FIGURE 1 Répartition des scores en fonction du suivi ou non d'un programme d'ETP

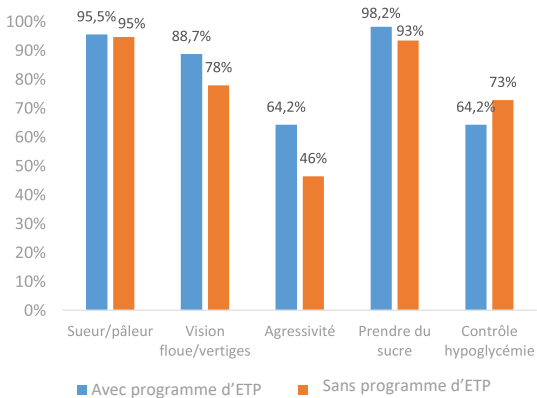


Pour les patients n'ayant pas suivi de programme d'ETP, le risque relatif (RR) d'un niveau insuffisant de connaissances (score < 10) par rapport aux patients ayant suivi un programme d'ETP est de 2,25 ; 95%IC : 1,84 ; 2,76 (p<10⁻⁴).
Le RR d'un niveau moyen de connaissances (10 ≤ score < 15) par rapport aux patients ayant suivi un programme d'ETP est de 5,78 ; 95%IC : 1,98 ; 16,88 (p<10⁻⁶).
Le niveau de référence est défini par un bon niveau de connaissances (score > 15).

Pour les objectifs secondaires :

Une différence notable est retrouvée entre les patients des 2 groupes concernant les questions se rapportant aux signes d'hypoglycémie (figure 2). Les hypoglycémies sévères sont moins fréquentes chez les patients ayant suivi le programme d'ETP
Quant à la gestion de l'hyperglycémie, 437 patients (42,6%) ont répondu « Vous ne changez rien au traitement » : 172 (33,6%) patients du groupe G1 et 265 (54,4%) patients du groupe G2 (p < 10⁻⁶) ; 505 (50,6%) patients ont répondu «

FIGURE 2 Connaissances sur les signes d'hypoglycémies (avec et sans programme d'ETP)



Vous augmentez l'insuline basale ou lente de 2UI » : 314 (61,3%) patients de G1 et 191 (46,9%) patients de G2 (p < 10⁻⁶) ; 81 (8,1%) patients ont répondu « Vous augmentez l'insuline rapide de 2UI » : 46 (9,0%) patients de G1 et 35 (7,2%) de G2 (p = 0,298).

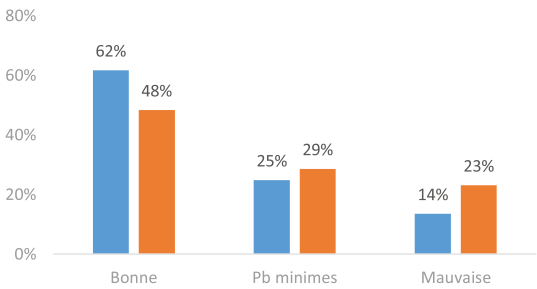
Autonomie du patient :

Pour les patients de G2 le risque relatif d'avoir un niveau d'autonomie insuffisant (score < 2) par rapport aux patients de G1 est de 2,21 ; 95%IC : 1,29 ; 3,77 (p<10⁻³).
Leur risque relatif d'avoir un niveau d'autonomie moyen (score égal à 2 ou 3) par rapport aux patients de G1 est de 1,61 ; 95%IC : 1,35 ; 1,92 (p<10⁻⁴).
Le niveau de référence est défini par un bon niveau d'autonomie (score > 3).

Impact de l'ETP :

- Qualité de vie
Le score total moyen de qualité de vie ne diffère pas significativement selon le groupe (p = 0,353) : 6,33 ± 1,63 pour les patients de G1 et 6,38 ± 1,72 du groupe G2.
- Observance du traitement
Celle-ci est représentée dans la figure 3 pour les patients des deux groupes. La répartition d'une bonne observance a été rapportée dans 67%, 42,5% et 62,5% respectivement pour les diabétologues, internistes et médecins généralistes.

FIGURE 3 Observance du traitement



TABEAU 2 Nombre de bonnes réponses selon le groupe étudié

N°	Question	Bonne réponse		Total	P value
		Avec Programme	Sans Programme		
1	On est diabétique si la Glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/l	396	266	662	<0,001
2	L'insuline diminue le taux de sucre dans le sang	508	467	975	0,008
3	L'obésité peut entraîner le diabète	488	431	919	<0,001
4	La soif intense est un signe d'hyperglycémie	503	450	953	<0,001
5	L'hypoglycémie diabétique est définie par une glycémie < 0,70 g/l	447	322	769	<0,001
6	Une vision floue est un signe d'hypoglycémie	461	368	829	<0,001
7	Un repas pauvre en glucides peut provoquer une hypoglycémie	433	361	794	<0,001
8	Tout malade sous insuline doit avoir à sa portée une ampoule de glucagon	290	167	457	<0,001
9	Il est permis de prendre des fruits en quantité raisonnable lors des collations	431	374	805	0,007
10	Un diabétique est autorisé à consommer les pâtes de manière raisonnable	486	417	903	<0,001
11	L'activité physique est bénéfique pour les patients diabétiques	509	472	981	0,043
12	L'autosurveillance glycémique est la mesure du taux de glucose dans le sang	498	449	947	0,002
13	L'HbA1c est le témoin de la moyenne des glycémies des 6 derniers mois	315	292	607	0,727
14	L'autosurveillance glycémique est un bon moyen d'appréciation de l'équilibre glycémique et d'adaptation du traitement	495	434	929	<0,001
15	Les picotements et fourmillements des pieds sont un signe de la neuropathie diabétique	424	285	709	<0,001
16	Choisir des chaussures adaptées est recommandé chez les diabétiques	504	432	936	<0,001
17	L'adaptation des doses d'insuline basale se fait par 2 unités (on augmente ou on diminue par 2 unités en fonction des glycémies à jeun des 3 jours précédents)	440	293	733	<0,001
18	Désinfecter avec l'alcool avant de faire une injection d'insuline n'est pas obligatoire	361	286	647	<0,001
19	L'injection d'insuline doit toujours se faire au même endroit	441	408	849	0,459
20	L'insuline doit être conservée à une température voisine de 4°C avant son ouverture	455	387	842	<0,001

DISCUSSION :

Cette enquête a été mise en place afin d'évaluer l'impact d'un programme structuré d'ETP « DIABEDUC » sur l'apprentissage de patients diabétiques adultes DT1 et DT2 versus des patients diabétiques qui n'ont pas bénéficié d'ETP hormis les conseils habituels donnés par leur médecin traitant.

L'objectif principal est d'évaluer les connaissances sur le diabète des patients des deux groupes G1 et G2 et les objectifs secondaires visent à étudier l'impact de l'ETP sur l'équilibre glycémique par le biais de l'HbA1c déclarée, d'estimer le nombre d'hypoglycémies sévères déclarées selon que le sujet ait bénéficié ou non du programme d'ETP et d'analyser l'impact du programme d'ETP sur l'observance du traitement par les patients, sur l'acquisition éventuelle d'autonomie ainsi que sur leur qualité de vie.

Plus de la moitié des médecins (63%) ayant participé à cette enquête sont des généralistes. Les patients, âgés en moyenne de $54,7 \pm 12$ ans, sont majoritairement des femmes ; 84,2% d'entre eux ont un DT2 avec une ancienneté du diabète de $13,00 \pm 7,30$. Sur le plan de l'instruction, 45,9% des patients ont un niveau plutôt bas (niveau primaire ou sans instruction).

En ce qui concerne l'objectif principal, le programme DIABEDUC a eu un impact positif sur la connaissance du diabète sucré. En effet les 510/999 patients de G1 (ayant suivi le programme d'ETP) répondent mieux aux questions que les 487/999 de G2 (n'ayant pas suivi de programme) avec un score ≥ 15 (score maximal=20) chez 85% des patients versus 55% chez les patients n'ayant pas suivi le programme d'ETP ($p < 10^{-6}$).

Globalement, le risque relatif d'avoir un niveau de connaissances insuffisant (score <10) est multiplié par 9 chez les patients n'ayant pas suivi de programme d'ETP par rapport aux patients qui en ont bénéficié.

Avant le programme d'ETP, l'HbA1c déclarée moyenne était de $8,84 \pm 1,61$ %, ce qui est supérieur aux recommandations internationales ^{7,8} qui préconisent une HbA1c inférieure à 7% pour la plupart des patients DT2 et qui témoigne d'un diabète déséquilibré. Après l'apprentissage d'ETP, le taux est passé à $7,79 \pm 1,2$ %, ce qui représente une amélioration de 1,05 %.

Rappelons qu'après l'étude princeps de l'UKPDS⁹, il a été montré que la réduction de 0,9% d'HbA1c permet de réduire au bout de 10 ans 25% les complications microangiopathiques (en particulier la nécessité d'une photo-coagulation rétinienne et du risque de voir apparaître une microalbuminurie ou une neuropathie périphérique évaluée par la sensibilité vibratoire). Dans une autre étude, une méta-analyse ayant inclus quatre grandes études phares du DT2 (ACCORD, ADVANCE, UKPDS, et VADT) avec 27 049 participants et une durée moyenne de suivi de 2 ans pour chaque traitement randomisé, il a été montré qu'une réduction de 0,9% d'HbA1c engendre une baisse du risque relatif de 20% pour les événements rénaux (risque relatif 0,80, IC à 95 % 0,72 à 0,88 ; $p < 0,0001$) et de 13 % pour les événements oculaires (0,87, 0,76 à 1,00 ; $p = 0,04$), ce qui suggère qu'une amélioration même modeste du contrôle glycémique a des effets bénéfiques¹⁰.

Si les patients ayant bénéficié du programme DIABEDUC arrivent à maintenir leur réduction d'HbA1c voire l'améliorer dans le temps en participant à d'autres séances en fonction de leurs besoins, un effet bénéfique sur le plus long terme est hautement probable comme le suggère une méta-analyse de 72 études consacrées à l'ETP¹¹.

Quant à l'impact du programme d'ETP sur l'observance du traitement des patients et l'autonomie acquise, le niveau d'autonomie est significativement meilleur chez les patients ayant suivi le programme d'ETP : le risque relatif d'avoir un niveau insuffisant d'autonomie (score < 2) est de 2,21 avec un IC 95% [1,29 ; 3,77 ; $p < 0,001$] chez les patients n'ayant pas suivi le programme d'ETP par rapport à ceux ayant suivi le programme d'ETP, le niveau de référence étant défini par un bon niveau d'autonomie (score > 3). Par ailleurs, l'observance du traitement est également meilleure chez les patients ayant suivi le programme d'ETP ($p < 10^{-4}$).

Enfin, il n'y avait pas de différence significative au niveau de la qualité de vie ($p = 0,353$). Dans l'étude UKPDS qui a comporté une analyse de la qualité de vie, on a noté que les complications s'accompagnent d'un effet négatif sur l'humeur et que les complications microvasculaires altèrent la mobilité et les activités quotidiennes. Le contrôle glycémique et tensionnel rigoureux n'altère pas la qualité de vie, mais ne l'améliore pas non plus.¹²

En ce qui concerne le degré de satisfaction, les médecins sont globalement satisfaits du programme d'ETP DIABEDUC et le degré de satisfaction est corrélé à la note donnée par le patient. De même, les patients ayant suivi le programme d'ETP sont très satisfaits du programme et le degré de satisfaction du patient est corrélé au score obtenu.

CONCLUSION

Le programme d'ETP structurée « DIABEDUC » a eu des effets bénéfiques sur la gestion du diabète par les patients qui en ont bénéficié et a amélioré l'observance du traitement par ces derniers. La consolidation des acquis grâce à l'implication du patient dans la gestion de sa maladie et de son traitement doit être continue et régulièrement supervisée par le médecin traitant lors du suivi du patient afin de lui assurer une autonomie complète. Une généralisation des programmes d'ETP semble primordiale dans la prise en charge des patients vivant avec un diabète et devrait représenter une composante à part entière de la thérapeutique, au même titre que les traitements antidiabétiques et les mesures hygiéno-diététiques.

Conflits d'intérêt :

Les Pr R. MALEK et Pr S. HAÏNE-ZEKRI n'ont aucun conflit d'intérêt avec la réalisation de cette enquête.

Remerciements :

Aux enquêteurs : ABDI Rachid, BEKHAT Samia, AINOUI Mounia, ALI PACHA Anissa, AOUICHES Samir, TEGHICHE Samia, BELKACEM Krim, BENBOUZZA Ferroudja, BENABDELLAH Karima, BENASLA Latéfa, BENATMANE Ep TOUAT Houria, BENCHEBCHOUB Rached, BENHAMADA Yacine, BENMERABET Salim, BETTACHE, Hafid, BOUDJEMAA Samia, BOUGHANEM Ep ACHOUR Samiha, CHAARAOUI Wassila, CHEKROUN Djamil, DJEMOUI Ep KICHOU Fatima Zohra, FERRAD Mohamed, CHERFAOUI Kamal, GUECHINadjiba, HADJ

AISSA, Khalida, KASMI Youcef, KOCEIR Chouaib, OUARDANE Fatma, MALLEM Nouredine, MAMINE Sabrina, MARNICHE Ep SOLLAH Noura, MEHTAL Abdel-Hakim, MENACERIE Leila, BENNACEUR Nassima, MOSTEFA Sidi Mohamed, NOUIOUA Mohamed, RIHANILounes, SEKHRI Wassila, SELAM Fatiha, TABTI Ep FATMI Amina, TARFAYARadia, TECHOUAR Sid Ahmed, YUCEF ACHIRA Mohamed, ZEMRI Zouaouia, ZENDAGUI Ep MERAD Meriem, HAHAOUI Malika, BENGHERABI Souad, HAMINALakhder, SEHNOUNKheira, ADENANE Fadila, ALI-MARICHE Fatiha.

RÉFÉRENCES

- Charbonnel, P. B. Recommandations SFC / ALFEDIAM sur la prise en charge du patient diabétique vu par le cardiologue. 57.
- Belhadj, M. et al. DiabCare Algérie. /data/revues/19572557/00040001/88/ (2010).
- Flegel, K. La maîtrise des complications du diabète: une question de sucre. CMAJ Can. Med. Assoc. J. 181, E106-E107 (2009).
- Nazar, C. M. J., Bojerenu, M. M., Safdar, M. & Marwat, J. Effectiveness of diabetes education and awareness of diabetes mellitus in combating diabetes in the United Kingdom; a literature review. J. Nephro-pharmacology 5, 110-115 (2015).
- Riddle, M. C. Basal Glucose Can Be Controlled, but the Prandial Problem Persists-It's the Next Target! Diabetes Care 40, 291-300 (2017).
- Darmon, P. et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2 - 2019. 121.
- Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) | Diabetes Care. <https://doi.org/10.2337/cd22-as01>
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998 Sep 12;352(9131):837-53.
- Zoungas, S. et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 5, 431-437 (2017).
- Norris SL et al : Effectiveness of Self-Management Training in Type 2 diabetes: A systematic review of randomized controlled trials. Diabetes Care 2001;24(3):561-587- <https://doi.org/10.2337/diabetes.24.3.561>
- Valensi P: Étude UKPDS : le point de vue du diabétologue. Editorial - La Lettre du Cardiologue - n° 313 - mai 1999.

Prévalence et facteurs de risque des complications microvasculaires chez la population diabétique de type 2 Au sud-ouest Algérien (Ville de Béchar)

Prevalence and risk factors of micro-vascular complications in the type 2 diabetic population in southwestern Algeria (City of Bechar)

S. Benmoussa¹, M. Belhadj², M.A. Djazouli³

¹ Service de médecine interne- diabétologie, établissement public hospitalier de Béchar, Béchar, Algérie.

² Service de médecine interne-diabétologie, établissement hospitalier universitaire d'Oran, Oran, Algérie.

³ Service de médecine du travail, centre hospitalier universitaire d'Oran, Oran, Algérie.

RÉSUMÉ

L'augmentation de la prévalence de la micro-angiopathie chez les patients diabétiques de type 2 (DT2) est la conséquence d'un lien intime entre le DT2 avec d'autres facteurs de risque (FR). La prévention des complications micro-vasculaires (CMV) passe par la détermination réelle de sa prévalence et l'étude des facteurs de risque qui peuvent être associés à leurs survenus chez les patients DT2.

Il s'agit d'une étude prospective mono centrée à visée analytique menée entre le 1er juin 2016 et le 1er mai 2022. L'objectif était d'estimer la prévalence des complications micro-cardiovasculaires et d'étudier les facteurs de risque associés à leurs survenus chez les patients DT2 au sud-ouest Algérie.

L'étude a porté sur un total de 497 patients d'âge moyen de $55,87 \pm 8,14$ ans avec une prédominance féminine (sex-ratio de 0,63). L'analyse des données de l'étude a montré une prévalence élevée des complications micro-vasculaires dans 66,2% des cas. La néphropathie était la complication la plus fréquente et elle a été retrouvée chez nos patients dans 41 % des cas et la maladie rénale chronique dans 18,3% des cas. Puis la neuropathie et rétinopathie diabétiques ont été retrouvées chez nos patients dans 38,4% et 27,2% des cas respectivement. L'analyse par régression logistique bivariée a mis évidence les facteurs les plus associés à la survenue des CMV qui étaient l'âge 56 ans et plus, l'HTA, l'inactivité physique, l'ancienneté du DT2 entre 5-9 et 10 ans et plus, l'HVG concentrique, la sténose significative d'une ou des artères des tronc supra-aortiques et la dyslipidémie dans la limite de signification. L'ancienneté du DT2 10 ans et plus, l'HVG concentrique, sténose des artères des TSA et l'inactivité physique ont été les facteurs les plus discriminants associés aux complications micro vasculaires selon l'analyse par régression logistique multi variée.

Cette première étude chez les patients DT2 au sud-ouest Algérien a montré une prévalence élevée des complications micro-vasculaires. Elle a mis aussi l'accent sur le rôle de l'HVG concentrique et la sténose d'une ou des artères des TSA dans la survenue des CMV.

Mots clés : Diabète de type 2 - Complications micro-cardiovasculaires- Facteurs de risque cardiovasculaire.

ABSTRACT

The increase in the prevalence of microangiopathy in type 2 diabetic patients (T2D) is the consequence of an intimate link between T2D and other risk factors (RF). The prevention of microvascular complications (MVC) requires the actual determination of its prevalence and the study of risk factors that may be associated with their occurrence in T2DM patients.

This prospective single-center analytical study was conducted between June 1st, 2016 and May 1st, 2022. The objectives were to estimate the prevalence of micro cardiovascular complications and to study the risk factors associated with their occurring in T2DM patients in southwestern Algeria.

The study involved 497 patients with an average age of 55.87 ± 8.14 years with a female predominance (sex ratio of 0.63). This study revealed a high prevalence of dyslipidemia, arterial hypertension (HTA) and physical inactivity in 91.1%, 64.4% and 64.4% of cases respectively. Analysis of the data from our study showed a high prevalence of microvascular complications in 66.2%. Nephro-

pathy was the most frequent complication and it was found in our patients in 41% of cases and chronic kidney disease in 18.3% of cases. Then diabetic neuropathy and retinopathy were found in our patients in 38.4% and 27.2% of cases respectively.

Bivariate logistic regression analysis revealed the factors most associated with the occurrence of CMV, which were age 56 and over, hypertension, physical inactivity, duration of T2D between 5-9 and 10 years and over, concentric LVH, significant stenosis of one or more arteries of the supra-aortic trunks and dyslipidemia within the significance limit. The duration of T2D 10 years and more, concentric LVH, stenosis of the arteries of ASD and physical inactivity were the most discriminating factors associated with microvascular complications according to multivariate logistic regression analysis.

This study showed a high prevalence of MVC in T2DM patients in southwestern Algeria. She also emphasized the role of concentric LVH and stenosis of one or more SAT arteries in the occurrence of MVC.

Keywords : Type 2 diabetes - Microvascular complication- Cardiovascular risk factors.

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 (DT2) est l'une des maladies à croissance rapide dans le monde et constitue une menace majeure pour la santé mondiale. Le nombre de personnes atteintes de DT2 continue d'augmenter de 151 millions en 2000 à 425 millions en 2017, et on estime qu'il atteindra 642 millions d'ici 2040 ^[1].

Le DT2 entretient un lien intime avec d'autres facteurs de risque notamment l'HTA, la dyslipidémie et l'obésité augmentant le risque de survenue des complications cardiovasculaires en particulier la micro-angiopathie.

L'augmentation de la prévalence des complications micro vasculaires chez les patients DT2, principalement dans les pays à revenu faible et intermédiaire et au Maghreb est due à l'augmentation des FR cardiovasculaires et au mauvais équilibre glycémique ^[2,3].

Une meilleure connaissance de la prévalence des complications cardiovasculaires et des facteurs de risque associés au DT2 permet d'améliorer la prise en charge et d'avoir une réflexion sur la particularité régionale de nos patients.

Cette première étude prospective menée au sud-ouest Algérien chez la population DT2 a pour objectif l'estimation de la prévalence des complications microvasculaires et d'étudier les facteurs de risque associés à leurs survenues.

2. MATÉRIELS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude prospective monocentrique à visée analytique chez les patients DT2 à l'établissement public hospitalier de la ville de Béchar. L'étude s'est déroulée entre juin 2016 et mai 2022 avec un recrutement continu sur toute l'année.

2.1 Population d'étude :

Nous avons inclus tout sujet acceptant de participer à notre enquête de sexe masculin ou féminin, demeurant à Béchar et âgé de 25 à 65 ans.

Nous avons exclu tous les patients diabétique de type 1, présentant un diabète gestationnel, atteints de comorbidité à type (de néoplasie, de maladies inflammatoires rhumatismales ou intestinales, de maladie immunitaire ou vasculaire systémique) et sous corticothérapie au long cours.

Un examen clinique a été mené chez chaque patient comprenant un interroga-

toire minutieux, et un examen physique permettant le recueil des différentes données. L'obésité a été définie par un indice de masse corporelle (calculé par le rapport du poids en kilogramme sur la taille au mètre carré) supérieur ou égal à 25 kg/m². L'HTA a été définie par l'interrogatoire du patient (présente/absente) ou par une prise de tension artérielle définissant une HTA méconnue selon les critères OMS. L'inactivité physique a été définie selon l'OMS par moins de 30 minutes d'activité physique d'intensité modérée cinq fois par semaine. Le haut risque du SAOS, a été défini par la positivité de deux ou trois catégories du questionnaire de BERLIN

La dyslipidémie a été définie par le taux plasmatique du LDL cholestérol en fonction de niveau de risque cardiovasculaire du patient selon les dernières recommandations de l'ADA/ESC 2019, et/ou si le taux de triglycéride a été ≥1,5 g/l. L'hyper-uricémie asymptomatique a été définie par un taux de l'uricémie supérieure à 68 mg/l selon l'ACR 2020.

L'échographie trans-thoracique et l'Echodoppler des artères du TSA ont été demandées de façon systématique chez tous les patients de notre population d'étude. La quantification de la sténose carotidienne est réalisée selon les données de l'étude nord-américaine NasCeT (nord american symptomatic Carotid endarterectomy Trial).

Cette sténose carotidienne asymptomatique n'est significative que si elle est supérieure à 50 %. L'hypertrophie ventriculaire gauche a été définie par une masse ventriculaire gauche (MVG) indexée > 115g/m² chez les hommes et 95 g/m² chez la femme.

La complication micro vasculaire (CMV) a été définie par la présence d'une et/ou plusieurs CMV parmi les suivantes : Néphropathie diabétique, Neuropathie diabétique ou Rétinopathie diabétique.

La néphropathie a été définie par la positivité de l'albuminurie dans les urines de 24 heures et la maladie rénale chronique a été définie par la diminution de la fonction rénale démontrée par un DFG (débit de filtration glomérulaire) inférieur à 60 ml/min par 1,73 m². La neuropathie diabétique a été évaluée par le score DN4 et la rétinopathie diabétique a été mise en évidence à l'examen au fond d'œil.

L'hémoglobine glyquée a été déterminée par la technique de chromatographie liquide haute performance (HPLC). Le glucose a été mesuré dans le sérum sanguin et dosé sur automate selon la méthode enzymatique (hexokinase). Le cholestérol total, LDL cholestérol, HDL cholestérol et les triglycérides ainsi que l'acide urique ont été dosés sur automate par les méthodes enzymatiques colorimétrique.

2.2 Analyse statistique :

La saisie et l'analyse des données ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS version 26.

L'analyse descriptive des variables qualitatives a été faite par le calcul des fréquences et de pourcentage et des caractéristiques de tendance centrale ou de dispersion. Les résultats ont été exprimés en moyenne ± écart type pour les variables quantitatives et en pourcentage (%) avec leurs intervalles de confiance à 95 % pour les variables qualitatives.

2.2.1 Analyse binaire entre la survenue des CMV et les facteurs de risque étudiés :

L'analyse a été faite pour étudier les relations entre le risque de survenue des CMV et les facteurs étudiés. La variable dépendante est la présence (Oui ou Non) des CMV. Les variables indépendantes ont été étudiées une à une pour l'analyse par régression logistique bivariable. Les résultats ont été interprétés sous forme de N (%) avec d'Odds ratios (OR) brut pour intervalle de confiance à 95% et seuil de signification à 5%.

2.2.2 Analyse multi variée entre la survenue des CMV et les facteurs de risque retenus par analyse bivariable :

Puis une analyse a été faite par régression logistique multi variée à l'aide de la méthode descendante avec rapport de vraisemblance, à partir d'un modèle retenu en analyse par régression logistique bivariable entre les facteurs de risque étudiés et les CMV. Toutes les variables significatives et non significatives au seuil de 20 % en analyse bivariable ont été étudiées, à condition que ces facteurs soient fortement associés aux risques de complications micro-vasculaires selon les données de la littérature.

Les résultats ont été interprétés sous forme d'Odds ratios (OR) ajustés pour chacune des variables retrouvées dans différentes analyses avec intervalle de confiance à 95% et degré de signification au seuil de 5 %.

3. RÉSULTATS

L'étude a porté sur une population de 497 patients, d'âge moyen de 55,8 (SD = 8,1) avec une prédominance féminine (sex-ratio de 0,63). Plus de la moitié des patients sont âgés entre 56 et 65 ans. Plus de la moitié de nos patients

recevaient un seul, deux ou trois anti diabétiques oraux, près de 1/5 était sous insuline seule et un quart étaient sous insuline et ADO. L'ancienneté moyenne du DT2 était de 8,1 ± 7,4 ans et des extrêmes allant de 1 à 37 ans avec un âge moyen de sa découverte était de 47,8 ± 9,1 ans et plus de 1/3 des patients avaient une ancienneté du DT2 10 ans et plus. Sur le plan de l'équilibre glycémique, 63,8 % des patients avaient une HbA1c supérieure ou égale à 8 % dont 42,9 % avaient une HbA1c ≥ 9 % (Tableau 1).

Pour les facteurs de risque cardiovasculaire associés au DT2, le tabagisme a été noté chez 10% de nos patients et l'obésité a été retrouvée dans 29,8% des cas. La dyslipidémie était le facteur de risque le plus fréquent et noté chez 91,1% de nos patients puis l'HTA et l'inactivité physique ont été retrouvées chez 64,4% de nos patients. L'hyper uricémie asymptomatique a été retrouvée chez nos patients dans 22,3% des cas avec un taux moyen de l'acide urique était de 84 mg/l (SD=18,42) et des extrêmes allant de 14,6 et 119,2 mg/l avec une prédominance féminine. Selon le questionnaire de BERLIN, près de 1/5 des patients sont à haut risque du syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) (Tableau 2).

Les complications micro vasculaires ont été développées chez nos patients dans 66,2% des cas, dont la néphropathie diabétique était la complication la plus fréquente (41%) avec une prédominance masculine. Puis la neuropathie diabétique a été développée chez nos patients dans 38,4% avec une prédominance féminine et la rétinopathie diabétique a été mise en évidence chez nos patients dans 27,2% des cas avec une prédominance masculine (Tableau 3). L'âge 56 ans et plus, l'HTA, l'inactivité physique étaient les facteurs significativement associés au risque de survenue des CMV selon l'analyse par régression logistique bivariable avec (OR=2,65, IC=1,54-4,54, p<0,000), (OR=2,64, IC=1,79-3,88, p<0,000) et (OR=0,48, IC=0,32-0,70, p<0,000) respectivement. Aussi la sténose significative d'une ou des artères des TSA, l'HVG concentrique, l'ancienneté du DT2 10 ans et plus et entre 5 ans et 9 ans, avec (OR=4,21, IC=2,39-7,41, p<0,000), (OR=3,97, IC=2,25-7, p<0,000), (OR=4,25, IC=2,67-6,76, p<0,000), (OR=1,71, IC=1,05-2,77, p<0,000) respectivement. La dyslipidémie était dans la limite de la signification associée aux CMV selon l'analyse par régression logistique bivariable (OR=1,9, IC=1,02-3,54, p<0,049). L'obésité, le surpoids et le taux de l'HbA1c n'étaient pas associés à la survenue des CMV selon l'analyse par régression logistique bivariable (Tableau 4).

L'analyse par régression logistique multi variée a mis en évidence les facteurs les plus discriminants associés aux CMV qui étaient l'ancienneté du DT2 10 ans et plus, l'HVG concentrique, la sténose d'une ou des artères des TSA et l'inactivité physique avec (OR=3,7, IC=2,23-6,14, p<0,000), (OR=2,95, IC=1,59-5,49, p<0,000) et (OR=2,42, IC=1,3-4,51, p<0,005) et (OR=0,5, IC=0,32-0,76, p<0,001) (Tableau 5).

TABLEAU 1 Les caractéristiques des patients DT2 de la population d'étude			
Variables		Valeurs	
N=497 (100 %)			
Classes d'âges (ans)			
≤ 45		69 (13,9)	
[46 - 56[		145 (29,2)	
[56 - 65]		283 (56,9)	
		N = 497 (100 %)	
Sexe			
Homme		192 (38,6)	
Femme		305 (61,4)	
Traitement du DT2		N = 497 (100 %)	
Sans traitement		12 (2,4)	
ADO seuls	268 (54)	88 (17,7)	
Insuline seul		129 (25,9)	
Insuline + ADO			
		N = 497 (100 %)	
Ancienneté du DT2 (ans)			
< 5		205 (41,3)	
5-9		106 (21,3)	
≥10		186 (37,4)	
N = 497 (100 %)			
Classes de l'HbA1c (%)			
<7,4		96 (19,3)	
7- 8		104 (20,9)	
8- 9		213 (42,9)	
≥ 9			

TABLEAU 2 Prévalence des facteurs de risque cardiovasculaires dans la population d'étude

Variables	Valeurs	
	N = 497	(%)
Classes de l'IMC (kg/m²)		
< 25	159 (32)	
[25-30[	190 (38,2)	
≥ 30	148 (29,8)	
N = 497		(%)
HTA		
Non	177 (35,6)	
Oui	320 (64,4)	
N = 497		(%)
Dyslipidémie		
Non	44 (8,9)	
Oui	453 (91,1)	
N = 497		(%)
Tabac		
Non	447 (89,9)	
Oui	50 (10,1)	
N = 497		(%)
Activité physique		
Non	320 (64,4)	
Oui	177 (35,6)	
N = 497		(%)
Hyper uricémie asymptomatique (mg/l)		
Non	386 (77,7)	
Oui	111 (22,3)	
N = 497		(%)
Haut risque du SAOS		
Non	406 (81,7)	
Oui	91 (18,3)	

TABLEAU 3 Prévalence des complications microvasculaires (CMV)

Variables	Valeurs	
	N = 497	(%)
CMV		
Non	168 (33,8)	
Oui	329 (66,2)	
N = 497		(%)
Néphropathie Diabétique		
Non	293 (59)	
Oui	204 (41)	
N = 497		(%)
Neuropathie Diabétique		
Non	306 (61,6)	
Oui	191 (38,4)	
N = 497		(%)
Rétinopathie Diabétique		
Non	362 (72,8)	
Oui	135 (27,2)	

4. DISCUSSION

La présente étude a montré une prévalence élevée des complications microvasculaires, dont nos résultats concordent avec ceux de l'étude Nibouche et al en 2016 à Alger [4], Belhadj et al dans l'étude DiabCare Algérie [5] ont retrouvé une prévalence de 56,5 % néphropathie diabétique, 46,2 % de neuropathie diabétique, et de 34,2 % rétinopathie diabétique.

Les données régionales sur la prévalence des CMV chez les patients DT2 sont très disparates. Au Maroc, selon les données de l'International Diabetes Management Practices Study (IDMPS), portant sur 509 patients DT2, la prévalence de la rétinopathie diabétique était de 58,3%, celle de la néphropathie diabétique était de 49,5% et celle de la neuropathie était de 44,5% [6]. En Tunisie, Harzallah et al dans une étude rétrospective entre 1999 et 2003, auprès 370 patients DT2 ont rapporté une prévalence de 36,5 % de CMV par patients DT2 : 24,3 % de neuropathie, 13,1% de néphropathie et 8,1% de rétinopathie [7].

TABLEAU 4 Résultats d'analyse par régression logistique bivariée entre les CMV et les facteurs de risques étudiés (modèle retenu)

OR Variables	IC	p	
Age (ans)			
≤ 45	1	-	-
[46-56[	1,46	0,82-2,59	0,201
[56-65]	2,65	1,54-4,54	0,000
IMC (kg/m ²)			
< 25	1	-	-
25-29	0,76	0,49-1,18	0,22
≥ 30	1,12	0,69-1,81	0,66
HTA	2,64	1,79-3,88	0,000
Dyslipidémie	1,9	1,02-3,54	0,049
Inactivité physique	0,48	0,32-0,70	0,000
Equilibre glycémique (HbA1c (%))			
< 7	1	-	-
[7-8[	0,68	0,37-1,24	0,207
[8-9[	0,92	0,50-1,67	0,774
≥ 9	1,38	0,80-2,36	0,247
Ancienneté du diabète (ans)			
< 5	1	-	-
5-9	1,71	1,05-2,77	0,030
≥ 10	4,25	2,67-6,76	0,000
HVG concentrique	3,97	2,25-7,00	0,000
Sténose des ATSA	4,21	2,39-7,41	0,000

TABLEAU 5 Résultats d'analyse par régression logistique multi variée entre les CMV et les facteurs de risques étudiés (modèle retenu)

OR Variables	IC	p	
HTA	1,5	0,96-2,33	0,076
Equilibre du diabète (HbA1c (%))			
< 7	1	-	-
[7-8[	0,56	0,29-1,09	0,088
[8-9[	0,55	0,28-1,09	0,086
≥ 9	0,93	0,51-1,70	0,824
Inactivité physique	0,50	0,32-0,76	0,001
Ancienneté du diabète (ans)			
< 5	1	-	-
5-9	1,97	1,17-3,33	0,011
≥ 10	3,70	2,23-6,14	0,000
HVG concentrique	2,95	1,59-5,49	0,001
Sténose des artères TSA	2,42	1,30-4,51	0,005

La néphropathie diabétique était la complication microvasculaire la plus fréquente dans notre étude (41%) avec une prédominance masculine (52 % vs 34), (p<0,000), dont 34,2 % des patients étaient au stade de micro albuminurie et 6,8 % sont au stade de protéinurie. Les données de la littérature régionale et internationale sur la prévalence de l'albuminurie sont très variables, elle se rapproche de l'étude NHANES [8] et plus basse que celle de l'étude Belhadj et al [5]. Cette diversité de prévalence de l'albuminurie chez les patients DT2 pourrait s'expliquer par la différence d'âge des patients, l'ancienneté du DT2 et l'existence d'autres FRCV.

La signification de la micro albuminurie, dans le DT2, est plus complexe, elle peut traduire un stade précoce d'une néphropathie diabétique, ou peut-être le témoin d'une athérosclérose étendue et de dysfonction endothéliale [9]. En dehors du diabète, elle s'associe, dans des proportions non négligeables à des pathologies liées à l'athérosclérose tel que : l'hypertension artérielle, la dysli-

pidémie, ou l'obésité [10]. La maladie rénale chronique est retrouvée chez près de 1/5 des patients dans la présente étude dont 1,8 % des patients étaient au stade d'IRT. L'insuffisance rénale chronique est associée à la micro-albuminurie et à la protéinurie dans 44 % et 15 % respectivement. Les données de la littérature sur la prévalence de la MRC chez les patients DT2 sont très disparates allant de 3,9 à 24,6% [5,4]. L'étude UKPDS a mis en évidence après 15 ans de suivi, une insuffisance rénale dans 30%, dont la moitié des cas était sans albuminurie ce qui est en accord avec notre étude [11]. Dans l'étude NHANES, 30% des patients atteints de MRC n'avaient ni albuminurie ni rétinopathie diabétique [12]. Les résultats que nous venons de les citer sont incompatibles avec l'histoire habituelle de la néphropathie diabétique proposée par Mogensen. Cette constatation suggère le rôle d'autres facteurs dans le déclin de la fonction rénale chez les patients DT2 où la macro-angiopathie fait son œuvre de sape de façon à la fois synchrone et indépendante.

Nos résultats concernant la neuropathie diabétique, sont en accord avec les résultats de l'étude A1CHEIVE (l'Afrique du nord) qui a retrouvé une prévalence de 37,9% auprès 371 patients DT2 [13]. Daousi et al, ont découvert une neuropathie diabétique chez 50 % des patients d'une cohorte anglaise, composée de 356 sujets diabétiques majoritairement DT2 [14]. L'âge avancé, l'hyperglycémie chronique, l'ancienneté du diabète ne sont pas les seuls déterminants de la neuropathie diabétique. D'autres facteurs de risque cardiovasculaires ont été récemment incriminés dans la pathogénie de la neuropathie diabétique [15] ce qui expliquerait sa fréquence élevée au stade d'intolérance au glucose.

A propos de la rétinopathie diabétique (RD), les données de la littérature nationale et internationale sur sa prévalence de la rétinopathie diabétique montrent une disparité de la prévalence de la RD chez les patients DT2 allant de 4 % à 35% [16,17,5]. En France la prévalence de RD dans la population DT2 a été estimée à 33 % (RDP dans 3,3% et MD dans 5,6%) [18,19]. Dans une étude prospective (UKPDS), menée sur 23 centres en Angleterre sur une population de plus de cinq millions DT2, la RD a été retrouvée dans 35% à 39% des cas [20]. La rétinopathie diabétique (RD) constitue la plus spécifique des complications de micro-angiopathie liée au diabète. Après 15 ans d'évolution, 80 % des patients diabétiques peuvent être touchés, à des degrés divers, par cette complication [21].

Le lien entre contrôle glycémique et la rétinopathie est bien établi dans deux principales études l'United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS) [22] et l'étude Japonaise de Kumamoto [23]. En plus de la durée d'évolution du DT2, l'HTA est un autre facteur d'apparition [24,25] et d'aggravation de la RD [26]. La présence de l'atteinte rétinienne a été un critère décisif dans le diagnostic présumptif de la néphropathie diabétique en présence d'une albuminurie [27]. Cette constatation est de loin confirmée par notre étude qui retrouve association entre la RD et néphropathie dans près de 2/3 des cas. Certains auteurs considèrent que les anomalies vasculaires du fond d'œil chez le diabétique est une fenêtre directe sur l'état micro-vasculaire global de l'organisme.

4.1 Etude de relation entre les CMV et les facteurs de risque :

4.1.1 Facteurs individuels :

-Age :

Les patients qui sont âgés de 56 ans et plus ont un risque plus de deux fois et demi supérieur la survenue des CMV de manière significative (IC à 95% = 1,54-4,54, $p \leq 0,000$). Des résultats similaires ont été retrouvés dans d'autres études [28,16].

L'âge est un prédicteur important des lésions vasculaires chez les patients diabétiques. Ces données suggèrent que le risque de développer une micro-angiopathie diabétique en particulier la rétinopathie dans les groupes d'âge moyen et avancé (≥ 45 ans) des patients DT2 était plus de deux fois plus élevé que chez les patients plus jeunes (âgés de 18 à 44 ans). Des résultats similaires ont été obtenus dans une revue récente aux États-Unis et dans une étude observationnelle prospective en Asie du Sud [29,30]. Néanmoins d'autres études n'ont pas démontré une association entre l'âge avancé avec les complications micro-vasculaires chez les patients DT2 [31].

-Sexe :

La présente étude n'a pas retrouvé une influence du sexe sur la survenue de CMV. Nos résultats concordent avec ceux d'autres études [32]. En revanche, Hafidh et al, dans l'étude DISCOVER au moyen orient et en Afrique ont démontré que le sexe masculin était un facteur de développement des complications micro-vasculaires chez les patients DT2 [33]. Des résultats similaires ont été retrouvés dans d'autres études [34,17]. Précisant qu'en analyse séparée, la présente étude a révélé que le sexe masculin est un facteur déterminant de développement de l'albuminurie et de la rétinopathie. Par contre, L'étude UKPDS a démontré que le sexe féminin est un facteur de développement et de

progression de la néphropathie chez les patients DT2 [35]. D'autres études ont rapporté que le sexe féminin est un facteur déterminant de développement de la neuropathie chez les patients DT2 [36].

- Indice de masse corporelle :

L'obésité et le surpoids ne sont pas associés aux CMV. Des résultats similaires ont été retrouvés dans d'autres études [37,33]. Nos résultats pourraient s'expliquer par la fréquence élevée d'un état de mauvais équilibre glycémique, chez les patients atteints de CMV. 2/3 des patients ayant développé une ou des CMV ont une HbA1c $> 8\%$, dont 70 % parmi eux ont une HbA1 $\geq 9\%$. Cependant, l'étude A1chieve, auprès de plus de 66000 patients DT2, le surpoids et l'obésité étaient associés aux complications micro-vasculaires [13]. En Arabie Saoudite, Saiyed et al avaient trouvé une association significative entre l'obésité et les CMV en analyse multi-variée (OR=2,37, IC à 95% = 1,21-3,39, $p \leq 0,002$) [17]. Une post analyse de l'étude ACCORD, ayant inclus 10251 patients DT2 avait révélé que l'obésité était associée à un risque accru de l'albuminurie et de neuropathie diabétique [38]. Ces résultats ont été confirmés par l'effet bénéfique de la chirurgie bariatrique sur la réduction du risque de la néphropathie et la neuropathie de manière significative chez les patients DT2 obèses [39].

- Inactivité physique :

Dans notre étude, l'inactivité physique est significativement associée à la survenue CMV, en analyse multi-variée après ajustement sur les autres FRCV (OR= 0,50, IC à 95 % = 0,32-0,76, $p \leq 0,001$). Nos résultats concordent avec ceux de l'étude SÖRENSEN et al [40]. Une méta-analyse sur 14 études randomisées a conclu que l'activité physique pratiquée chez le diabétique de type 2 améliore de manière significative l'équilibre glycémique, avec une baisse moyenne de l'HbA1c de 0,6 % (effet attribuable uniquement à l'action de l'activité physique) [41]. Cet effet existe, même sans variation du poids. La pratique régulière d'une activité physique réduit la graisse viscérale et n'entraîne aucune complication chez les patients DT2 [41].

4.1.2 Caractéristiques du DT2 :

-Equilibre glycémique :

La présente étude a montré que plus le taux de l'HbA1c augmente plus le risque de survenue de CMV augmente mais de manière non significative. Nos résultats sont en accord avec ceux de l'étude Hafidh et al [33].

Une méta-analyse récente, basée sur 16 lignes directrices et 328 déclarations examinées attentivement mais avec des critères d'évaluation (nécessité de dialyse, néphropathie au stade terminale de la maladie), n'a trouvé aucun impact significatif de contrôle glycémique strict ($HbA1c \leq 7\%$) avec un contrôle moins strict ($HbA1c$ entre 7-8,5%) [42].

Ces précédentes données pourraient s'expliquer par la mémoire du passé d'hyperglycémie. Ce concept suggère que les années d'hyperglycémie laissent des séquelles qu'il est difficile d'effacer par le bon contrôle glycémique. Particulièrement pertinents dans cette discussion sur la mémoire de l'hyperglycémie sont les données concernant la glycation non enzymatique des protéines et les phénomènes épigénétiques [43].

- Ancienneté du diabète :

L'ancienneté du diabète entre 5-9 ans et 10 ans et plus sont significativement associées à la survenue de CMV en analyse multi-variée après ajustement sur les autres FR, (OR=1,97, IC=1,17-3,33, $p \leq 0,011$) et (OR=3,7, IC=2,23-6,14, $p \leq 0,000$).

Nos résultats corroborent avec ceux d'une récente cohorte rétrospective auprès 1563 patients DT2 [17]. La prévalence des complications micro vasculaires augmente avec la progression du DT2 en année. L'étude UKPDS a mis en évidence que 7,3 % des patients avaient une micro-albuminurie au moment du diagnostic du diabète, 17,3% après cinq, 24,9% après dix ans et 28 % après quinze ans d'évolution du diabète [35].

Une autre étude a montré que la prévalence de la rétinopathie diabétique augmente avec la progression du diabète (21% en < 10 ans vs 76,3% ≥ 20 ans) [44]. La prévalence de la neuropathie diabétique augmente avec la progression de la maladie. Elle touche près de 50 % des patients DT2 après 10 ans d'évolution du diabète, alors qu'on estime que 20 % des patients sont touchés au moment de la découverte du diabète [45].

4.1.3 Facteurs métaboliques :

- Dyslipidémie :

La dyslipidémie est significativement associée à la survenue de CMV en analyse bivariée (OR=1,9, IC à 95 % = 1,02-3,54, $p \leq 0,049$).

Des résultats similaires ont été retrouvés dans d'autres études [33]. Dans l'étude A1chieve, la dyslipidémie a été associée positivement en analyse multi-variée aux complications micro-vasculaires chez les patients DT2 [13].

La présence de la dyslipidémie chez le patient DT2 est considérée comme un facteur de survenue et de progression de la maladie rénale chronique [46,34]. Plusieurs études ont démontré l'effet synergique de la dyslipidémie avec d'autres FRCV dans la survenue et la progression des complications micro-vasculaires, en particulier la néphropathie et la rétinopathie chez les patients DT2 [47,48].

- L'hyper-uricémie asymptomatique :

Elle n'est pas significativement associée aux CMV ($p \leq 0,304$). Peu d'études se sont intéressées à analyser le lien entre l'hyper-uricémie asymptomatique et le risque de survenue de complications micro-vasculaires. Chez les patients DT2, la première étude publiée en 2005 a démontré une association significative entre l'hyper-uricémie et la micro-albuminurie [49]. Des résultats similaires ont été retrouvés dans d'autres études [50,51].

Les données expérimentales montrent que le taux élevé de l'acide urique pourrait avoir un effet nocif, entraînant une dysfonction endothéliale, l'inflammation et les maladies vasculaires [52].

- L'hypertension artérielle :

L'HTA est significativement associée à la survenue de CMV en analyse bi variée, ($OR=2,64$, IC à 95 % = 1,79-3,88, $p \leq 0,000$). Des résultats similaires ont été retrouvés dans d'autres études [53].

Une étude transversale multicentrique en Thaïlande, menée entre 2011 et 2012 de auprès 55797 patients DT2, a retrouvé que l'HTA est fortement liée aux complications micro-vasculaires [54]. Une récente étude transversale en Chine auprès de 3370 patients DT2 a retrouvé une association significative entre l'HTA et les complications micro-vasculaires [55].

Les données d'essais cliniques de référence dans le DT2, y compris UKPDS, ADVANCE et ACCORD démontrent que le traitement des comorbidités dont l'hypertension est une stratégie plus efficace pour réduire les complications que de cibler la glycémie avec les agents conventionnels [56].

4.1.4 Les données de l'écho-doppler cardiaque et vasculaire des TSA :

- Hypertrophie ventriculaire gauche concentrique :

Elle est significativement associée à la survenue de CMV en analyse multi-variée après ajustement sur les autres FR étudiés ($OR = 2,95$, IC à 95 % = 1,59-5,49, $p \leq 0,001$).

Akiyama et al ont indiqué que le risque de développement d'une dysfonction diastolique du VG soit huit fois plus élevé chez les patients DT2 avec albuminurie que sans albuminurie chez les patients DT2 [57]. Une autre étude transversale menée auprès de 226 avait montré une association significative entre la dysfonction systolique du VG et la rétinopathie diabétique [58]. Cette association pourrait s'expliquer par le rôle de l'hyperglycémie chronique qui contribue au remodelage ventriculaire et à l'hypertrophie des cardiomyocytes en activant le système rénine angiotensine (RAAS) et le système nerveux sympathique (SNS). L'angiotensine II chez les patients diabétiques a le potentiel d'induire une augmentation de fibrose myocardique dans le tissu interstitiel, induire une nécrose, l'apoptose des myocytes et des cellules endothéliales, et d'augmenter le nombre de fibroblastes [59,60]. Ceci contribue également au développement de l'hypertrophie concentrique du VG et à la dysfonction endothéliale en provoquant le développement ou l'aggravation de la maladie micro-vasculaire [61,62].

- Sténose des artères du tronc supra-aortique :

La sténose des artères du TSA est significativement associée à la survenue de CMV en analyse multi-variée après ajustement sur les autres FR ($OR=2,42$, IC à 95 % = 1,30-4,51, $p \leq 0,005$). Une récente cohorte observationnelle rétrospective, ayant inclus 2434 participants (28,2% de la population était des patients DT2 et 14,7% était en état de pré diabète). Cette étude a démontré que la rigidité carotidienne est significativement associée à la détérioration artériolaire rétinienne chez les patients DT2 [63]. Cardoso et al ont montré sur une cohorte prospective auprès de 478 patients DT2 que la sténose de l'artère carotide interne prédit des effets rénaux indésirables, développement de la micro-albuminurie et détérioration de la fonction rénale [64].

Ces données suggèrent un mécanisme commun entre le développement de l'athérosclérose et l'atteinte micro-vasculaire chez les patients DT2. En plus de la dysfonction endothéliale, stress oxydatif et l'inflammation, d'autres FRCV tel que le tabagisme et la dyslipidémie surajoutent à la genèse de l'angiopathie diabétique.

4.1.5 Les troubles du sommeil :

- Haut risque du SAOS :

La présente étude n'a pas retrouvé une association significative entre le haut risque du SAOS et les CMV ($p \leq 0,427$). Peu d'études se sont intéressées à la

recherche de l'impact de l'apnée du sommeil sur le risque de survenue des complications micro-vasculaires. Un autre travail en collaboration avec un laboratoire de sommeil est nécessaire pour mieux analyser l'effet de l'apnée du sommeil sur la survenue des CMV chez les patients DT2.

Contrairement à notre étude, la plupart des études publiées avaient démontré une association significative entre le SAOS et le risque de survenue des complications micro-vasculaires chez le patient DT2 [65]. Sur le plan physiopathologique, les apnées nocturnes répétitives induisent une activation sympathique, non seulement nocturne, mais également diurne, objectivée par les techniques micro-neurographiques et par le dosage des catécholamines urinaires et plasmatique [66,67]. Le monoxyde d'azote, substance vasodilatatrice est l'un des médiateurs impliqués dans les phénomènes hémodynamiques aigus et dans le remodelage vasculaire à long terme.

5. RÉFÉRENCES

- [1] Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, et al. IDF Diabetes Atlas : Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract* 2017 ; 128:40-50.
- [2] Aschner P, Galstyan G, Yavuz DG, et al. Glycemic control and prevention of diabetic complications in low-and middle-income countries : an expert opinion. *Diabetes Ther*. 2021 ; 12(5) :1491-1501.
- [3] Alwin Robert A, Al Dawish MA. Microvascular complications among patients with diabetes: an emerging health problem in Saudi Arabia. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2019 ; 16(3) :227-235.
- [4] Nibouche W.N, A. Biad. Hypertension artérielle au moment du diagnostic du diabète type 2 de l'adulte. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 65 (2016) 152-158.
- [5] Belhadj, M. et al. *DiabCare Algérie. Médecine des Maladies Métaboliques*, 2011.5(4) : p.24-28.
- [6] A. Farouqi et al. Prise en charge du diabète au Maroc : résultats de l'International Diabetes Management Practices Study (IDMPS) - Vague 2. *Médecine des maladies Métaboliques* - Décembre 2010-Vol.4 -N°6.100.
- [7] Harzallah F, Ncibi N, Alberti H, Ben Brahim A, Smadhi H, Kanoun F, Slimane H. Clinical and metabolic characteristics of newly diagnosed diabetes patients : experience of a university hospital in Tunis. *Diabetes Metab* 2006 Dec ; 32(6) :632-5. *Diabetes Metab*. 2006 Dec ; 32(6) :632-5.
- [8] Couchoud C, Villar E, Frimat L et al. L'insuffisance rénale chronique terminale associée un diabète : fréquence et conditions d'initiation du traitement de suppléance, France 2006. *Bull Epidemiol Hebd* 2008 ; 43:414-8. 108.
- [9] Glasscock RJ. Is the presence of microalbuminuria a relevant marker of kidney disease ? *Curr Hypertens Rep*. 2010 Oct; Vol. 12, (5):364-8. 106
- [10] Mykkanen L, Zaccaro DJ, O'Leary DH, et al. Microalbuminuria and carotid artery intima-media thickness in non diabetic and NIDDM subjects. The insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke*. 1997; 28 :1710-1716. 107.
- [11] Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR. Risk factors for renal dysfunction in type2 diabetes : UK Prospective Diabetes Study 74. *diabetes*. 2006 Jun, Vol. 55, (6) :1832-90. 105
- [12] Whaley-Connell AT, Sowers JR, et al. Kidney Early Evaluation Program Investigators. Diabetes mellitus in CKD : Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition and Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis* 2008; 51(Suppl. 2):S21-9.
- [13] Litvak L, Goh SY, Hussein Z, Malek R, Prusty V, Khamseh ME. Prevalence of diabetes complications in people with type 2 diabetes mellitus and its association with baseline characteristics in the multinational A1chieve study. *Diabetol Metab Syndr* (2013) 5:57.
- [14] Daousi C, MacFarlane IA, Woodward A, et al. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community : a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabet Med* 2004 ; 21:976-82.
- [15] Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, Witte DR, Fuller JH et al. Group. EURODIAB Prospective Complications Study. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 2005 Jan 27, Vol. 352, (4):341-50. 113
- [16] Kosiborod et al. Vascular complications in patients with type 2 diabetes : prevalence and associated factors in 38 countries (the DISCOVER study program). *Cardiovasc Diabetol* (2018) 17:150 <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0787-8>.
- [17] Sayied et al. Risk Factors of Microvascular Complications Among Type 2 Diabetic Patients Using Cox Proportional Hazards Models : A Cohort Study in Tabuk Saudi Arabia. *Journal of Multidisciplinary Health-care* 2022 ; 15 1619-1632. 102.
- [18] Delcourt C, Vauzelle-Kervroedan, F, Cathelineau, G. Low prevalence of long-term complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus in France: A multicenter study. CODIAB-INSEMER-ZENECAPharma Study Group. *J. Diabetes Complicat*. 1998, 12, 88-95. [CrossRef]
- [19] Delcourt C, Villatte-Cathelineau, B, Vauzelle-Kervroedan, F. The CODIAB-INSEMER-Zeneca Pharma stud group. Clinical correlates of advanced retinopathy in type II diabetic patients: Implications for screening. *J. Clin. Epidemiol*. 1996, 49, 679-685. [CrossRef].
- [20] Kohner, E.M, Aldington, S.J, Stratton, I.M. United Kingdom Prospective Diabetes Study 30: Diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors. *Arch. Ophthalmol*. 1998, 116, 297-303. [CrossRef]
- [21] Gallie, M, C. Chiquet, J.-P. Romanet, S. Halimi. Rétinopathie diabétique et hypertension artérielle. *Médecine des maladies Métaboliques* - Juin 2012 - Vol. 6 - N°3.
- [22] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998 ; 352:837-53 [Erratum in : *Lancet* 1999;354:602].
- [23] Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus : a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995 ; 28:103-17.
- [24] Knowler WC, Bennett PH, Ballintine EJ. Increased incidence of retinopathy in diabetics with elevated blood pressure. A six-year follow-up study in Pima Indians. *N Engl J Med* 1980 ; 302:645-50.
- [25] Teuscher A, Schnell H, Wilson PW. Incidence of diabetic retinopathy and relationship to baseline plasma glucose and blood pressure. *Diabetes Care* 1988 ; 11:246-51.
- [26] Chahal P, Inglesby DV, Sleightholm M, Kohner EM. Blood pressure and the progression of mild background diabetic retinopathy. *Hypertension* 1985 ; 7:1179-83.
- [27] National Kidney Foundation, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/ KDOQI). Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes And Chronic Kidney Disease. *American Journal of Kidney Diseases*. 2007 Feb, Vol. 49, (2) suppl 2 :S42-S61.
- [28] Khanam PA, Hoque S, Begum T, Habib SH, Latif ZA. Microvascular complications and their associated risk factors in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndrome Clin Res Rev*. 2017; 11:S577-S81.
- [29] Leley SP, Ciulla TA, Bhatwadekar AD. Diabetic retinopathy in the aging population: a perspective of pathogenesis and treatment. *Clin Interv Aging*. 2021; 16:1367. doi:10.2147/CIA.S29749437.
- [30] Sultan S, Fawwad A, Siyal NA, Butt A, Khokar AR, Basit A. Frequency and risk factors of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes presenting at a tertiary care hospital. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2020 ;

40(1):87-92.

- [31] Del Canizo Gomez FJ, Fernandez Perez C, Moreno Ruiz I, de Gorospe Perez-Jauregui C, Silveira Rodriguez B, Gonzalez Losada T, Segura Galindo A. Microvascular complications and risk factors in patients with type 2 diabetes. *Endocrinol Nutr* 2011 ; 58:163-8.
- [32] Francisco Javier del Canizo Gómez et al. Microvascular complications and risk factors in patients with type 2 diabetes. *Endocrinol Nutr*. 2011 ; 58(4) :163—168.
- [33] Hafidh et al. Prevalence and risk factors of vascular complications in type 2 diabetes mellitus : Results from discover Middle East and Africa cohort. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022 Aug 9;13:940309.
- [34] Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *Brit Med J*. 1997 ; 314:783.
- [35] Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR.(UKPDS group). Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*. 2003 Jan. 63 (1):225-32.
- [36] Liu Z, Fu C, Wang W, Xu B. Prevalence of chronic complications of type 2 diabetes mellitus in outpatients - a cross-sectional hospital based survey in urban China. *Health Qual Life Outcomes*. 2010 ; 8:62.
- [37] Leelawattana R, Pratipanawatr T, Bunnag P, Kosachunhanun N, Suwanwalaikorn S, Krittiyawong S, Chethakul T, Plengvidhya N, Benjasuratwong Y, Deerochanawong C, Mongkolsomlit S, Ngarmukos C, Rawdaree P. Thailand diabetes registry project : prevalence of vascular complications in long-standing type 2 diabetes. *J Med Assoc Thai* 2006 ; 89 Suppl 1 :S54-9.
- [38] Gao S, Zhang H, Long C and Xing Z (2021) Association Between Obesity and Microvascular Diseases in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Front. Endocrinol*. 12 :719515.
- [39] Liakopoulos V, Franzen S, Svensson AM, Sattar N, Miftaraj M, Björck S, et al. Renal and Cardiovascular Outcomes After Weight Loss From Gastric Bypass Surgery in Type 2 Diabetes: Cardiorenal Risk Reductions Exceed Atherosclerotic Benefits. *Diabetes Care* (2020) 43(6):1276–84.
- [40] SØRENSEN et al. Higher levels of daily physical activity are associated with better skin microvascular function in type 2 diabetes-The Maastricht Study. *Microcirculation*. 2020 May ; 27(4) :e12611.
- [41] Thomas DE, Elliot EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 ; 3. CD002968.
- [42] Rodriguez-Gutierrez R and Montori VM. Glycemic control for patients with type 2 diabetes mellitus : Our evolving faith in the face of evidence. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016 ; 9: 504-512.
- [43] Barrett EJ, Liu Z, Khamaisi M, et al. Diabetic microvascular disease : An Endocrine Society. Scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2017 ; 102:4343-410.
- [44] Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012 ; 35: 556-564.
- [45] Ang L, Jaiswal M, Martin C, et al. Glucose control and diabetic neuropathy : lessons from recent large clinical trials. *Curr Diab Rep* 2014 ; 14: 1-15.
- [46] Ravid M, Brosh D, Ravid-Safran D, Levy Z, Rachmani R. Main risk factors for nephropathy in type 2 diabetes mellitus are plasma cholesterol levels, mean blood pressure and hyperglycemia. *Arch Intern Med*. 1998 ;158:9981004.
- [47] American Diabetes Association. Nephropathy in Diabetes. *Diabetes Care*. 2004 ; 27 Suppl. 1 :S79-83. 164
- [48] Zander E, Herfurth S, Bohl B, Heinke P, Herrmann U, Kohnert KD, et al. Maculopathy in patients with diabetes mellitus type 1 and type 2: associations with risk factors. *Brit J Ophthalmol*. 2000 ; 84:871-6.
- [49] Tseng, C. (2005). Correlation of uric acid and urinary albumin excretion rate in patients with type 2 diabetes mellitus in Taiwan. *Kidney International*, 68(2), 796–801.
- [50] Fu, C., Wu, D., et al. (2009). Association of C-reactive protein and hyperuricemia with diabetic nephropathy in Chinese type 2 diabetic patients. *Acta Diabetologica*, 46(2), 127–134.
- [51] Fukui, M., Tanaka, M., et al. (2008). Serum uric acid is associated with microalbuminuria and subclinical atherosclerosis in men with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism, Clinical and Experimental*, 57(5), 625–629.
- [52] Kanellis, J., & Kang, D. (2005). Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease. *Seminars in Nephrology*, 25(1), 39–42.
- [53] Del Canizo Gomez FJ, Fernandez Perez C, Moreno Ruiz I, de Gorospe Perez-Jauregui C, Silveira Rodriguez B, Gonzalez Losada T, Segura Galindo A. Microvascular complications and risk factors in patients with type 2 diabetes. *Endocrinol Nutr* 2011 ; 58:163-8.
- [54] Hurst C, et al. The Association between Hypertension Comorbidity and Microvascular Complications in Type 2 Diabetes Patients : A Nationwide Cross-Sectional Study in Thailand. *Diabetes Metab J* 2015 ; 39:395-404.
- [55] Li J, Chattopadhyay K, Xu M, Chen Y, Hu F, Chu J, et al. (2020) Prevalence and associated factors of vascular complications among inpatients with type 2 diabetes : A retrospective database study at a tertiary care department, Ningbo, China. *PLoS ONE* 15(6): e0235161. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235161>.
- [56] Mannucci E, Dicembrini I, Lauria A, Pozzilli P. Is glucose control important for prevention of cardiovascular disease, in diabetes? *Diabetes, Care*, 2013;36(suppl,2):S259-63.
- [57] Akiyama T, Eto Y, Matsuda H, Kimura Y, Yanagawa T. Albuminuria and left ventricular mass index are associated with left ventricular diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetol Int* 2014;5(2): 129-133.
- [58] Roy et al. Systolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetic patients, a harbinger of microvascular complications : Diabetes & Vascular Disease Research July-August 2020.
- [59] Ihara M, Urata H, Kinoshita A, Suzumiya J, Sasaguri M, Kikuchi M et al. Increased chymase-dependent angiotensin II formation in human atherosclerotic aorta. *Hypertension* 1999; 33: 1399–1405.
- [60] Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C, Jakoniuk I, Leri A, Maseri A et al. Myocardial cell death in human diabetes. *Circ Res* 2000; 87: 1123–1132.
- [61] Verdecchia P, Reboldi G, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Telera MP et al. Circulating insulin and insulin growth factor-1 are independent determinants of left ventricular mass and geometry in essential hypertension. *Circulation*, 1999;100:1802–1807.
- [62] Ichihara S, Senbonmatsu T, Price E Jr, Ichiki T, Gaffney FA, Inagami T. Angiotensin II type 2 receptor is essential for left ventricular hypertrophy and cardiac fibrosis in chronic angiotensin II-induced hypertension. *Circulation*, 2001;104:346–351.
- [63] Vander HEIDE et al. Carotid stiffness is associated with retinal microvascular dysfunction-The Maastricht study. *Wiley-Microcirculation*. 2021 ; 00 :e12702.
- [64] Caedoso et al. Prognostic impact of carotid intima-media thickness and carotid plaques on the development of micro-and macrovascular complications in individuals with type 2 diabetes : the Rio de Janeiro type 2 diabetes cohort study. *Cardiovasc Diabetol* (2019) 18:2.<https://doi.org/10.1186/s12933-019-0809-1>
- [65] Abd A Tahrani. Obstructive Sleep Apnoea and Vascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *European Endocrinology*, 2015 ; 11(2):81-9.
- [66] Dimsdale JE, Coy T, Ziegler MG, Ancoli-Israel S, Clausen J. The effect of sleep apnea on plasma and urinary catecholamines. *Sleep* 1995 ; 18:377–81.
- [67] Hedner J, Darpo B, Egnell H, Carlsson J, Caidahl K. Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnoea : cardiovascular implications. *Eur Respir J* 1995 ; 8:222–9.

Estimation du risque cardiovasculaire chez les patients hypertendus.

Estimation of cardiovascular risk in hypertensive patients.

A. Agraniou, F. Otmani, M. Ibrir Khati, K. Bouslimani, N. Kerrouche, F. Bouali.

Service de Médecine interne, CHU Mustapha, Faculté de médecine d'Alger, Université d'Alger 1, Algérie.

RÉSUMÉ

Introduction: L'hypertension artérielle (HTA) est un des principaux facteurs de risque cardiovasculaire (FDRCV). L'évaluation du niveau de la pression artérielle (PA) ne suffit pas à elle seule à estimer le risque cardiovasculaire (RCV) d'un patient. Cette estimation est indispensable pour bien définir les modalités de la prise en charge thérapeutique.

Objectif : Notre étude a pour objectif l'estimation du RCV chez une population algérienne d'hypertendus.

Matériels et méthodes: Il s'agit d'une étude transversale descriptive et analytique à recrutement prospectif portant sur 205 patients hypertendus suivis en consultation de médecine interne. L'évaluation du RCV global a été faite selon les recommandations de l'ESC de 2021 (score SCORE 2 si l'âge est compris entre 40 et 69 ans, SCORE 2-OP si l'âge est égale ou supérieur à 70 ans).

Résultats: L'âge moyen des patients hypertendus de notre échantillon est de 57.5 ± 7.7 ans. La répartition de la population selon le sexe note une nette prédominance féminine (68%) avec un sexe ratio à 0.47 (66H/139F). L'évaluation du RCV individuel de chaque patient a révélé un score élevé chez 37% des patients hypertendus (76 patients) et un score très élevé chez 61.5% des patients hypertendus (126 patients). 1.5% seulement de notre population présente un score modéré (03patients).

Conclusion: Les échelles de risque SCORE 2 et SCORE 2-OP estiment donc la morbidité cardiovasculaire à 10 ans pour les MCV fatales et non fatales dues à l'athérosclérose. Ce risque est surestimé dans les pays à très haut risque.

Mots clés : hypertension, facteurs de risque cardiovasculaire, risque cardiovasculaire, score SCORE-2 et SCORE -2-OP.

ABSTRACT

Introduction: Hypertension is one of the main cardiovascular risk factors. Assessing the level of blood pressure alone is not sufficient to estimate a patient's cardiovascular risk. This estimate is essential to properly define the modalities of therapeutic management.

Objective: The objective of our study is to estimate cardiovascular risk in an Algerian hypertensive population.

Materials and methods: This is a descriptive, prospective and analytical cross-sectional study with prospective enrolling 205 hypertensive patient followed in internal medicine consultation. The assessment of the overall cardiovascular risk was made according to the recommendations of the 2021 ESC (SCORE 2 score if the age is between 40 and 69 years, SCORE 2-OP if the age is equal to or more than 70 years).

Results: The average age of hypertensive patients in our sample is 57.5 ± 7.7 years. The distribution of the population by sex shows a clear female predominance (68%) with a sex ratio of 0.47 (66H/139F). The evaluation of the individual RCV of each patient revealed a high score in 37% of hypertensive patients (76 patients) and a very high score in 61.5% of hypertensive patients (126 patients). Only 1.5% of our population has a moderate score (3patients).

Conclusion: The SCORE 2 and SCORE 2-OP risk scales therefore estimate cardiovascular morbidity at 10 years for fatal and no-fatal cardiovascular diseases due to atherosclerosis. This risk is overestimated in very high-risk countries.

Keywords: hypertension, cardiovascular risk factors, cardiovascular risk, SCORE-2 and SCORE -2-OP.

INTRODUCTION

L'HTA est un des principaux FDRCV. Sa forte prévalence devient de plus en plus inquiétante. L'évaluation du niveau de la PA ne suffit pas à elle seule à estimer le RCV d'un patient. L'estimation du RCV consiste à recenser l'ensemble des FDRCV et à déduire ainsi la probabilité de survenue d'une complication cardiovasculaire [1]. Pour cette évaluation du RCV, la notion du risque global individuel a été développée afin d'intégrer les principaux FDR qui concernent un

individu. Cela permettra d'en déduire une résultante qui établira un niveau de risque personnalisé. Cette évaluation globale tient compte, de l'effet potentialisateur de certains d'entre eux [2]. Cette approche a nécessité l'élaboration de tables incluant un certain nombre d'éléments de risque et les intégrant pour en déduire un niveau de risque global. Les premières tables étaient dérivées de l'étude de Framingham (commencée en 1960, portant sur des populations américaines). Des tables adaptées aux populations européennes (12 populations, suivies depuis une quinzaine d'années) ont été développées depuis 2003. Ce sont les tables SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) qui ne s'appliquent qu'en prévention primaire. Cet outil estime le risque d'événement cardiovasculaire fatal à dix ans, en fonction du sexe, de la PAS, du cholestérol total et du statut tabagique. L'intérêt de ces modèles est de permettre au praticien d'apprécier le profil de risque du patient dans sa globalité plutôt que de traiter un risque isolément [3]. Les précédentes recommandations de l'ESC pour la prévention cardiovasculaire avaient été publiées en 2016 [3, 4] et proposaient d'utiliser l'échelle SCORE [3]. Mais ce modèle d'évaluation du risque comportait d'importantes limites. Les outils proposés pour la stratification du RCV représentent un point essentiel des nouvelles recommandations de l'ESC 2021 [5, 6]. L'échelle SCORE 2 a été développée pour permettre une évaluation plus appropriée de la morbidité cardiovasculaire à 10 ans chez des sujets âgés de 40 à 69 ans [7]. Une nouvelle échelle de risque de morbidité cardiovasculaire SCORE 2-OP (Old Person) a été établie pour les sujets plus âgés jusqu'à 90 ans [8, 9]. Les variables prise en compte restent le sexe, l'âge, le statut tabagique, la PA alors que le cholestérol total est remplacé par le non-HDL cholestérol. Ce risque reste classé en 4 niveaux : bas ; modéré ; haut et très haut. Il est adapté en fonctions des différentes régions européennes (et au-delà), avec là encore 4 niveaux de risque: faible ; modéré; haut; très haut (contre 2 dans les recommandations précédentes) [5, 8].

Notre étude a pour objectif l'estimation du RCV chez une population algérienne d'hypertendus en utilisant les outils proposés par les recommandations de l'ESC 2021.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude transversale descriptive et analytique à recrutement prospectif portant sur 205 patients hypertendus suivis en consultation de médecine interne, CHU Mustapha. Les FDRCV recensés ont été définis selon les recommandations de la société européenne de cardiologie [8, 10]. L'évaluation du RCV global a été faite selon les recommandations de l'ESC de 2021, les plus récentes dans l'évaluation du risque et prenant en considération l'âge, le sexe, la notion de tabagisme, les chiffres tensionnels, les taux de non HDL cholestérol [11]. L'échelle SCORE 2 est utilisée pour permettre une évaluation plus appropriée de la morbidité cardiovasculaire à 10 ans chez des sujets âgés de 40 à 69 ans de notre population. L'échelle SCORE 2-OP a été établie pour les sujets plus âgés jusqu'à 90 ans.

- Le très haut risque cardiovasculaire correspond à un SCORE2 $\geq 7.5\%$ pour un âge < 50 ans; SCORE2 $\geq 10\%$ pour un âge entre 50 et 69 ans ; SCORE2-OP $\geq 15\%$ pour un âge ≥ 70 ans.

- Le haut risque de MCV correspond à un SCORE2 entre 2.5 et 7.5% pour un âge < 50 ans ; SCORE2 entre 5 et 10% pour un âge entre 50 et 69 ans ; SCORE2-OP entre 7.5 et 15% pour un âge ≥ 70 ans.

- Le risque modéré de MCV correspond à un SCORE2 $< 2.5\%$ pour un âge < 50 ans ; SCORE2 $< 5\%$ pour un âge entre 50 et 69 ans ; SCORE2-OP $< 7.5\%$ pour un âge ≥ 70 ans.

Nous avons utilisé les scores destinés aux pays à très haut risque (figures 1 et 2) [7].

FIGURE 1 Score SCORE2 et SCORE2-OP dans les pays à très haut risque (en rouge).

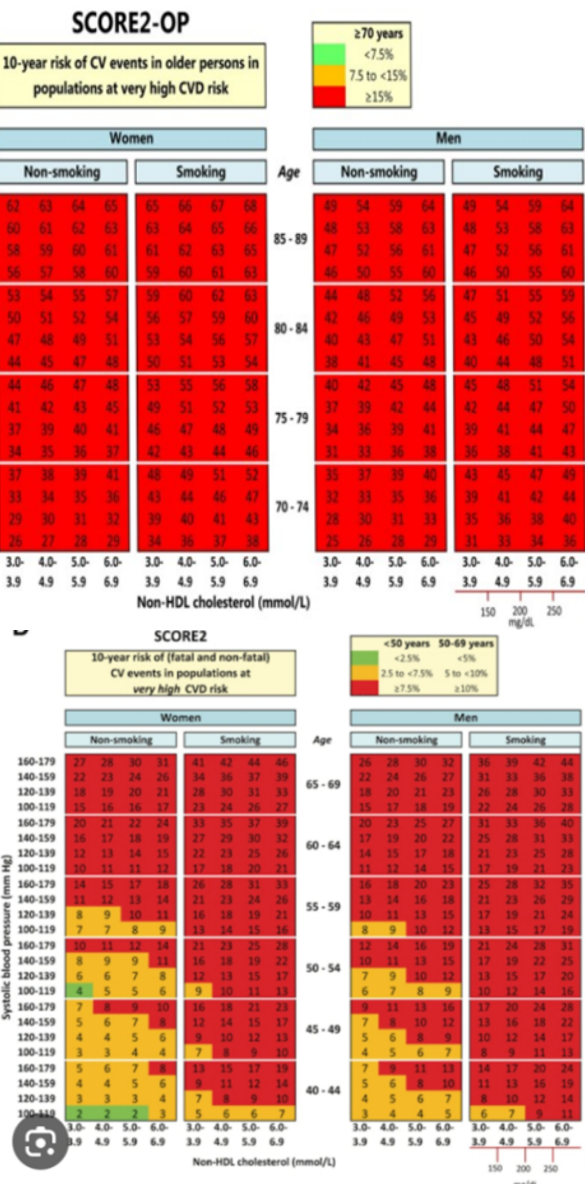
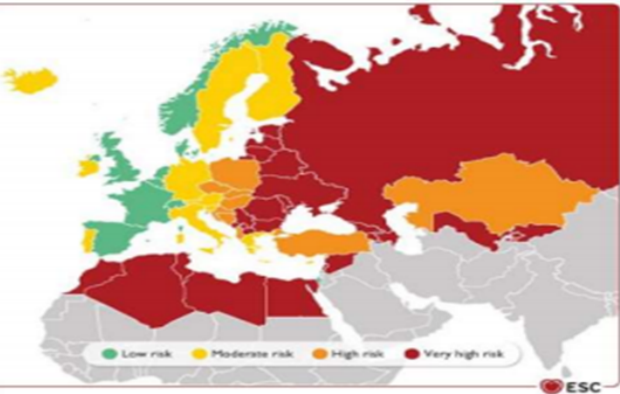


FIGURE 2 Les régions à risque basées sur les taux de mortalité cardiovasculaire de l'Organisation mondiale de la santé.

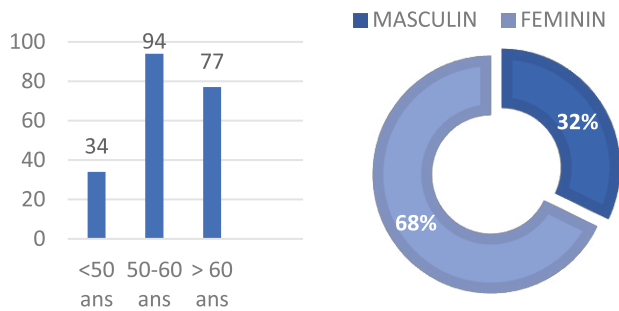


Les données ont été saisies, codées et analysées sur le logiciel EPI-DATA. Nous avons subdivisé nos analyses en deux parties : la première concerne l'étude des caractéristiques de l'échantillon, la deuxième, l'estimation du RCV. L'analyse descriptive a consisté au calcul des fréquences absolues et relatives pour les variables qualitatives, et des valeurs de tendance centrale et de dispersion pour les variables quantitatives (moyenne, écart -type).

RÉSULTATS

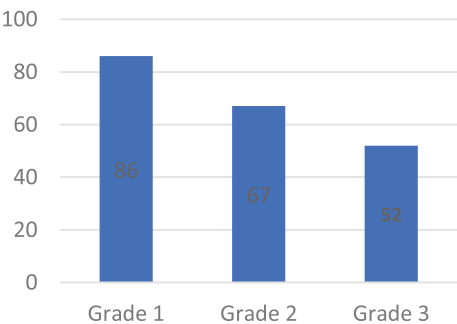
L'âge moyen des patients hypertendus de notre échantillon est de 57.5 ± 7.7 ans avec des extrêmes allant de 40 ans à 70 ans. La répartition de la population selon le sexe note une nette prédominance féminine (68%) avec un sexe ratio à 0.47 (66H/139F) (figure 3).

FIGURE 3 Répartition de notre population selon l'âge et selon le sexe.



L'ancienneté de l'HTA est en moyenne de 7.8 ans avec des extrêmes de 00 à 30 ans. Nous avons noté une prédominance du grade 1 de l'HTA chez notre population avec un pourcentage de 42 % suivi de 32.7 % de grade 2, alors que le grade 3 présente un pourcentage de 25.3 % (figure 4).

FIGURE 4 Répartition de notre population selon le grade de l'HTA.



Dans notre population, le nombre de sujets connus diabétiques est de 67 patients (32.7%). Le tabagisme est présent chez 22 patients (10.7 %), la sédentarité chez 19 patients (9.3 %). L'IMC avait une moyenne de 29,7 ± 4.9 kg/m² et des extrêmes allant de 19.5 à 49,6 kg/m². A noté que plus d'un tiers (40.5%) de nos patients sont obèses. La dyslipidémie est connue chez 67 patients au moment du dépistage (32.7 %). Le non-HDLc est perturbé chez 33 patients (18.5%). L'évaluation du RCV individuel de chaque patient a révélé un risque élevé chez 37% des patients hypertendus (76 patients), un risque très élevé dans 61.5% des cas (126 patients) et un risque modéré dans seulement 1.5% des cas (03patients) (tableau 1).

TABLEAU 1 Répartition de notre population selon le risque cardiovasculaire.

Score	N=205	%	(95% CI)
SCORE modéré	3	1.5	(0.5-4.2)
SCORE élevé	76	37	(30.8-43.9)
SCORE très élevé	126	61.5	(54.6-67.9)

DISCUSSION

Les facteurs de risque cardiovasculaire sont multiples, intriqués, en interaction, ce qui rend l'approche globale nécessaire et plus efficiente. Il convient d'évaluer en amont les populations de patients considérées d'emblée comme étant à haut voire à très haut risque cardiovasculaire en raison de leurs comorbidités cardiovasculaires, métaboliques et/ou néphrologiques. Ils seront à ce titre référés et/ou suivis également dans ces spécialités. Ces populations font l'objet d'une prise en charge multidisciplinaire. C'est notamment le cas des patients présentant une maladie cardiovasculaire établie, une maladie rénale chronique stade ≥ 3 et/ou albuminurie, un diabète compliqué et/ou d'ancienneté ≥ 10 ans et/ou associé à d'autre(s) facteur(s) de risque cardiovasculaire(s) majeur(s), une hypercholestérolémie familiale, une hypertension artérielle sévère ou une hyperlipidémie avec cholestérol total $> 3,1$ g/L (8 mmol/L) [12].

En dehors de ces populations spécifiques de patients à haut risque, il apparaît pertinent vu la très grande fréquence des patients en prévention cardiovasculaire primaire, d'établir une recommandation d'évaluation du risque cardiovasculaire absolu chez cette population, un risque directement modifiable par les interventions sur le mode de vie et/ou par les traitements pharmacologiques. Celle-ci doit intégrer les différents facteurs de risques traditionnels (âge, hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, tabagisme, mode de vie, etc.) dans une approche centrée sur le patient [13]. L'objectif est d'améliorer la prise en charge des déterminants du risque cardiovasculaire qui demeure à l'heure actuelle encore insuffisante, tout en limitant le risque de surdiagnostic et/ou de surtraitement [14,15]. A titre d'exemple, si 1/3 de la population française adulte est hypertendue, seulement un quart des patients hypertendus sont bien contrôlés et à l'objectif [16,17]. D'autres facteurs sont à prendre en compte pour l'évaluation du risque cardiovasculaire, tels que l'existence d'un antécédent familial de maladie cardiovasculaire précoce [12], le diabète gestationnel (18), ainsi que d'autres maladies chroniques comme les maladies immuno-inflammatoires et les troubles psychiatriques.

Le RCV global est la probabilité de développer un événement cardiovasculaire dans 10 ans. Sous la terminologie de MCV, la littérature médicale fait référence à différentes pathologies chroniques ou événements ayant en commun une physiopathologie liée à l'athérosclérose et responsable de mort prématurée [2,19].

Les précédentes recommandations de l'ESC pour la prévention cardiovasculaire avaient été publiées en 2016 [3,4]. Depuis, de nouveaux outils d'évaluation du RCV, de nouveaux objectifs cibles et surtout de nouvelles thérapeutiques validées par des essais cliniques ont été proposés. Les recommandations de l'ESC en 2016 proposaient d'utiliser l'échelle SCORE avec l'estimation du risque fatal à 10 ans, pour une instauration d'un traitement médicamenteux pour un seuil de risque de mortalité cardiovasculaire de 5 à 10 % [3]. Mais ce modèle d'évaluation du risque comportait d'importantes limites :

- Uniquement les sujets entre 50 et 70 ans ont été pris en compte alors que des sujets plus jeunes ont également des FDR modifiables même si leur risque global reste faible sur la période considérée. De plus, les sujets de plus de 70 ans, qui sont de plus en plus nombreux, sont souvent dans le haut risque ;
- Les conséquences en termes de bénéfice d'intervention sont moins bien illustrées par la seule estimation du risque de mortalité que par l'association morbidité-mortalité cardiovasculaire, à l'image d'autres modèles (essentiellement américains) prenant en compte ce paramètre plus global ;
- Les données épidémiologiques utilisées comme référence étaient anciennes puisqu'elle datait d'avant 1986 [4].

Les échelles de risques SCORE 2 et SCORE 2-OP, proposées pour la stratification du RCV, représentent un point essentiel des nouvelles recommandations de l'ESC 2021 [5,6]. Ces outils estiment le risque de morbidité cardiovasculaire à 10 ans pour les MCV fatales et non fatales dues à l'athérosclérose : IDM et AVC [7].

L'évaluation systématique du risque global de MCV est recommandée chez les personnes présentant n'importe quel FDRCV majeur (ATCD familial de MCV précoce, histoire familiale, tabagisme, HTA, diabète, dyslipidémie, obésité ou comorbidité augmentant le RCV) (I, C). Le dépistage opportuniste de la PA peut être considéré chez les adultes à risque de développer une HTA, tels que ceux qui sont en surpoids ou qui ont une histoire familiale d'HTA (IIa, B) [5,8].

Dans notre étude, le score de risque évalué selon les recommandations de l'ESC 2021 (score SCORE 2 si l'âge est compris entre 40 et 69 ans, SCORE 2-OP si l'âge est égale à 70 ans) est très élevé chez environ deux tiers de nos patients (61,5%).

En janvier 2015, Tocci et al [20], sur une cohorte de 9864 patients hypertendus, ont rapporté un score de risque cardiovasculaire élevé estimé à 46,5%, un pourcentage moins élevé que le nôtre. En effet l'estimation du risque cardiovasculaire s'est basé sur l'utilisation de l'équation du risque SCORE et non pas sur les nouvelles équations SCORE 2 et SCORE 2-OP qui surestime le score de risque cardiovasculaire dans les pays à très haut risque.

Les contributions relatives des différents facteurs de risque cardiovasculaire sur le risque de maladie cardiovasculaire (la fraction de risque attribuable) peuvent varier dans la littérature selon les populations étudiées, ce qui renforce d'ailleurs l'intérêt d'une approche centrée sur le patient.

L'hypertension artérielle constituait l'un des plus constants facteurs contributifs du risque d'événement cardiovasculaire au sein des différentes publications. La fraction de risque cardiovasculaire attribuable à ce facteur variait néanmoins en fonction des différents groupes évalués, notamment en fonction du sexe ou encore de l'âge des patients (21-26).

Le risque global individuel ainsi établi aide à préciser la stratégie thérapeutique. Le bénéfice absolu de la réduction de la PA systolique (PAS) dépend du risque absolu et de la réduction absolue de la PA, sauf que les limites inférieures de la PA sont imposées par des considérations de tolérance et de sécurité. La prise en charge est déterminée par la catégorie d'hypertension (optimale, normale, haute-normale, stades 1 à 3 et hypertension systolique isolée), définie en fonction des valeurs moyennes de la PA au cabinet, en ambulatoire (Mesure Ambulatoire de la PA MAPA) ou à domicile [11].

CONCLUSION

Les échelles de risque SCORE 2 et SCORE 2-OP estiment donc la morbidité cardiovasculaire à 10 ans pour les MCV fatales et non fatales dues à l'athérosclérose. Ce risque est surestimé dans les pays à très haut risque. Le bénéfice absolu de la réduction de la PA systolique (PAS) dépend du risque absolu et de la réduction absolue de la PA, sauf que les limites inférieures de la PA sont imposées par des considérations de tolérance et de sécurité.

RÉFÉRENCES

1. www.ineas.tn. NEAS - Guide de pratique clinique Prise en charge de l'hypertension artérielle chez l'adulte- version 02- Mars 2021
2. American Society of Hypertension, International Society of Hypertension, Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. J Clin Hypertens 2014;16(1):14-26.
3. Taleb Bendjab-Soufi N. Evaluation de la fonction longitudinale par le 2d strain dans la détection précoce de l'atteinte cardiaque chez l'hypertendu/2018.
4. Risque cardiovasculaire global en prévention primaire et secondaire : évaluation et prise en charge en médecine de premier recours. HAS mars 2021
5. Jean-François Renucci I, Sarah El Harake I, Gabrielle Sarlon I, L'essentiel des recommandations 2021 de la Société européenne de cardiologie pour la prévention cardiovasculaire. Que faut-il retenir? Presse Med Form 2022; 3: 125 –131
6. ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies. Eur Heart J 2021; 00 (25):1 –111. 2003; 24:987 – 1003.
7. SCORE 2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms; new models to estimate 10 years risk of cardiovascular disease in Europe. Eur Heart J 2021; 42 (25):2439– 54.
8. 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.
9. SCORE 2-OP working group and ESC Cardio-vascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms; estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. Eur Heart J 2021; 42(25):2455– 67.
10. 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.
11. Frank LJ Visseren et al, Lignes directrices de l'ESC 2021 sur la prévention des maladies cardiovasculaires dans la pratique clinique www.escardio.org/guidelines European Heart Journal, Volume 42, Numéro 34, 7 septembre 2021, Pages 3227–3337
12. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020;41(1):111-88.
13. Dibao-Dina C, Pouchain D, Partouche H, Letrillart L, Boussageon R. De la prise en charge centrée sur les facteurs de risque cardiovasculaire à la prise en charge centrée sur le patient "à risque cardiovasculaire". Exercer 2019;155:316-9.
14. Boussageon R, Pouchain D, Letrillart L, Dibao-Dina C, Huas C, Renard V. Position du Conseil scientifique du Collège national des généralistes enseignants sur la prise en charge des patients dyslipidémiques en prévention primaire. Exercer 2018;(140):75-81.
15. Haase CB, Gyuriczka JV, Brodersen J. New hypertension guidance risks overdiagnosis and overtreatment. BMJ 2019;365:11657.
16. Olié V, Blacher J, Vallée A. Prise en charge de l'HTA en France : où en est-on ? Rev Prat 2019;69(10):1072-75.
17. Rubin S, Boulestreau R, Couffignal T, Combe C, Girerd X. La dégradation inquiétante du contrôle de l'hypertension artérielle en France : notre alerte à destination des néphrologues. Nephrol Ther 2020;16(6):347-52.
18. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2009;373(9677):1773-9.
19. Canadian Hypertension Education Program, Daskalopoulou SS, Rabi DM, Zarnke KB, Dasgupta K, Nerenberg K, et al. The 2015 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. Can J Cardiol 2015;31(5):549-68.
20. Tocci G, Battistoni A, D'Agostino M, Palano F, Passerini J, Francia P, Ferrucci A. Impact of hypertension on global cardiovascular risk stratification: analysis of a large cohort of outpatient population in Italy. Clin Cardiol. 2015; 81: 39-47.
21. Emberson JR, Whincup PH, Morris RW, Walker M. Re-assessing the contribution of serum total cholesterol, blood pressure and cigarette smoking to the aetiology of coronary heart disease: impact of regression dilution bias. Eur Heart J 2003; 24(19):1719-26.
22. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364(9438):937-52.
23. Hozawa A, Kuriyama S, Kakizaki M, Ohmori-Matsuda K, Ohkubo T, Tsuji I. Attributable risk fraction of prehypertension on cardiovascular disease mortality in the Japanese population: the Ohsaki Study.

Am J Hypertens 2009;22(3):267-72.

24. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and HAS • Risque cardiovasculaire global en prévention primaire et secondaire : évaluation et prise en charge en médecine de premier recours • mars 2021 15 intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. The Lancet 2010; 376(9735):112-23.

25. Cheng S, Claggett B, Correia AW, Shah AM, Gupta DK, Skali H, et al. Temporal trends in the population attributable risk for cardiovascular disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Circulation 2014;130(10):820-8.

26. Willey JZ, Moon YP, Kahn E, Rodriguez CJ, Rundek T, Cheung K, et al. Population attributable risks of hypertension and diabetes for cardiovascular disease and stroke in the northern Manhattan study. J Am Heart Assoc 2014; 3(5):e001106.

Evaluation du contrôle de la pression artérielle avec trois méthodes de mesure chez 230 patients hypertendus suivis en consultation de médecine interne.

Evaluation of blood pressure control with three measurement methods in 230 hypertensive patients followed in internal medicine consultations

A. Agraniou¹, F. Otmani¹, M. Ibrir Khati, K. Bouslimani¹, N. Kerrouche¹, B. Bradai¹, N. Ait hamadouche², R. Nebab², F. Bouali¹

1. Service de Médecine interne, CHU Mustapha, Faculté de médecine d'Alger, Université d'Alger 1, Algérie.
2. Service d'épidémiologie, CHU Mohamed lamine Debaghine BEO, Faculté de médecine d'Alger, Université d'Alger 1, Algérie.

RÉSUMÉ

Introduction: L'HTA touche à peu près un adulte sur trois de par le monde. C'est le facteur de risque le plus commun à toutes les maladies cardiovasculaires (MCV), la relation entre la pression artérielle (PA) et le risque accru de MCV est graduelle et continue. Une augmentation de la PAS de 20 mmHg et de la PAD de 10 mmHg multiplie par deux le risque de décès par AVC ou par cardiopathie ischémiques.

Objectif: Notre étude a pour objectif l'évaluation du contrôle de la PA avec trois méthodes de mesure chez 230 patients hypertendus suivis en consultation de médecine interne.

Patients et méthodes: Il s'agit d'une étude transversale descriptive et analytique à recrutement prospectif portant sur 230 patients hypertendus suivis en consultation de médecine interne.

Résultats: L'âge moyen des patients hypertendus de notre échantillon est de 54.9 ± 10.4 ans. La répartition de la population selon le sexe note une nette prédominance féminine (67%) avec un sexe ratio à 0.49. Plus de la moitié de la population a une hypertension dont l'ancienneté remonte à plus de 5 ans. 80 % de nos hypertendus étaient sous traitement antihypertenseur à la première consultation. La moitié de nos patients traités était sous monothérapie (52.7%), alors que 31.5% étaient sous bithérapie et seulement 13.6 % étaient sous trithérapie. 13% de nos patients présentaient une mauvaise observance et plus de la moitié des malades (127) ne respectaient pas le régime demi salé. Moins de la moitié de nos patients ont une HTA non contrôlée par le traitement antihypertenseur à l'automesure tensionnelle (46.5%) et au cabinet médical (47.8 %). Le déséquilibre tensionnel atteint 58 % à la MAPA des 24 heures. La lecture concomitante des mesures ambulatoires de la PA et de la mesure au cabinet médical révèle un déséquilibre tensionnel chez presque deux tiers des patients traités (71%) et une HTA masquée chez 8.5% de notre population.

Conclusion: Un traitement suboptimal et une mauvaise observance aux traitements médicamenteux représentent les causes les plus fréquentes et les plus facilement corrigibles des causes d'hypertension non contrôlée.

Mots clés : automesure tensionnelle, HTA non contrôlée, MAPA, observance thérapeutique.

ABSTRACT

Introduction: Hypertension affects about one in three adults worldwide. It is the most common risk factor for all cardiovascular diseases (CVD), the relationship between blood pressure (BP) and increased risk of CVD is gradual and continuous. An increase in PAS of 20 mmHg and PAD of 10 mmHg doubles the risk of stroke or ischemic heart disease death.

Objective: Our study aims to evaluate the control of BP with three measurement methods in 230 hypertensive patients followed in internal medicine consultation.

Patients and methods: This is a descriptive and analytical cross-sectional study with prospective recruitment involving 230 hypertensive patients followed in internal medicine consultation of CHU Mustapha over a period of 2 years.

Results: The average age of hypertensive patients in our sample is 54.9 ± 10.4 years. The distribution of the population by sex shows a clear female predominance (67%) with a sex ratio of 0.49. More than half of the population has hypertension whose seniority goes back more than 5 years. 80% of our hy-

pertensives were on antihypertensive treatment at the first consultation. Half of our treated patients were on monotherapy (52.7%), while 31.5% were on dual therapy and only 13.6% were on triple therapy. 13% of our patients had poor adherence and more than half of the patients (127) did not respect the semi-salted diet. Less than half of our patients have hypertension that is not controlled by antihypertensive treatment at blood pressure self-testing (46.5%) and at the medical office (47.8%). Blood pressure imbalance reached 58% at 24-hour MAPA. The concomitant reading of ambulatory measurements of BP and measurement at the medical office reveals a blood pressure imbalance in almost two thirds of the treated patients (71%) and a masked hypertension in 8.5% of our population.

Conclusion: Suboptimal treatment and poor adherence to medication are the most common and easily corrected causes of uncontrolled hypertension.

Keywords: pressure self-testing, uncontrolled hypertension, MAPA, therapeutic adherence.

INTRODUCTION

Les MCV sont les principales causes de décès dans le monde et elles devraient le rester jusqu'en 2030, avec 17,3 millions de personnes décédées de maladies cardiovasculaires en 2013, soit un peu plus de 30 % des causes de décès^[1]. En mortalité globale, l'HTA apparaît comme étant un FDR majeur (13 %), suivi par le tabac (9 %), l'hypercholestérolémie (8 %), la malnutrition (7 %) et enfin les maladies sexuellement transmissibles (5 – 6 %) ^[2]. Caractérisée de tueur silencieux par l'OMS, l'HTA évolue généralement à bas bruit. Sa méconnaissance entraîne sa non prise en charge ^[3]. L'HTA touche à peu près un adulte sur trois de par le monde. C'est le facteur de risque le plus commun à toutes les MCV, la relation entre la TA et le risque accru de MCV est graduelle et continue ^[4]. Une augmentation de la PAS de 20 mmHg et de la PAD de 10 mmHg multiplie par deux le risque de décès par AVC ou par cardiopathie ischémiques. Il a été mis en évidence que les événements CV se manifestent généralement 5 ans plus tôt chez les patients hypertendus que chez ceux qui ont une TA plus basse ^[5-8]. La PAS, après l'âge de 50 ans, semble être un meilleur facteur prédictif des événements cardiovasculaires que PAD qui, d'autre part, est associé à un RCV plus communément élevé chez les patients plus jeunes (< 50 ans) par rapport aux patients plus âgés ^[9].

La base du diagnostic et de la prise en charge de l'HTA est la mesure de la pression artérielle (PA). Les recommandations actuelles incitent à une utilisation généralisée de la MAPA des 24h et de l'automesure tensionnelle (AMT) pour détecter l'hypertension blouse blanche (HTA-BB), l'hypertension masquée (HTA-M), l'hypertension résistante et d'autres conditions cliniquement importantes ^[10-13]. En dépit des multiples recommandations et du nombre de classes d'antihypertenseurs disponibles, l'HTA reste insuffisamment contrôlée dans la population mondiale ^[10-17].

Notre étude a pour objectif l'évaluation du contrôle de la PA avec trois méthodes de mesure chez les patients hypertendus suivis en consultation.

PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude transversale descriptive et analytique à recrutement prospectif portant sur 230 patients hypertendus suivis en consultation de médecine

interne, CHU Mustapha, sur une période de 2 ans s'étalant du mois de novembre 2020 au mois d'octobre 2022. Les FDCRV recensés par l'interrogatoire et les valeurs seuils de la mesure de la PA par les différentes méthodes utilisées ont été définis selon les recommandations de la société européenne de cardiologie ESC [13,14].

On considère hypertendu tout patient présentant une PAS ≥ 140 mmHg, et/ ou une PAD ≥ 90 mmHg, ou sous traitement antihypertenseur. Le niveau tensionnel définit le grade de l'HTA selon la classification ESC /ESH [18, 19]. Il est demandé au patient de répondre à la question : » comment avez-vous pris votre médicament au cours du dernier mois ? » Une concordance inférieure à 80 % définit la mauvaise observance (6 jours sans traitement correspondent à une concordance de 80 %). La plupart de nos patients prétendaient suivre un régime "peu salé", d'où le recours à une méthode plus objective par l'estimation directe de la consommation du sel à partir de la natriurèse de 24 heures, une natriurèse <120 mmol/24h correspond à une consommation de sel <6 g/j [20].

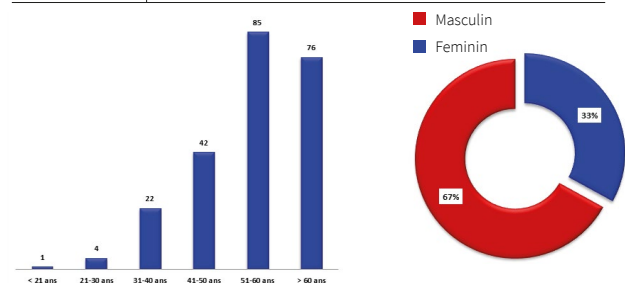
La méthode utilisée dans d'AMT est la règle des 3 (3 jours de suite, une série de trois mesures successives, le matin au lever avant la prise éventuelle de médicaments et le soir avant le coucher) en respectant les conditions de mesures. Les valeurs seuils de l'AMT et la mesure ambulatoire de la pression artérielle des 24h sont résumées dans le tableau 1 [20].

TABLEAU 1 Valeurs seuils de la mesure ambulatoire de la pression artérielle des 24h et de l'automesure tensionnelle.		
Méthode de mesure		Valeurs Normales (mmHg)
MAPA des 24h	Jour	135/85
	Nuit	120/70
	24 heures	130/80
Automesure tensionnelle		135/85

RÉSULTATS

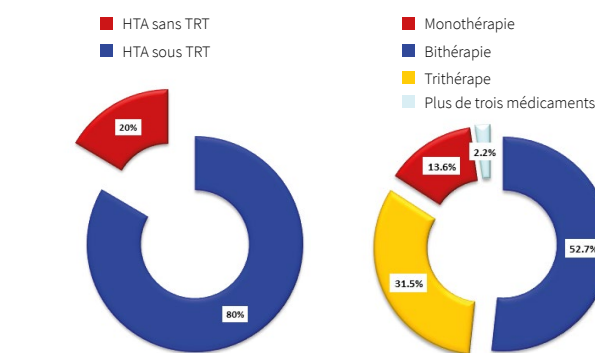
L'âge moyen des patients hypertendus de notre échantillon est de 54.9 ± 10.4 ans. La répartition de la population selon le sexe note une nette prédominance féminine (67%) avec un sexe ratio à 0.49.

FIGURE 1, 2 Répartition de notre population selon l'âge et selon le sexe.



Plus de la moitié de la population a une hypertension dont l'ancienneté remonte à plus de 5 ans. 19 malades (8.2%) présentent une HTA nouvellement diagnostiquée lors du recrutement (HTA masquée). 80 % de nos hypertendus étaient sous traitement antihypertenseur à la première consultation. La moitié de nos patients traités était sous monothérapie (52.7%), alors que 31.5% étaient sous bithérapie et seulement 13.6 % étaient sous trithérapie.

FIGURE 3,4 Répartition de nos patients selon le traitement de l'HTA et le nombre de médicaments prescrits.



13% de nos patients présentaient une mauvaise observance et la moitié des malades ne respectaient pas le régime demi salé. La natriurèse a démontré que 52.5% de patients étaient réellement sous régime hyposodé (natriurèse < 102 mmol/24).

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.

Presque la moitié de nos patients avaient une HTA non contrôlée par le traitement à la mesure manuelle (47.8 %) dont 52.4 % était sous monothérapie et 44 %.

Presque la moitié de nos patients ont une HTA non contrôlée par le traitement antihypertenseur à l'automesure tensionnelle (46.5%).

La MAPA des 24 heures est réalisée chez 226 patients hypertendus. Le déséquilibre tensionnel atteint 58 % à la MAPA des 24 heures. L'HTA nocturne est présente chez 65% de notre population à prédominance diastolique. La charge tensionnelle était élevée chez 81% de nos patients. 64.4 % de nos patients présentent un profil de type Riser et seulement 16 % sont Dipper.

La lecture concomitante des mesures ambulatoires de la PA et de la mesure au cabinet médical révèle un déséquilibre tensionnel chez presque deux tiers des patients traités (71%) et une HTA masquée chez 8.5% de notre population.

TABLEAU 2 Répartition des patients selon l'équilibre tensionnel sous traitement.

HTA	Cabinet médical	MAPA des 24 heures	Automesure tensionnelle
Equilibrée	52.2 %	42%	53.5%
Non équilibrée	47.8 %	58%	46.5%

DISCUSSION

La prévalence de l'HTA augmente avec l'âge dans la population générale. Cela est dû à une réduction de la compliance et à la rigidité des gros vaisseaux chez le sujet âgé [21, 22]. Le risque d'HTA est inégalement distribué entre les hommes et les femmes avant 70 ans. Dans notre étude nous avons noté une nette prédominance féminine.

La base du diagnostic et de la prise en charge de l'HTA est la mesure de la PA, qui est utilisée en routine pour initier ou éviter des examens coûteux et des interventions thérapeutiques à long terme. Une méthodologie de mesure inadéquate de la PA ou l'utilisation d'appareils de mesure de la PA imprécis peuvent conduire soit à un sur-diagnostic et à un traitement inutile, soit à un sous-diagnostic entraînant un risque accru de maladies cardiovasculaires (MCV) évitables [10-13]. La PA au cabinet est mesurée à l'aide de différentes méthodes (auscultatoire, automatisée, sans surveillance avec le patient seul dans le cabinet), et en dehors du cabinet à l'aide de la MAPA des 24 heures ou de l'ATM, ainsi que dans d'autres environnements (pharmacies, espaces publics). Avec des recommandations sur l'HTA préconisant actuellement des objectifs tensionnels plus bas, la précision de la mesure de la PA est devenue encore plus importante pour obtenir un contrôle optimal et prévenir les effets indésirables liés à un sur-traitement [11-14]. Les recommandations actuelles incitent à une utilisation généralisée de la MAPA et de l'AMT pour détecter l'hypertension blouse blanche (HTA-BB), l'hypertension masquée (HTA-M), l'hypertension résistante et d'autres conditions cliniquement importantes. Cependant, à ce jour, la classification de la PA, ainsi que le seuil et la cible du traitement, sont toujours basés sur les mesures conventionnelles de la PA au cabinet [10].

Dans notre étude, presque la moitié de nos patients avaient une HTA non contrôlée par le traitement à la mesure manuelle (47.8 %). Nous avons réalisé chez nos patients une ATM et une MAPA des 24 heures afin d'avoir un profil certain sur l'équilibre ou non des chiffres tensionnels. Le déséquilibre tensionnel atteint 58 % à la MAPA des 24 heures. Cela est expliqué par la présence de 25 % de cas de PA nocturne élevée isolée. Dans l'étude menée par Nazário Leão R et al, la fréquence de l'HTA non contrôlée était nettement au dessus de nos résultats (75 % des cas) [23].

La lecture concomitante des mesures ambulatoires de la PA et de la mesure au cabinet médical révèle un déséquilibre tensionnel chez presque deux tiers des patients traités (71%) et une HTA masquée chez 8.5% de notre population.

Un traitement suboptimal et une mauvaise observance représentent les causes les plus fréquentes et les plus facilement corrigibles des causes d'hypertension non contrôlée, apparemment résistante [24, 25]. La principale cause de traitement médical inadéquat est l'absence d'administration de médicaments efficaces et en particulier l'absence de recours au traitement diurétique, alors même que l'excès de sel est un facteur majeur d'HTA

résistante, nécessitant une intensification du traitement diurétique. Dans une cohorte américaine récente de patient ayant une HTA apparemment résistante, 1 patient sur 2 avait un traitement antihypertenseur optimal. Plus de 90 % des patients avaient un diurétique mais chez 42 % des patients les traitements étaient administrés à une dose insuffisante (< 50 % de la dose maximal recommandée) [24].

Dans notre étude, la moitié de nos patients traités était sous monothérapie (52.7%), alors que 31.5% étaient sous bithérapie et seulement 13.6 % étaient sous trithérapie.

Dans 2 études utilisant un dosage systématique des médicaments antihypertenseurs, la moitié des hypertendus apparemment résistants ne prenait pas au moins l'un des anti-hypertenseurs prescrits [26, 27]. Il est à noter qu'en dehors du dosage des médicaments dans les urines ou le plasma par les nouvelles techniques de spectrométrie de masse, qui n'est pas réalisé en pratique courante, l'observance est difficile à quantifier. Aucun questionnaire d'observance n'a été validé par comparaison aux dosages des médicaments. Certaines études suggèrent que le nombre de comprimés à prendre quotidiennement est une cause importante de non-observance thérapeutique, d'où l'intérêt de médicaments à longue durée d'action (prise unique) et des combinaisons fixes [28].

13% de nos patients présentaient une mauvaise observance et la moitié des malades ne respectaient pas le régime demi salé.

Une expansion volémique est souvent au moins partiellement responsable d'une impossibilité à contrôler la pression artérielle systématique. Lorsqu'elle est très abondante elle peut s'accompagner de signes cliniques (œdèmes des membres inférieurs, orthopnée. . .) mais le plus souvent ces signes sont totalement absents. L'expansion volémique freine la sécrétion de rénine et on trouve fréquemment dans ce contexte des HTA à rénine basse. Cette situation résulte habituellement d'un excès d'apport alimentaire de sel. Il existe néanmoins une large variabilité interindividuelle de la sensibilité au sel de la PA. La sensibilité au sel de la PA est plus fréquente chez les sujets noirs. Au-delà de l'expansion volémique les mécanismes impliqués dans l'augmentation de la PA secondaire à l'excès de sel sont la dysfonction endothéliale, la rigidité artérielle, l'activation sympathique, le système rénine angiotensine, l'activation du récepteur aux minéralocorticoïdes et l'immunomodulation. En cas de consommation très excessive de sel (180 à 250 mmol par jour, soit 10 à 15 g de sel), la diminution des apports sodés (entre 50 et 80 mmol/jour soit 3 à 5 g de sel) permet la diminution marquée des chiffres de PA, à court terme [29].

La prise en charge est déterminée par la catégorie d'hypertension (optimale, normale, haute-normale, stades 1 à 3 et hypertension systolique isolée), définie en fonction des valeurs moyennes de la PA en cabinet, du monitoring ambulatoire de la PA (MAPA) ou de la PA à domicile [4].

Recommandations ESC 2023 :

L'importance de se baser en priorité sur des mesures de pression artérielle hors du cabinet (automesures tensionnelles ou holter tensionnel) a été renforcée dans ces recommandations (I, C). Sur la base des essais cliniques randomisés, l'ESH recommande d'abaisser la PA à <140/90mmHg chez tous les patients ce qui est le premier objectif du traitement antihypertenseur, qui correspond à la majeure partie de l'effet protecteur du traitement. Dans certains cas (notamment le diabète), les valeurs cibles de PA traitées peuvent être à 130/80 mm Hg (ou moins), mais le traitement ne doit jamais viser des valeurs de PAS et PAD inférieures à 120/70 mm Hg. Cela non seulement en raison de l'absence de preuve d'un effet protecteur supplémentaire, mais en raison du risque accru d'effets secondaires pouvant conduire à l'arrêt du traitement, notamment chez les personnes fragiles. Ces seuils ont été définis sur la base d'essais cliniques ayant pris la mesure au cabinet médical comme repère. Ainsi, faute de disposer de seuils basés sur des mesures ambulatoires (MAPA ou automesure au domicile), les experts de l'ESH ne fixent pas, noir sur blanc, d'objectifs ambulatoires chiffrés, bien que par ailleurs le recours à la MAPA et à l'automesure soit clairement recommandé. Dans ce contexte flou, il est admis que la différence entre la pression artérielle au cabinet et la PA moyenne sur 24 heures diminue au fur et à mesure que la pression artérielle au cabinet baisse. Cela signifie que la différence entre la PA au cabinet et la PA en dehors du cabinet est moins prononcée lorsque le traitement fournit des valeurs au cabinet proches de la cible [30].

CONCLUSION

Les recommandations actuelles incitent à une utilisation généralisée de la mesure de pression artérielle hors du cabinet (MAPA et de l'automesure tensionnelle (AMT) pour évaluer le contrôle tensionnel. Un traitement suboptimal et une mauvaise observance aux traitements médicamenteux représentent les causes les plus fréquentes et les plus facilement corrigibles des causes d'hypertension non contrôlée.

RÉFÉRENCES

1. Lim GB. Global burden of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2013;10:59.
2. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vanders Hoon S, Murray CJL, et al. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002;360:1347–60.
3. Gwladys Nadia Gbaguidi Le 18 octobre 2021 Troubles tensionnels en population rurale au Bénin: rentissement et prise en charge
4. Frank LJ Visseren et al, Lignes directrices de l'ESC 2021 sur la prévention des maladies cardiovasculaires dans la pratique clinique www.escardio.org/guidelines European Heart Journal , Volume 42, Numéro 34, 7 septembre 2021, Pages 3227–3337
5. Fayol A, boutouyrie P. Diagnostic et traitement de l'hypertension artérielle: normes et divergences internationales. *La revue du praticien*. Vol. 69. Décembre 2019.
6. Mathilde Lubin. Mesure sans brassard de pression artérielle par approche multimodale ultrasons et photo-pléthysmographie. Acoustique [physics.class-ph]. Université de Lyon, 2021.
7. Williams B et al. Facteurs de risque cardiovasculaire au sein de la population militaire camerounaise : lien avec la santé buccale. Médecine humaine et pathologie. Université de Lyon; Université de Douala, 2021. Français. fnnt : 2021LYSES032ff. ftfel-03720929https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-03720929 Submitted on 12 Jul 2022.
8. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah A D., Denaxas S., White I. R., Caulfield M. J., Deanfield J. E., Smeeth L., Williams B., Hingorani A., & Hemingway, H. (2014). Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: Lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1-25 million people. *The Lancet*, 383(9932), 1899-1911.
9. Mi louchi S., Fekih R, Lassoued T, Salah M, H. El l in i, Ferjani S, Elghoul J. Facteurs de risque cardiovasculaire : nouveautés 2020. *Revue Tunisienne de Cardiologie*. Vol 15 N°3- 3è Trimestre 2019.
10. Stergiou GS. et al. 2021 European Society of Hypertension practice guideline for office and out of office blood pressure measurement. *J Hypertens* 2021
11. Muntner P, Shimbo D, Carey RM, Charleston JB, Gaillard T, Misra S, et al. Measurement of blood pressure in humans: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2019; 73:e35–e66.
12. Stergiou GS, Alpert B, Mieke S, Asmar R, Atkins N, Eckert S, et al. A Universal Standard for the validation of blood pressure measuring devices: Association for the Advancement of Medical Instrumentation/ European Society of Hypertension/International Organization for Standardization (AAMI/ESH/ISO) Collaborative Statement. *J Hypertens* 2018; 36:472–478
13. 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.
14. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al., Authors/Task Force Members. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36:2284–2309.
15. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High BP in Adults: Executive Summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71:1269–1324.
16. Leung AA, Daskalopoulou SS, Dasgupta K, et al. Hypertension Canada's 2017 guidelines for diagnosis, risk assessment, prevention, and treatment of hypertension in adults. *Can J Cardiol* 2017;33:557-76.
17. Perrine AL, Lecoiffe C, Blacher J, Olié V. L'hypertension artérielle en France : prévalence, traitement et contrôle en 2015 et évolutions depuis 2006. *Bull Epidemiol Hebd* 2018;10:170–9
18. 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*, vol. 39:3021–3104, 2018
19. Haute Autorité de Santé. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2059286/fr/prise-en-charge-de-l-hypertension-arterielle-de-l-adulte.
20. www.ineas.tn. NEAS - Guide de pratique clinique Prise en charge de l'hypertension artérielle chez l'adulte- version 02- Mars 2021
21. Sebaï et al. Liens entre les paramètres anthropométriques et l'hypertension artérielle chez les diabétiques tunisiens de type 2 / Nutrition clinique et métabolisme 33 (2019) 145–151
22. Mourad JJ, Blacher J, Blin P, Warzocha U, PHASTE study. Conventional antihypertensive drug therapy does not prevent the increase of pulse pressure with age. *Hypertension* 2001;38:958–61.
23. Nazário Leão R, et al. Determinants of left ventricular diastolic dysfunction in hypertensive patients. *Hypertens Riesgo Vasc*. 2018.
24. 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.
25. 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.
26. Berra E, Azizi M, Capron A, Hoieggen A, Rabbia F, Kjeldsen SE, et al. Evaluation of adherence should become an integral part of assessment of patients with apparently treatment-resistant hypertension. *Hypertension* 2016;68:297–306.
27. Azizi M, Pereira H, Hamdidouche I, Gosse P, Monge M, Bobrie G, et al. Adherence to antihypertensive treatment and the blood pressure-lowering effects of renal Denervation in the Renal Denervation for Hypertension (DENERHTN) Trial. *Circulation* 2016;134:847–57.
28. Gupta P, Patel P, Strauch B, Lai FY, Akbarov A, Marešová V, et al. Risk factors for non-adherence to antihypertensive treatment. *Hypertension* 2017;69:1113–20.
29. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension* 2009;54:475–81.
30. Mancia ChG, Kreutz Co-Chair R, Brunström M, et al ; Authors/Task Force Members. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens*. 2023 Jun 21.

Quid des facteurs influençant les résultats de la PBH transpariétale : Résultats d'une étude monocentrique

What about the factors influencing the results of transparietal PBH: Results of a single-center study

S. Chemali, H. Messaoudi, N. Benfenatki, M. Benamer

Service de Médecine Interne, EPH Rouiba, Alger

RÉSUMÉ

L'étude anatomopathologique d'un fragment de parenchyme hépatique obtenu par ponction-biopsie hépatique (PBH) demeure un moyen d'exploration précieux et déterminant dans l'approche diagnostique, thérapeutique et pronostique des hépatopathies chroniques.

Il s'agit d'une étude monocentrique, prospective, descriptive et analytique qui a concerné 100 patients adultes consentants des deux sexes candidats à une PBH à visée diagnostique d'une affection quelconque non diagnostiquée par d'autres moyens non invasifs non contributifs.

L'objectif de l'étude était d'évaluer l'impact de facteurs sur la qualité du fragment biopsique mais aussi sur les résultats histologiques. Une relation statistiquement significative est établie entre la survenue de la douleur post PBH et l'âge, la douleur était plus marquée chez les sujets de plus de 40 ans. Un BMI et un tour de taille pathologiques n'ont aucun impact sur la qualité du fragment hépatique.

Un âge avancé et le caractère fragmenté des biopsies hépatiques sont corrélés significativement avec le diagnostic de fibrose avancée. La présence d'un ou de plusieurs facteurs de risque hépatique, ou une perturbation de l'EFH ou de l'imagerie hépatique ne présentent aucune corrélation avec le stade histologique ou le diagnostic de fibrose avancée. L'existence d'une anomalie morphologique du foie est corrélée significativement à une anomalie histologique. Un aspect histologique normal est corrélé significativement à un aspect non fragmenté du prélèvement.

De cette étude plusieurs facteurs influençant la qualité et les résultats de la PBH sont individualisés. Il est important de les prendre en considération pour une meilleure prise en charge ultérieure des patients.

Mots clés : PBH transpariétale, Facteurs de risque, hépatopathies, douleur, fragmenté, carottes

ABSTRACT

The anatomopathological study of a fragment of liver parenchyma obtained by liver puncture biopsy (PBH) remains a valuable and determining means of exploration in the diagnostic, therapeutic and prognostic approach to chronic liver disease.

This is a single-center, prospective, descriptive and analytical study which involved 100 consenting adult patients of both sexes who were candidates for PBH for diagnostic purposes of any condition not diagnosed by other non-invasive, non-contributory means.

The objective of the study was to evaluate the impact of factors on the quality of the biopsy fragment but also on the histological results. A statistically significant relationship is established between the occurrence of post-PBH pain and age; the pain was more marked in subjects over 40 years old. A pathological BMI and waist circumference have no impact on the quality of the liver fragment.

Advanced age and the fragmented nature of liver biopsies are significantly correlated with the diagnosis of advanced fibrosis. The presence of one or more hepatic risk factors, or disturbance of EFH or hepatic imaging have no correlation with histological stage or diagnosis of advanced fibrosis. The existence of a morphological abnormality of the liver is significantly correlated with a histological abnormality. A normal histological appearance is significantly correlated with a non-fragmented appearance of the sample.

From this study several factors influencing the quality and results of PBH are individualized. It is important to take them into consideration for better subsequent patient care.

Keywords: percutaneous liver biopsy, risk factors, liver disease, pain, fragmented, carrots

INTRODUCTION

La ponction biopsie hépatique (PBH) s'est longtemps imposée comme un examen indispensable au cours des maladies du foie avec 03 objectifs : leur diagnostic, leur prise en charge thérapeutique, et l'évaluation de leur pronostic⁽¹⁾. Les progrès de la biologie, de la virologie et de l'imagerie, techniques non invasives, ont modifié sa place dans la stratégie diagnostique initiale⁽²⁾. La PBH est un geste invasif, non exempt de complications, pour lequel le bénéfice pour le patient doit être mis en balance avec les risques potentiels de celui-ci^(3,4). Entre des mains expérimentées, la PBH percutanée est un examen très utile au diagnostic de nombreuses affections rencontrées en Médecine Interne⁽⁵⁾.

OBJECTIFS

Le but de notre travail était de déterminer les facteurs de risque et évaluer leur impact sur la qualité du fragment biopsique mais aussi sur les résultats histologiques.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude descriptive, monocentrique et prospective réalisée sur une durée de 30 mois allant de Janvier 2016 jusqu'à fin juillet 2018 et portant sur 100 cas de PBH, pratiquées dans le cadre de l'exploration d'une hépatopathie diffuse dont l'étiologie n'a pas pu être identifiée par d'autres moyens non invasifs, chez des patients adultes consentants, des deux sexes et ne présentant pas de contre-indications à la PBH. Cette étude s'est déroulée au niveau du service de Médecine Interne de l'établissement public hospitalier de Rouiba (Alger). Le recueil des informations a été réalisé à partir des dossiers médicaux des patients. Des facteurs de risque d'atteinte hépatique ont été relevés chez nos patients, notamment la notion de prise médicamenteuse (32% des cas), l'obésité abdominale (41% des cas), l'hypercholestérolémie (11% des cas), l'hypertriglycémie (26% des cas), le diabète (31% des cas) dont 83,9% de type 2, la stéatose hépatique (17% des cas) à l'écho doppler hépatique et confirmée par la suite par un examen anatomopathologique dans 65% des cas. Tous nos patients ont bénéficié d'une NFS et d'une EFH ; la TDM hépatique a été réalisée dans 73% des cas. Une anesthésie locale au point de ponction utilisant la lidocaïne à 2% a été réalisée dans tous les cas. L'aiguille de type aspiratif à usage unique type Hépafix® calibre 16 gauge a été le type d'aiguille utilisée. La PBH a été réalisée au sein de l'unité d'endoscopie digestive du service, par voie transpariétale (un seul passage dans 99% des cas), après vérification des contre-indications et repérage clinique et échographique du site de la ponction. La PBH ainsi que l'échographie ont été effectuées par le même opérateur.

La taille des carottes a varié entre 7 mm et 65 mm (moyenne de 25,7 mm ± 12,1 mm). Sa longueur a dépassé les 20 mm chez la moitié de nos patients. Le nombre des espaces portes moyen a été de 14,1 ± 7,2. Celui-ci a dépassé 11 espaces dans 63% des cas.

Les données de notre étude ont été saisies grâce au logiciel EPIDATA Ver 3.1. Le contrôle des incohérences ainsi que leur analyse ont été faits sur le logiciel Epi info Ver 6.04.

RESULTATS :

1. Facteurs influençant la survenue de la douleur post PBH :

La douleur post PBH est présente chez 13 patients (13%).

TABLEAU 1 Facteurs de risque associés à la douleur post PBH

			Douleur					
				Présente		Absente		
				Total	Nombre	%		Nombre
Sexe	Masculin	35	7	20,0	28	80,0	0,13	
	Féminin	65	6	9,2	59	90,8	0,13	
Age	<20	2	2	15,4	0	0,0		
	20-29	11	0	0,0	11	12,6		
	30-39	20	1	7,6	19	21,8		
	40-49	31	4	30,8	27	31,0	0,004	
	50-59	18	4	30,8	14	16,1		
	>=60	18	2	15,4	16	18,5		
EFH	Pathologique	79	11	15,9	58	84,1	0,192	
	Normal	31	2	6,5	29	93,5	0,192	
Anémie	OUI	62	7	11,3	55	88,7		
	NON	38	6	15,8	32	84,2		
Homme	Hb<13 g/dl	25	5	20,0	20	80,0	0,69	
	Hb>=13g/dl	10	2	20,0	8	80,0		
Femme	Hb<12g/dl	37	2	5,4	35	94,6	0,21	
	Hb>=12g/dl	28	4	14,3	24	85,7		
Stade histologique	HC	70	7	10,0	63	90,0	1,169	
	Cirrhose	16	2	12,5	14	87,5		
	Normal	14	4	28,6	10	71,4		
Total		100	13	13,0	87	87,0		

TABLEAU 2 Répartition des patients selon la douleur post PBH et la longueur de la carotte biopsique

Longueur de la carotte biopsique			P
Douleur	Moyenne	Variance	Total
Oui	29,2	155,8	13 0,25 DNS
Non	24,6	157,5±12,44	87

Une relation statistiquement significative est établie entre la survenue de la douleur post PBH et l'âge ($p=0,004$). La douleur a été plus marquée chez les sujets de plus de 40 ans et plus précisément entre 40 et 59 ans. Le sexe, la perturbation de l'EFH, l'existence d'une anémie, le stade évolutif de l'atteinte hépatique ne semblent pas avoir d'impact sur la survenue de la douleur post PBH ($p>0,05$).

La longueur de la carotte n'a aucun impact sur la survenue de la douleur post PBH ($p=0,25$).

2. Facteurs influençant le stade histologique de l'hépatopathie :

TABLEAU 3 Facteurs de risque associés au stade histologique de l'hépatopathie

			Stade histologique						
			HC		Cirrhose		Normal		
		Total	NB	%	NB	%	NB	%	P
Age	<20	2	1	1,4	1	6,3	0	0,0	
	20-29	11	8	11,4	0	0,0	3	21,4	
	30-39	20	15	21,4	0	0,0	5	35,7	
	40-49	31	22	31,4	4	25,0	5	35,7	0,023
	50-59	18	14	20,0	4	25,0	0	0,0	
	60 +	18	10	14,3	7	43,8	1	7,1	0,023
Facteurs de risque d'atteinte hépatique	0	19	12	17,1	2	12,5	5	35,7	
	1	18	14	20,0	2	12,5	2	14,3	
	2	28	20	28,6	2	12,5	6	42,9	
	3	21	15	21,4	6	37,5	0	0,0	
	4	5	3	4,3	1	6,3	1	7,1	
	5	5	3	4,3	2	12,5	0	0,0	
	6	4	3	4,3	1	6,3	0	0,0	0,289
Cytolyse	Oui	33	20	28,6	7	43,8	6	42,9	0,53
	Non	67	50	71,4	9	56,3	8	57,1	
Cholestase	Oui	60	42	60,0	10	62,5	8	57,1	0,95
	Non	40	28	40,0	6	37,5	6	42,9	
Cytolyse + cholestase	Oui	25	15	21,4	5	31,3	5	35,7	0,43
	Non	75	55	78,6	11	68,8	9	64,3	
Imagerie hépatique	Patho- logique	84	56	80,0	16	100	12	85,7	0,141
	Normal	16	14	20,0	0	0,0	2	14,3	
Qualité	Carottes	54	40	57,1	3	20,0	11	78,6	0,003
PBH	Frag- ments	46	30	42,9	13	81,3	3	21,4	0,003
	Total	70	100	100	16	100	14	100	

Un âge de 40 ans et plus, a un impact significatif sur le stade histologique de fibrose avancée ($p=0,023$). Parmi les patients porteurs d'une cirrhose hépatique avec preuve histologique dans notre série (16% ; $n=16$ cas), 94% ($n=15$) ont un âge égal ou supérieur à 40 ans. Le seul patient âgé de moins de 20 ans (16 ans) a une hépatite auto-immune au stade de cirrhose.

La présence d'un ou de plusieurs facteurs de risque d'atteinte hépatique ne semble pas avoir un impact sur le stade histologique ($p=0,289$).

La présence d'un syndrome de cytolysse ou de cholestase, ou l'association d'un syndrome de cytolysse et de cholestase, n'ont aucune relation avec le stade histologique du patient. La différence est non significative avec des p respectifs de ($p=0,53$, $p=0,95$, et $p=0,43$). 25% des patients cirrhotiques de notre série ($n=04$) ont un bilan hépatique normal.

Le caractère fragmenté des biopsies hépatiques est corrélé significativement au stade de fibrose avancé. 81% des patients cirrhotiques soit 13 patients

(13P/16P) ont un caractère fragmenté de leur biopsie hépatique ($p=0,003$).
Il y a une relation significative entre un aspect non fragmenté de la PBH et une histologie normale (78,6%) $p=0,003$.
L'imagerie hépatique, échographique ou tomodynamométrique, n'est pas corrélée au stade histologique. ($p=0,141$).

3. Facteurs influençant l'histologie hépatique :

3.1 Facteurs de risque associés à l'histologie hépatique

L'influence du BMI, du tour de taille, de la qualité du prélèvement biopsique hépatique et de l'imagerie hépatique à l'échographie et à la TDM sur l'aspect histologique hépatique a été analysée.

TABEAU 4 Facteurs de risque associés à l'histologie hépatique

		Histologie hépatique					
		Total	Pathologique		Normale		
			NB	%	NB	%	
BMI	IP	4	4	4,7	0	0,0	
	NO	31	23	26,7	8	57,1	
	OB	20	19	22,1	1	7,2	0,69
	SP	45	40	46,5	5	35,7	0,69
Tour de taille	Pathologique	41	39	45,3	2	14,3	0,24
	Normal	59	47	54,7	12	85,7	0,24
Qualité du prélèvement	Carottes	54	43	50,0	11	78,6	0,04
	Fragments	46	43	50,0	3	21,4	0,04
	Total	100	86	86,0	14	14,0	
Echographie hépatique	Pathologique	82	70	85,4	12	14,6	0,01
	Normal	18	16	88,9	2	11,1	
TDM hépatique	Pathologique	63	57	90,5	6	9,5	0,01
	Normal	18	12	66,7	6	33,3	

Il y a une relation statistiquement significative entre un aspect histologique normal du foie et la non fragmentation de l'échantillon ($p=0,04$). Cependant, aucune relation n'est établie entre un aspect histologique normal du foie avec le TT ($p=0,24$) et le BMI ($p=0,69$), dans la population de l'étude. L'importance de la population avec BMI normal (57%), pourrait expliquer l'absence de relation entre une histologie hépatique normale et le BMI dans notre série.
Une anomalie hépatique à l'échographie et à la TDM est corrélée significativement à une anomalie histologique hépatique ($p<0,01$).

3.2 Histologie hépatique et imagerie hépatique

3.2.1 Histologie hépatique et imagerie hépatique à l'échographie

TABEAU 5 Répartition des patients selon l'histologie hépatique et l'imagerie hépatique à l'échographie

Histologie hépatique	Total	Echographie pathologique	Echographie normale
Lésion granulomateuse	31	24	07
Nécrose	1		
Hépatopathie chronique dysimmunitaire	19	16	3
HC étiologie indéterminée	16	13	3
Nash syndrome	14	13	1
Stéatose hépatique	2	1	1
Hémochromatose	1	1	0
CSP	1	0	1
Lymphome	1	1	0
Gilbert	1	1	0
Foie normal	14	12	02
Total	100		

L'existence d'une anomalie morphologique du foie à l'échographie doppler est corrélée significativement à une anomalie histologique (85,4%, $n=70$). Ceci est valable quel que soit l'origine étiologique de l'hépatopathie avec une différence significative $p<0,01$.

TABEAU 6 Répartition des patients selon l'histologie hépatique et l'aspect du foie à l'échographie

Histologie hépatique	Homogène	Hétérogène	Mn	Normal	Cirrhos	Stéatose
Sarcoïdose	04	02	05	03	05	03
HAI	03	02	01		03	01
CBP	02	03	03		01	02
Overlapsd (CBP+HAI)				02		
Hépatopathie chronique étiologie indéterminée	06	02		03	04	01
Nash syndrome	02	02		01	01	08
Foie normal	07	02		02	01	02
Tuberculose	01	01	01	02		
Stéatose hépatique				02		
CSP				01		
Lymphome					01	
Hémochromatose	01					
Gilbert	01					

Les aspects morphologiques hépatiques observés à l'échographie doppler sont variables même au sein de la même étiologie. Il n'y a aucune relation significative entre les aspects morphologiques hépatiques observés à l'échographie doppler et l'histologie hépatique ($p=0,12$).

3.2.2 Histologie hépatique et imagerie hépatique à la TDM

L'étude des relations entre la TDM et l'histologie hépatique est appréciée sur un total de 81 patients (81%).

TABLEAU 7 Répartition des patients selon l'histologie hépatique et l'imagerie hépatique à la TDM

Histologie hépatique	Total	TDM pathologique	TDM Normale
Lésion granulomateuse	29	23	06
Nécrose	1		
Hépatopathie chronique dysimmune	21	17	4
Hépatopathie chronique étiologie indéterminée	10	08	02
Nash syndrome	05	05	0
Stéatose hépatique	1	1	0
Hémochromatose	1	1	0
Lymphome	1	1	0
Gilbert	1	1	0
Foie normal	12	06	06
Total	81	63	18

L'existence d'une anomalie morphologique du foie à la TDM est corrélée significativement à une anomalie histologique (90,5%, $n=57$ cas). Ceci est valable quel que soit l'origine étiologique de l'hépatopathie.

TABLEAU 8 Répartition des patients selon l'histologie hépatique et l'aspect du foie à la TDM

Histologie hépatique	Homogène	Hétérogène	Mn	Normal	Cirrhose	Stéatose
Sarcoïdose	05	02	09	03	02	01
HAI	03	02	01	01		01
CBP	01			02	01	02
Overlapsd (CBP+HAI)				01		
Hépatopathie chronique étiologie indéterminée	06			02	02	
Nash syndrome	03	01				01
Foie normal	04	03		06		
Tuberculose	01	01	01	02		
Stéatose hépatique						
CSP						
Lymphome		01				
Hémochromatose	01					
Gilbert	01					

Les aspects morphologiques hépatiques observés à la TDM sont variables même au sein de la même étiologie. Il n'y a aucune relation significative entre

les aspects morphologiques hépatiques observés à la TDM et l'histologie hépatique ($p=0,12$).

4. Facteurs influençant la qualité de la PBH :

TABLEAU 9 Facteurs de risque associés à la qualité de la PBH

		Carotte		fragments		P
		Total	NB	%	NB	%
BMI	IP	4	2	3,7	2	4,3
	NORMAL	31	18	33,3	13	28,3
	OBESITE	20	10	18,5	10	21,7
	SURPOIDS	45	24	44,4	21	45,7
TT (cm)	Pathologique	41	20	48,8	21	51,2
	Normal	59	34	57,6	25	42,4
Histologie hépatique	Pathologique	86	43	50,0	43	50,0
	Normal	14	11	79,0	3	21,0
Stade histologique	HC	70	40	57,1	30	42,9
	Cirrhose	16	3	18,7	13	81,3
	Normal	14	11	78,6	3	21,4
Total		100	54	54,0	46	46,0

Des facteurs de corrélation ont été établis entre certains paramètres et la qualité de la biopsie hépatique.

L'existence d'un tour de taille ou d'un BMI pathologique dans notre série ne semble pas avoir d'impact sur la qualité de la biopsie hépatique ($p>0,05$).

Une histologie hépatique normale a un impact positif sur la qualité de la PBH et est corrélée significativement avec un aspect non fragmenté ($p=0,04$) contrairement à la cirrhose qui est associée à un aspect fragmenté

DISCUSSION

En Algérie, on ne dispose pas d'études nationales sur les séries de biopsies hépatiques transpariétales pratiquées en dehors des hépatites virales et des hépatopathies chroniques de l'enfant. Dans notre série toutes les PBH réalisées ont été jugées interprétables et rentables à 100%. Ceci est comparable aux données de la littérature. En effet, dans la série Spycher et al ⁽⁶⁾ sur un travail portant sur 411 PBH, la rentabilité a été estimée à 84,4% ; dans la série de Toure Papa Souleymane, elle a été de 94,29% ⁽⁷⁾.

Dans notre série, le diagnostic suspecté cliniquement a été confirmé par la biopsie hépatique dans 71 % des cas ($n=71$). Ce taux est voisin de celui retrouvé dans la littérature. Bergere a rapporté un taux global de 76,2% ⁽⁸⁾; Toure Papa Souleymane, un taux de 92,43% ⁽⁷⁾ ; et Mbengue, un taux de 75,2% ⁽⁹⁾. L'étude anatomo-pathologique des biopsies réalisées a redressé le diagnostic dans 29% des cas ($n=29$).

Dans la présente étude, la PBH a dans certains cas révélé d'autres lésions hépatiques associées, ou posé des diagnostics supplémentaires, imposant une adaptation de la gestion des patients. Ainsi une stéatose hépatique associée est retrouvée chez 24% des patients à des taux plus ou moins significatifs (5 à >70%). En raison de sa forte prévalence (>25 % de la population mondiale), la stéatose hépatique est devenue la première cause de maladie chronique du foie, et est associée à d'autres causes d'hépatopathies chroniques, comme signalée dans la littérature ^(10,11,12).

Dans notre série, cette stéatose a été associée à de nombreuses pathologies dont la sarcoïdose (3 cas), la cholangite biliaire primitive (4 cas), l'hépatite auto-immune (4 cas), et l'hépatopathie chronique d'étiologie indéterminée (8 cas). Elle a été également diagnostiquée sur foie normal dans 5% des cas (5 cas).

La NASH est la plus fréquente des lésions hépatiques observées au cours du LES (entre 20 et 30%) [12]. Au cours de la polyarthrite rhumatoïde, une stéatose hépatique a été retrouvée dans 28,9 % des cas dans la série de Daldoul [10], et dans 22 à 25% des cas comme signalé par G. Falgarone [13].

La biopsie du foie reste un outil de diagnostic utile, non seulement pour la stadification histologique, mais également à des fins de diagnostic étiologique d'une affection quelconque non diagnostiquée par d'autres moyens non invasifs [5,9,11,12].

Nous ne retrouvons pas dans la littérature de séries portant sur l'étude des facteurs influençant les résultats de la PBH transpariétale. Au terme de cette étude, seules les anomalies morphologiques hépatiques et la fragmentation du prélèvement biopsique sont corrélées significativement à l'atteinte histologique hépatique et au stade de fibrose hépatique. En plus de son rôle dans la surveillance des hépatopathies sous traitement, la PBH demeure contributive quand les examens non invasifs ne permettent pas d'établir un diagnostic étiologique de l'hépatopathie.

CONCLUSION

Des tests non invasifs ont été validés pour avoir de moins en moins recours à la PBH pour l'évaluation d'une fibrose hépatique.

La PBH demeure cependant une des alternatives pour l'évaluation du stade

histologique des hépatopathies chroniques dans les pays à revenus limités, ne disposant pas de moyens non invasifs diagnostiques tels que les tests sanguins et les examens permettant l'évaluation de la fibrose.

Sur la base des résultats de cette modeste étude, la PBH reste une procédure de diagnostic indispensable dans le domaine de l'hépatologie. De plus, la connaissance des facteurs influençant ses résultats contribue à une meilleure prise en charge ultérieure des patients.

RÉFÉRENCES

- [1] V. Loustaud-Ratti . À propos des recommandations pour la pratique clinique : « ponction-biopsie hépatique ». La revue de médecine interne 24 (2003) 1–3
- [2] G. Sebastiani, A. Alberti. Non invasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy. World J Gastroenterol 2006;12: 3682–94.
- [3] T. Poynard . Faut-il encore faire des biopsies du foie ? La Revue de médecine interne 28 (2007) 67–70
- [4] Jean-Yves Scoazec . La ponction-biopsie hépatique : quelle place aujourd'hui dans la prise en charge du patient ? Annales de pathologie (2010)30, 464–469
- [5] JF Cadranet, JB Noursbaum. Indications de la ponction biopsie hépatique au cours des maladies parenchymateuses diffuses du foie. Presse Med. 2012;41(11):1064–1070. [PubMed]
- [6] C. Spycher, A. Zimmermann, J. Reichen. The diagnostic value of liver biopsy. BMC Gastroenterology. 2001;1:12.
- [7] Toure Papa Souleymane et al. La ponction biopsie hépatique à Dakar : indications, complications et apport diagnostique. A propos de 70 cas. Pan Afr Med J. 2014 ; 17 :85.
- [8] A. Bergere, C. Richard, G. Bertrand. Intérêt de la biopsie hépatique en médecine interne : à propos d'une série de 300 ponctions-biopsies. La Revue de Médecine Interne Mars- Avril 1990
- [9] M. Mbengue et al. Ponctions biopsiques dans le diagnostic des hépatopathies chroniques: à propos de 447 cas. Dakar médical. 2003;48(1):99–10. [PubMed]
- [10] C. Daldoul. La stéatose hépatique au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Doi : 10.1016/j.rhum.2021.10.421
- [11] JP Joly, S. Khouani, C. Decrombecque, A. Razafimahaleo, H. Sevestre, JP Capron. La ponction-biopsie hépatique échoguidée pourrait remplacer la ponction-biopsie à l'aveugle dans les hépatopathies diffuses. Une étude retrospective de 1293 patients. Gastroenterol Clin Biol. 1995;19:703–706. [PubMed]
- [12] F. Schupfer. De la possibilité de faire un diagnostic histopathologique précis des maladies du foie et de la rate. Semin Med 1997;27:229–30.

Syndrome d'apnée obstructive du sommeil et Morbidité Cardiovasculaire

Obstructive apnea syndrome and cardiovascular morbidity

E A.N. Zitouni, N. Oumnia

Service de Médecine Interne .EHS SALIM ZEMIRLI

RÉSUMÉ

Le syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) est devenu un problème de santé publique majeure, de par sa prévalence élevée mais surtout de sa morbidité, notamment cardiovasculaire. (SAOS) touche environ 4% des hommes et 2% des femmes d'âge moyen mais beaucoup de ces patients ne sont ni diagnostiqués ni traités. La notion de lien de causalité s'est confirmée ces dernières années sur des données épidémiologiques, expérimentales et thérapeutiques. Le SAOS peut entraîner des complications cardiaques nocturnes, liées essentiellement à l'hypoxémie et à l'activation du système nerveux sympathique : hypertension artérielle systémique (HTA), hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et arythmies cardiaques et la mort subite. Le SAOS est également un facteur de risque indépendant d'HTA diurne et d'HTAP diurne, et probablement de maladie coronarienne et d'accident vasculaire cérébral. La prévalence dans la population générale et l'impact sur la genèse et l'évolution de l'hypertension artérielle systémique et pulmonaire, des troubles du rythme cardiaque, de la maladie coronarienne, de l'insuffisance cardiaque et des accidents vasculaires cérébraux doivent inciter à diagnostiquer et à traiter précocement les troubles respiratoires du sommeil et si possible à les prévenir. L'impact du traitement du SAOS par pression positive continue est démontré dans l'HTA si l'observance est supérieure à 4h mais, concernant la prévention des autres complications, des essais contrôlés sont encore nécessaires.

Mots clés : Syndrome d'apnée du sommeil, Facteur de risque cardiovasculaire, Dysfonction vasculaire, Hypoxie, Hypertension artérielle

SUMMARY

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) has become a major public health problem, due to its high prevalence but especially its morbidity, particularly cardiovascular. (OSAS) affects approximately 4% of middle-aged men and 2% of women, but many of these patients go undiagnosed and untreated. The notion of a causal link has been confirmed in recent years based on epidemiological, experimental and therapeutic data. OSA can lead to nocturnal cardiac complications, mainly linked to hypoxemia and activation of the sympathetic nervous system: systemic arterial hypertension (hypertension), pulmonary arterial hypertension (PAH) and cardiac arrhythmias and sudden death. OSA is also an independent risk factor for daytime hypertension and daytime PAH, and probably for coronary heart disease and stroke. The prevalence in the general population and the impact on the genesis and evolution of systemic and pulmonary arterial hypertension, cardiac arrhythmia, coronary heart disease, heart failure and stroke should encourage diagnosis and treat sleep-disordered breathing early and, if possible, prevent them. The impact of treatment of OSAS with continuous positive airway pressure is demonstrated in hypertension if compliance is greater than 4 hours but, regarding the prevention of other complications, controlled trials are still necessary

Keywords : Sleep apnoea syndrome, Cardiovascular risk, Endothelial dysfunction, Hypoxia, Hypertension.

INTRODUCTION

Le syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est une pathologie très fréquente. Sa prévalence était initialement estimée entre 4 et 9 % de la population générale, mais elle semble plus près des 15 %. Elle est même probablement de l'ordre de 50 % pour les patients porteurs d'une pathologie cardiaque, vasculaire ou métabolique.

Le SAOS est dû à un collapsus des voies aériennes supérieures, ce dernier pou-

vant être favorisé par un morphotype facial particulier, des anomalies musculaires, une obésité, un encombrement du pharynx, un tabagisme, la prise d'hypnotiques ou d'alcool ou encore un diabète. Une participation génétique est également évoquée.

Les symptômes évocateurs d'un SAOS sont bien connus, de même que les scores à utiliser pour son dépistage et sa prise en charge (Epworth pour la somnolence, Berlin pour le SAOS à proprement parler). L'examen de référence pour son diagnostic est la polysomnographie (ou la polygraphie respiratoire nocturne), qui permet d'obtenir entre autres l'index d'apnées-hypopnées (IAH) par heure d'enregistrement. Pour être pris en compte dans l'IAH, les événements respiratoires (apnées et hypopnées) doivent avoir une durée d'au moins 10 secondes. Le diagnostic de SAOS est retenu si l'IAH est supérieur à 5 par heure et si les événements sont essentiellement obstructifs (persistance de l'effort respiratoire).

Le risque cardiovasculaire est donc augmenté chez les patients porteurs d'un SAOS, avec une survenue plus fréquente des événements cardiovasculaires mortels et non-mortels (HTA, insuffisance, arythmie et ischémie cardiaque et AVC). La sévérité de l'hypoxémie nocturne est le facteur majeur prédictif de ces complications.

Les conséquences du SAOS sont multiples, en particulier cardiovasculaires. Ainsi, le SAOS est impliqué dans l'hypertension artérielle (HTA), la fibrillation atriale, l'insuffisance cardiaque, la pathologie coronaire ou encore les accidents vasculaires cérébraux. Depuis maintenant plusieurs années, c'est au tour des relations entre SAOS et pathologie vasculaire (hors HTA) d'être étudiées.

La mise en évidence d'anomalies cardiovasculaires chez un patient atteint de SAS n'implique pas obligatoirement une relation de cause à effet, car le SAS est souvent associé à d'autres pathologies, en particulier l'obésité ou le diabète, qui peuvent entraîner des complications cardiovasculaires comparables.

HYPERTENSION ARTÉRIELLE

L'hypertension artérielle (HTA) est reconnue comme une complication potentielle du SAOS,

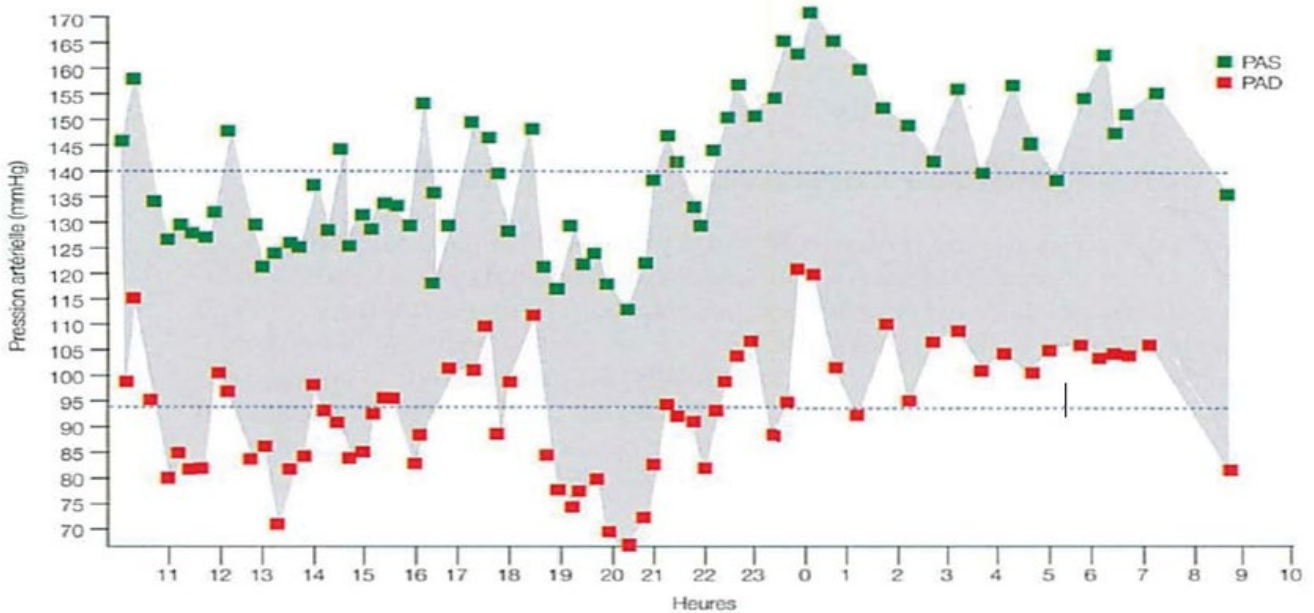
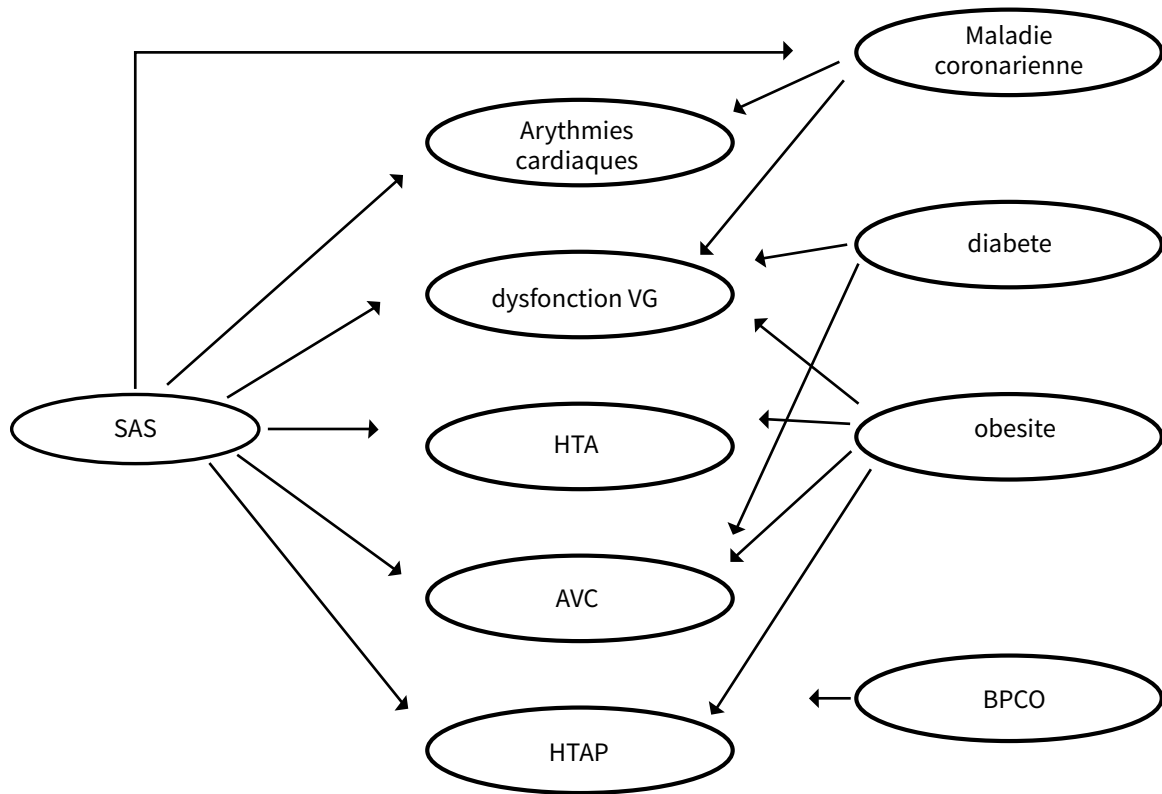
indépendamment des facteurs de risque confondants, avec une relation "dose-réponse" reconnue entre la sévérité du SAOS et le risque de survenue d'une HTA. Le SAOS est ainsi la cause la plus courante d'hypertension secondaire. La prévalence de ce syndrome est particulièrement élevée (jusqu'à 85%) chez les patients présentant une HTA réfractaire, c'est-à-dire une hypertension résistante. Une HTA est considérée comme réfractaire ou résistante en cas de persistance de la pression artérielle au dessus de la cible tensionnelle (140/90 ou 130/80 mmHg en cas de diabète), malgré un traitement pharmacologique bien conduit associant au moins trois classes thérapeutiques dont un diurétique. La pression artérielle durant la nuit, normalement abaissée de 10% selon le profil nyctéméral physiologique, a alors tendance à augmenter chez les patients apnéiques. Ce caractère nondipper a un impact négatif sur le pronostic cardiovasculaire : une augmentation de la pression artérielle nocturne de 10% serait associée à une hausse de 20% de la mortalité, cardiovasculaire. Elle est probablement sous-estimée dans le SAOS, car souvent exclusivement nocturne ; il s'agit alors de l'HTA masquée.

L'hypertension artérielle fait suite à une stimulation majeure du système nerveux

sympathique périphérique. Cette hyperactivité, provoquée par les phénomènes d'hypoxie et d'hypercapnie, se traduit par une augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression

L'augmentation du tonus sympathique persiste également la journée, provoquant alors une

SAOS et morbidité cardiovasculaire



MAPA des 24 heures, montrant une HTA à prédominance diastolique et nocturne.

hypertension artérielle non seulement nocturne mais aussi diurne chez l'ensemble des patients apnéiques. L'HTA est un facteur de risque bien connu d'athérosclérose et vient alors s'ajouter aux autres mécanismes impliqués dans le développement des maladies cardiovasculaires chez les apnéiques. Pour le diagnostic de l'HTA, chez les patients SAOS, du fait de ces caractéristiques, la mesure de la pression artérielle ambulatoire des 24 heures (MAPA) est très informative, en particulier du fait des données nocturnes qu'elle fournit. Son utilisation est ainsi recommandée en présence d'un SAOS.

SAOS ET MALADIE CORONARIENNE

Le SAOS est associé à une augmentation du risque relatif de coronaropathie. De nombreuses études montrent une prévalence d'environ 30 % de SAOS (avec IAH supérieur à 10/h) chez des patients porteurs d'une coronaropathie. La prévalence de l'ischémie silencieuse (sous-décalage du segment ST en holter) au cours du SAOS a été retrouvée chez près de 30 % des patients coronariens.

L'existence d'un SAOS altère la récupération myocardique après un infarctus,

augmente le risque de resténose après une angioplastie, et surtout accroît de 60 à 70 % le risque de décès et de morbi-mortalité CV chez des patients ayant une coronaropathie. Les patients porteurs de SAOS obstructif ont un score calcique plus élevé que les patients sans SAOS, et ce d'autant plus que le SAOS est sévère. Il a également été observé des épisodes nocturnes d'angor et de sous-décalage du segment ST chez près d'un tiers des patients souffrant de ce syndrome. L'apnée et l'hypoxémie au cours du SAOS provoquent une inadéquation entre besoins et apports myocardiques en oxygène qui peut provoquer, à la phase aiguë, une ischémie myocardique et déclencher de l'arythmie. À la phase chronique, l'ischémie myocardique est multifactorielle, favorisée par les épisodes récurrents d'hypoxémie, l'hypertension artérielle, la vasoconstriction sympathique, l'augmentation de la pression transmurale, et à plus long terme l'inflammation systémique et la dysfonction endothéliale qui peuvent induire des lésions coronaires. Chez les patients coronariens, le traitement du SAOS par PPC pourrait améliorer le pronostic, ainsi des études observationnelles montrent que les risques de nouvel accident cardiovasculaire et de mortalité sont diminués chez les patients bénéficiant d'un traitement par PPC.

SAOS ET ARYTHMIES CARDIAQUES

1-Les troubles de la conduction

Les troubles de la conduction cardiaque sont les arythmies les plus fréquentes au cours du SAS, démontrés chez 7 à 18% des patients par le Holter-ECG. Il s'agit essentiellement de pauses sinusales supérieures à 2 secondes, et plus rarement de blocs auriculo-ventriculaires du deuxième degré ou du troisième degré. Ces troubles de conduction surviennent la nuit, et très rarement dans la journée à l'occasion d'un endormissement. Ils ne sont pas associés à des syncopes. La ventilation nasale en PPC entraîne le plus souvent une régression de ces troubles de conduction. Les facteurs favorisant la survenue des troubles de conduction cardiaque sont essentiellement un index d'apnées + hypopnées élevé et une hypoxémie nocturne sévère. Les études électro-physiologiques ne montrent pas habituellement d'anomalies de la conduction cardiaque à l'état d'éveil. Cependant, la mise en place d'un pacemaker cardiaque est parfois discutée en cas de persistance des troubles de conduction malgré la ventilation en PPC, et surtout en cas de mauvaise observance de cette ventilation chez un patient ayant des pauses sinusales très longues ou des épisodes de bloc auriculo-ventriculaire du troisième degré.

2- Les troubles du rythme cardiaque

Les troubles du rythme cardiaque sont plus rares dans le SAS. Il s'agit essentiellement d'extrasystoles ventriculaires (ESV). La survenue d'ESV fréquentes, polymorphes, voire de salves de tachycardie ventriculaire, est observée essentiellement chez les patients ayant un SAS sévère avec des désaturations nocturnes profondes. Les arythmies supra-ventriculaires (extrasystoles, flutter, fibrillation et tachycardie auriculaires) sont très rares chez les patients atteints de SAS. Une augmentation de la variabilité nocturne de la fréquence cardiaque est souvent observée chez les patients apnéiques. La courbe de la fréquence cardiaque nocturne a un aspect cyclique tout à fait caractéristique avec une alternance de bradycardies et de tachycardies, la fréquence cardiaque passant souvent de moins de 50 à plus de 100/min. La bradycardie survient au moment de l'apnée et est liée à une stimulation des chémorécepteurs carotidiens par l'hypoxie, et la tachycardie survient au moment de la reprise ventilatoire et est en rapport avec une activation des récepteurs pulmonaires sensibles à l'étirement et à une activation du système nerveux sympathique associée à l'éveil.

3- Arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire (AC/FA)

Le SAOS favorise la survenue d'une arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire (AC/FA) qui constitue le trouble du rythme le plus fréquent. Ainsi, la prévalence du SAOS est élevée chez les patients ayant présenté une AC/FA (18) et le risque relatif de présenter une arythmie chez un patient SAOS sévère (IAH>30) est quatre fois plus élevé.

Ces perturbations sont corrélées à la fragmentation du sommeil, aux désaturations nocturnes et au tonus sympathique. Enfin, le traitement par PPC semble être bénéfique chez les patients SAOS. Un SAOS sévère non traité double, voire triple, le risque de récurrence d'AC/FA après une cardio-version ou après une procédure d'ablation, comme le montrent les séries de M. Mattiello et al. et de D. Patel et al. Le traitement par PPC semble diminuer ce risque et réduire significativement et durablement (sur un petit effectif).

4-Anévrisme aortique

Le SAOS pourrait favoriser le développement de l'anévrisme de l'aorte thoracique ; le mécanisme présumé serait la répétition d'augmentation de la pression trans-murale aortique liée aux événements obstructifs). Il convient de

noter que l'IAH n'est pas statistiquement associée à l'évolution de l'anévrisme. Le SAOS désaturant sévère pourrait ainsi être un facteur déterminant de l'expansion rapide de l'anévrisme. Il reste à prouver, dans ce cas, la réversibilité de cette évolution sous traitement par PPC.

5-SAOS et syndromes aortiques aigus

Le SAOS favorise la constitution de lésions artérielles, et ce d'autant plus qu'il est sévère. Il existe une relation étroite entre SAOS et syndromes aortiques aigus (SAA), en particulier la dissection aortique. Cette relation passe entre autres par la dilatation aortique favorisée par le SAOS. La présence d'épisodes répétés de variation brusque de la pression transmurale, exercée sur la paroi de l'aorte, semble jouer un rôle majeur sur cette dilatation. Tout patient porteur d'un SAOS devrait avoir une recherche de dilatation de son aorte par échodoppler thoracique et abdominal. De même, la recherche d'un SAOS devrait être faite chez tout patient ayant une pathologie aortique.

6-SAOS et dysfonction ventriculaire gauche

Les apnées obstructives sont associées à une augmentation aiguë de la post-charge ventriculaire gauche (VG) qui peut entraîner une dysfonction VG systolique. L'augmentation de la post-charge VG résulte essentiellement de la vasoconstriction systémique liée à l'activation du système nerveux sympathique secondaire à l'hypoxémie et à l'éveil post apnée, et à un moindre degré de la réduction de la pression intrathoracique. L'échocardiographie a démontré, chez des patients atteints de SAS, la présence d'altérations de la fonction diastolique VG qui ont régressé après plusieurs mois de PPC. Plusieurs études ont suggéré que l'hypertrophie VG pouvait être une conséquence directe des apnées nocturnes, indépendamment de l'HTA et de l'obésité.

7- SAOS et insuffisance cardiaque

Une des conséquences possibles de l'apnée du sommeil est l'insuffisance cardiaque notamment après avoir favorisé la survenue d'événements ischémiques et amené à une altération de la contractilité du myocarde, ou bien par le biais d'un développement de cardiopathie hypertensive voire du stress oxydatif. Quelle que soit l'origine d'une insuffisance cardiaque, en dehors des épisodes de décompensation, cette affection s'accompagne d'une apnée du sommeil pour plus de 50% des patients. Cette apnée peut être obstructive mais aussi et encore plus souvent centrale voire mixte. Pour un insuffisant cardiaque, le fait d'avoir une apnée du sommeil aggrave son pronostic avec une surmortalité et surmorbidité. Ces deux conditions étant majoritairement dues à l'insuffisance cardiaque elle-même, qui s'aggrave donc sous l'influence de l'apnée et peu à des troubles du rythme ou des événements ischémiques cardiaques par exemple. Une autre particularité de l'apnée chez l'insuffisant cardiaque est d'être souvent silencieuse. Le SAOS constitue un facteur de risque indépendant de décès dans l'IC, et le traitement par PPC sur un suivi moyen de 2 ans diminuerait par 2 le risque de décès.

8-SAS et hypertension artérielle pulmonaire

Les apnées nocturnes entraînent des pics répétés d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) liés à une vasoconstriction pulmonaire induite par l'hypoxémie aiguë. Une HTAP permanente est observée chez environ 15 à 20% des patients atteints de SAOS. Il s'agit d'une HTAP précapillaire, associée à une pression capillaire pulmonaire normale, et secondaire à une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires. Cette HTAP est généralement modérée, avec une pression artérielle pulmonaire (PAP) moyenne comprise entre 20 et 35 mmHg. L'HTAP est observée plus fréquemment quand le SAOS est associé à une hypoxémie diurne qui peut être secondaire à une bronchopathie chronique obstructive (BPCO) (overlap syndrome), ou à une obésité importante (hypoxémie associée à une hypercapnie diurne dans le cadre d'un syndrome obésité-hypoventilation ou hypoxémie sans hypercapnie). Cependant, le SAOS peut entraîner une HTAP permanente, même en l'absence de BPCO associée, ou d'hypoxémie diurne importante: les patients ayant une HTAP ont un indice de masse corporelle plus élevé, une hypoxémie nocturne plus sévère et un trouble ventilatoire restrictif plus marqué, alors que l'index d'apnées+hypopnées n'est pas plus élevé que chez les patients sans HTAP. L'HTAP chronique peut entraîner des altérations du ventricule droit : hypertrophie, dilatation et altération de la fonction systolique. Les effets à long terme de la ventilation nasale en PPC sur l'HTAP sont mal connus.

9-SAOS et accidents vasculaires cérébraux

En fonction de sa sévérité, le SAOS expose au risque d'AVC constitués ou transitoires, et il est également associé aux AVC silencieux. Le SAOS semble associé à une gravité initiale de l'AVC plus marquée, une durée d'hospitalisation plus longue, un handicap fonctionnel à distance plus marqué, une surmortalité précoce (en cas d'IAH supérieur à 15/h), et un risque de récurrence plus

important . L'HTA est un facteur de risque reconnu des accidents vasculaires cérébraux (AVC). Outre l'HTA diurne et les variations nocturnes de la pression artérielle systémique, les apnées engendrent des fluctuations de la pression intracrânienne et du débit sanguin cérébral [38]. Parmi les perturbations humérales, l'élévation du fibrinogène plasmatique chez les patients présentant un AVC est corrélée à la gravité du SAOS . Des troubles nocturnes du rythme cardiaque (pauses sinuses, bloc auriculo-ventriculaire du second degré, tachycardie ventriculaire) sont observés dans près de la moitié des cas d'AVC récents . Il a également été rapporté, chez les patients en post-accident vasculaire cérébral, une leucoaraïose plus fréquente en cas de SAOS, suggérant que le SAOS pourrait favoriser ce type de lésions pré-disposantes. De plus, l'existence d'un SAOS en post-accident vasculaire cérébral réduirait le potentiel de récupération, allongerait la durée d'hospitalisation, et augmenterait le risque de récurrence et de décès. Le bénéfice du traitement par PPC reste discuté, cependant une étude montre une réduction de la mortalité à 5 ans lorsque le traitement par PPC (commencé 2 mois après l'AVC) est bien toléré et que les patients restent observants (par rapport à ceux qui ne l'ont pas toléré) . Utilisation précoce de la PPC semble accélérer la récupération neurologique uniquement à 1 mois et retarder l'apparition d'événements CV, sans toutefois améliorer significativement la survie ni la qualité de vie.

CONCLUSION

Le Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil est une pathologie fréquente dont la prévalence est estimée entre 2 et 4% de la population générale. Son augmentation dans les années futures est prévisible par deux faits : le vieillissement de la population d'une part et la progression inquiétante de l'obésité d'autre part, représentant tous deux des facteurs de risque important de la maladie. Le SAOS représente aujourd'hui un facteur de morbi-mortalité cardiovasculaire et métabolique . Véritable problème de santé publique, le SAOS reste insuffisamment dépisté et traité. Malheureusement aucune donnée actuelle ne permet de conclure quant à l'intérêt d'un dépistage du SAOS dans la population générale dans le cadre d'une prévention primaire des événements cardio-vasculaires. L'évaluation de la prévalence du SAOS associée au niveau de risque cardio-vasculaire pourrait permettre d'identifier un groupe de patients à haut risque et de débiter des mesures précoces permettant de prévenir l'apparition de complications cardio-vasculaires. Nous disposons de traitements efficaces obtenant la disparition des symptômes et probablement l'atténuation du risque vasculaire. La ventilation en pression positive continue est le traitement le mieux évalué aujourd'hui.

RÉFÉRENCES

1. Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993 Apr 29; 328(17): 1230-1235.
2. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. OSA: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA*. 2003 Oct 8;290(14):1906-14.
3. Punjabi NM, Shahar E, Redline S et al. Sleep Heart Health Study Investigators, sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2004 Sep 15; 160(6): 521-530.
4. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA et al. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J*. 2004 May;25(9):735-41.
5. American academy of sleep medicine task force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep*. 1999 Aug 1; 22(5):667-89.
6. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL, Dyken ME, Somers VK. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998 Aug 25; 98(8):772-6.
7. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Pesek CA et al. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1999 Mar 9; 99(9):1183-9. |
8. Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. Effects of obstructive sleep apnea on endothelium and blood pressure. *J Hypertens*. 1999 Jan; 17(1):61-6.
9. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2000 Nov 21;102(21):2607-10.
10. Dean RT, Wilcox I. Possible atherogenic effects of hypoxia during obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1993 Dec; 16(8 Suppl):S15-21; discussion S21-2.
11. Arnaud C, Poulain L, Levy P et al. Inflammation contributes to the atherogenic role Of intermittent hypoxia in apolipoprotein-E knock out mice. *Atherosclerosis*. 2011 Dec; 219(2):425-31.
12. Santer BM, Konermann M, Teipel M et al. Platelet function in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 2000 Oct;16(4):648-52.
13. Eisenberg I, Ehrenberg BL, Noachtar S et al. Platelet activation, epinephrine and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Neurology*. 1998 Jul; 51(1):188-95.
14. Hoffstein V, Herridge M, Mateika S, Redline S, Strohl KP. Hematocrit levels in sleep apnea. *Chest*. 1994 Sep;106(3):787-91.
15. Wessendorf TE, Thilmann AF, Wang YM et al. Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Dec;162(6):2039-42.
16. Nobili L, Schiavi G, Bozano E et al. Morning increase of whole blood viscosity in obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2000; 22(1):21-7.
17. Baguet JP, Hammer L, Levy P et al. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest*. 2005 Nov; 128(5):3407-12. |
18. Testelmans D, Tamisier R, Barone-Rochette G et al. Profile of circulating cytokines: impact of OSA, obesity and acute cardiovascular events. *Cytokine*. 2013 May; 62(2):210-6.
19. Lam JC, Mak JC, Ip MS. Obesity obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome. *Respirology*. 2012 Feb; 17(2):223-36. |
20. Li J, Savransky V, Nanayakkara A et al. Hyperlipidemia and lipid peroxidation are dependent on the severity of chronic intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* (1985). 2007 Feb; 102(2):557-63.
21. Drager L, Polotsky V. Lipid metabolism: a new frontier in sleep apnea research. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Aug 1;184(3):288-90.
22. Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P et al. Impaired glucose- insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 2003 Jul;22(1):156-60.
23. Nieto J, Young TB, Lind BK et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study, sleep heart health study. *JAMA*. 2000 Apr 12;283(14):1829-36.
24. Young T, Peppard P, Palta M et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med*. 1997 Aug 11-25; 157(15):1746-52.
25. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*. 2001 Dec; 19(12):2271-7.
26. Goncalves SC, Martinez D, Gus M et al. Obstructive sleep apnea syndrome and resistant hypertension: a case control study. *Chest*. 2007 Dec; 132(6):1858-62.
27. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Seventh report of the Joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension*. 2003 Dec;42(6):1206-52.
28. The task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH) and of European society of cardiology (ESC). 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2007;25:1105-87.

Apport du phénotypage dans l'évaluation de la BPCO

Contribution of phenotyping in the assessment of COPD

K. Khennouf, S. Souilah, AK. Saadi

Service de pneumologie, CHU Mohamed lamine DEBAGHINE

RÉSUMÉ

La Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est caractérisée par une limitation persistante du débit aérien, dont la gravité était longtemps évaluée en fonction de la sévérité de l'obstruction bronchique représentée par le VEMS exprimé en % de la valeur prédite.

Des études et notamment l'étude ECLIPSE, ont constaté qu'à obstruction bronchique égale, les patients atteints de BPCO étaient très hétérogènes, les comorbidités sont particulièrement répandues, ce qui contribue probablement à cette hétérogénéité.

La recherche a permis d'identifier des sous-groupes de patients partageant des caractéristiques cliniquement pertinentes appelés phenotypes, dont l'importance est démontrée afin de pallier aux insuffisances de l'évaluation actuelle de la BPCO.

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by a persistent airflow obstruction, the disease was long evaluated according to the severity of airflow limitation represented by the FEV1 expressed as a % of the predicted value.

Many Studies, notably the ECLIPSE Study, have found that with equal airflow limitation, patients with COPD are very heterogeneous, with comorbidities being particularly widespread and which probably contribute to this heterogeneity.

Research has made it possible to identify subgroups of patients sharing clinically relevant characteristics called phenotypes, their importance is demonstrated to overcome the inadequacies of the current assessment of COPD.

I. INTRODUCTION

La BPCO est définie comme une maladie respiratoire chronique que l'on peut traiter et prévenir, associée à des effets extra-respiratoires, qui contribuent à sa sévérité chez certains patients. Au plan pulmonaire, elle est caractérisée par une limitation incomplètement réversible des débits dans les voies aériennes, cette limitation de débit est habituellement progressive et associée à une réponse inflammatoire anormale des poumons exposés à des gaz et des particules toxiques, cette gêne chronique à l'écoulement de l'air est la résultante d'une part de pathologies affectant les petites voies aériennes et d'autre part d'une destruction du parenchyme pulmonaire dont la part relative varie d'un sujet à l'autre.

Son évolution est marquée par un déclin accéléré de la fonction respiratoire, qui peut aboutir à une insuffisance respiratoire chronique avec un risque d'exacerbation pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Elle est responsable d'une morbidité, d'une mortalité et de coûts de santé importants.

Maladie à point de départ bronchique ; la BPCO est une maladie générale, associée à de nombreuses comorbidités, avec de nombreuses répercussions. Bien qu'ayant bénéficié ces dernières années de recommandations clarifiant les modalités de prise en charge, la BPCO reste une maladie relativement difficile à prendre en charge du fait de son hétérogénéité.

II. IMPACT DE LA MALADIE

A. Prévalence

La BPCO est devenue un véritable problème de santé publique. Sa prévalence est proportionnelle à celle du tabagisme, dans une méta-analyse publiée en 2006, la prévalence de la BPCO a été estimée à 7,6 % (6,0-9,5) quel que soit le critère diagnostique retenu, cette prévalence augmente avec l'âge et également avec le statut tabagique.

L'étude BOLD multicentrique portant sur 9425 patients, répartis sur 12 sites différents (Guangzhou, Adana, Reykjavik, Sydney, Salzbourg, cap town, han-nover, Cracovie, Bergen, Lexington, Manilla et enfin Vancouver) a rapporté une prévalence variant de 4.2 à 15.5% pour le stade 1, de 5.5 à 12.4% pour le stade 2 et de 0.8 à 6.7% pour le stade 3 et 4 selon les régions.

En Amérique du Sud, l'étude PLATINO a estimé que la prévalence de la BPCO chez les plus de 40 ans, était entre 7,8 % et 20 % en fonction des pays.

En 2015, la prévalence de la BPCO à Fez au Maroc était estimée à 12.6% parmi la population générale âgée de plus de 40 ans.

En Algérie, des travaux ont permis de situer la prévalence de la BPCO. En 2011, au niveau de la wilaya d'Alger sur un échantillon de 1800 personnes représentatif de la population générale et âgés de plus de 21 ans ; la prévalence était de 4.9%.

L'étude BREATHE menée dans les pays de la région MENA (Middle East and North Africa) a objectivé des prévalences de 3.7% en Algérie, 2.2% au Maroc, 3.5% en Egypte, 5.3% au Liban, 5.4% en Jordanie, et 2.3% au Pakistan, 2.7% en Arabie saoudite, 3.7% en Tunisie, 4.2% en Turquie, 1.9% aux émirats arabes unies et enfin la plus haute prévalence est enregistrée en Syrie avec 6.1%.

A Annaba, en 2014, dans la région d'El Hadjar, la prévalence de la BPCO était estimée à 4.6% en population générale âgée de plus de 40 ans.

était responsable de 55% des hospitalisations dans un service de soins spécialisés en pneumologie à Alger.

III. DIAGNOSTIC

A. Suspicion

Le diagnostic de BPCO est suspecté chez des patients exposés à un ou à plusieurs facteurs de risque et qui présentent une toux productive ainsi qu'une dyspnée d'effort. La toux est fréquemment négligée et considérée par les patients comme une « toux du fumeur » sans importance. Une dyspnée d'effort d'apparition secondaire est souvent le motif de consultation initial chez des patients de 50-60 ans.

B. Apport de l'imagerie

Dans les formes débutantes la radiographie thoracique de face est le plus souvent normale. L'épaississement bronchique peut néanmoins se traduire par une augmentation de la trame broncho vasculaire et, parfois, de clartés tubulées et images en anneaux para hilaires donnant un aspect de « poumon sale ». Dans les formes évoluées, on peut retrouver un syndrome de destruction, fait

FIGURE IA (emphysème pulmonaire, face)



FIGURE IB (emphysème pulmonaire, profil)



(Collection personnelle Dr K. KHENNOUF).

d'une clarté diffuse au deux champs pulmonaires, avec raréfaction de la trame vasculaire, ainsi qu'une distension thoracique appréciée par un aspect quadrangulaire du thorax, une augmentation de l'espace clair retro sternal (Figure IA), par un aplatissement des hémicoupoles diaphragmatiques, et ouverture des angles costo-diaphragmatique et cardio phrénique (Figure IB).

L'augmentation du calibre des artères pulmonaires sur la radiographie standard reflète le degré d'hypertension pulmonaire (HTP) présente. Une appréciation simple et sensible de l'HTP est l'augmentation du diamètre de l'artère lobaire pulmonaire droite au-delà de 16 mm.

C. Confirmation du diagnostic

Le diagnostic de certitude repose sur une spirométrie de base ainsi que sur des tests de réversibilité bronchique après inhalation de bronchodilatateurs.

- Spirométrie

Au cours de l'exploration de la BPCO ; il est recommandé de mesurer en plus de la CVL, la CVF (mesure obtenue lors d'une manœuvre expiratoire prolongée et forcée) puisque c'est le paramètre utilisé pour définir l'obstruction bronchique, objectivé par la diminution du rapport VEMS post BD/CVF inférieur à 70% (critères GOLD).

- Courbes débits volumes

Les courbes débit-volume permettent l'analyse rapide des conditions mécaniques d'un patient BPCO. Le volume pulmonaire est en abscisse, correspondant à la CV allant de la CPT à la CRF. Les débits sont en ordonnées, positifs expiratoires et négatifs inspiratoires. (Figure IIA) Au cours des obstructions bronchiques débutantes apparaît une convexité vers l'axe des X avec réduction du débit expiratoire prédominant sur la portion distale de la courbe, alors que le débit au pic expiratoire (DEP) n'est pas modifié. À ce stade, les formes des courbes restent assez conservées par rapport au sujet normal.

Lorsque la maladie progresse, on observe une réduction à la fois de l'axe des débits (diminution des débits maximaux comme conséquence de l'obstruction) et de l'axe des volumes (baisse de la CV et augmentation du VR) (figure IIB).

- Tests de réversibilité bronchique

La définition de la BPCO est basée sur l'absence de réversibilité de l'obstruction bronchique sous bronchodilatateurs. Le test de réversibilité doit être effectué lors du bilan initial de la BPCO. Le VEMS de référence est celui obtenu après test de réversibilité (VEMS dit post-bronchodilatateur).

Un certain degré de réversibilité ne permet pas d'exclure le diagnostic de BPCO.

Les critères de réversibilité du trouble ventilatoire obstructif diffèrent légèrement en fonctions des recommandations des différentes sociétés savantes, ces critères sont résumés dans le tableau 1.

TABEAU 1 Recommandations relatives au test de réversibilité bronchique

Recommandations	Définitions
BTS [26]	VEMS 200 ml $\underline{Et}$ VEMS $\geq$ 15 % vs VEMS de base
GOLD [1]	VEMS $\geq$ 200 ml $\underline{Et}$ VEMS $\geq$ 12 % vs VEMS de base
ANZTS [27]	VEMS $\geq$ 15 % vs VEMS de base
ATS/ERS [28]	VEMS $\geq$ 200 ml VEMS $\geq$ 12 % et/ou $\underline{CVF}$ $\geq$ 200 ml et CVF $\geq$

A. Évaluation de la sévérité des symptômes

Plusieurs questionnaires validés permettent d'évaluer la sévérité des symptômes, la « Globale initiative for obstructive Lung disease » recommande l'utilisation du « modified british medical research Council questionnaire » ou mMRC (tableau 2) ou le « COPD Assessment test » (C.A.T).

- Au repos : La spirométrie de base : permet en plus du diagnostic, l'évaluation du degré de l'obstruction bronchique en mesurant le VEMS et en le comparant par rapport à la valeur théorique du patient.

TABEAU 2 Score «modified medical research council» ou mMRC.

Grade 1	: patient avec dyspnée lors d'un exercice intense
Grade 2	Dyspnée lors d'une marche rapide sur terrain plat ou en montant une pente
Grade 3	Marche plus lentement que les personnes de son âge sur terrain plat, ou de s'arrêter pour respirer lorsqu'il marche à son propre rythme sur terrain plat
Grade 4	Doit s'arrêter pour respirer après une marche d'environ 90 mètres
Grade 5	Trop essoufflé(e) pour quitter la maison, ou dyspnée lors de l'habillement

- A l'effort : Cette exploration vise à évaluer le handicap causé par la maladie et s'appuie essentiellement sur le test de marche des six minutes, il permet d'évaluer la réponse intégrée des systèmes respiratoire ; cardiaque et musculaire. Il ne donne pas d'indication sur la fonction séparée des différents organes ni sur la cause de limitation de l'effort.

Des valeurs de référence en fonction du (sexe, poids, taille, âge) ont été établies pour le sujet sain par Enright, Ben Saad a établi les mêmes valeurs mais pour la population nord-africaine de plus de 40 ans.

En 2016 BOURAHLI et al. ont établi une équation de référence permettant le calcul de la distance parcourue au test de marche des 6 minutes pour les Algériens âgés de 16 à 40 ans.

C. Évaluation du risque d'exacerbation

L'exacerbation de BPCO est définie comme un événement aigu caractérisé par l'aggravation des symptômes respiratoires et reconnue comme étant anormale par le patient par rapport à son état de base et conduisant à une modification thérapeutique.

Le meilleur facteur prédictif d'exacerbations fréquentes (2 ou plus/ an) est le nombre d'événements traités antérieurement.

L'hospitalisation pour exacerbation de BPCO est synonyme de mauvais pronostic et d'augmentation du risque de mortalité.

Ce risque d'exacerbation est corrélé au degré d'obstruction bronchique (selon la classification spirométrique GOLD). Des données provenant de large cohorte de patients, démontrent clairement la majoration du risque d'exacerbation et de mortalité en fonction de la sévérité de l'obstruction bronchique.

D. Évaluation des comorbidités

Du fait de sa survenue après un long passé tabagique et à un âge avancé, la BPCO s'accompagne souvent de comorbidités en rapport avec le tabagisme

FIGURE IIA Courbe débit volume normale

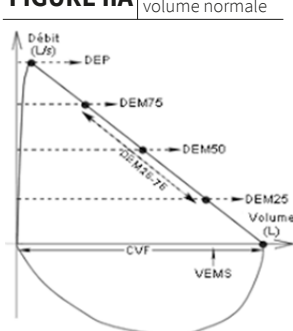
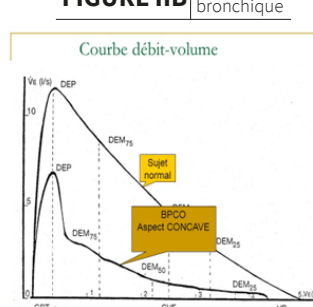


FIGURE IIB obstruction bronchique



IV. EVALUATION DE LA SÉVÉRITÉ DE LA MALADIE

Repose essentiellement sur une évaluation : des symptômes, du degré de l'obstruction bronchique, du risque d'exacerbation, et des comorbidités.

ou bien avec l'âge. La BPCO elle-même est à l'origine d'un nombre de manifestations extra respiratoires systémiques incluant une perte de poids, une dénutrition ainsi qu'un dysfonctionnement musculaire contribuant à l'intolérance à l'exercice, plainte majeure des patients atteints de BPCO.

Les comorbidités les plus fréquemment associées sont : la maladie cardio vasculaire, le dysfonctionnement musculaire, le syndrome métabolique, la dépression, et le cancer bronchique.

L'association BPCO et cancer bronchique est relativement fréquente à cause d'un facteur de risque commun le tabagisme. Ces comorbidités peuvent se voir quel que soit le degré d'obstruction bronchique, elles doivent être recherchées systématiquement et traitées. Leurs prises en charge se fait selon les mêmes recommandations appliquées aux patients non BPCO.

V. CLASSIFICATION DE LA BPCO.

A. Classification basée sur la spirométrie

La classification de la sévérité initialement proposée comme base de la prise en charge par les recommandations GOLD repose sur les résultats du VEMS à la spirométrie, et comprend 4 stades, dont le niveau de sévérité dépend du VEMS allant du stade léger au stade très sévère.

Il existe une faible corrélation entre la sévérité de l'obstruction bronchique et l'intensité des symptômes ainsi que le retentissement sur la qualité de vie.

Par ailleurs une corrélation entre sévérité de l'obstruction bronchique et risque d'exacerbation semble clairement établie.

La classification de la BPCO basée sur la spirométrie est représentée dans le tableau 3

B) Classification de la BPCO basée sur un score composite

TABEAU 3 Classification de la sévérité de la BPCO basée sur la spirométrie [1].

Stade I : léger	VEMS >80 % valeur prédite
Stade II : modéré	50 % <VEMS < 80 % (de la valeur prédite)
Stade III : sévère	VEMS/CVF < 70 % 30 % <VEMS < 50 % (de la valeur prédite)
Stade IV : très sévère	VEMS < 30 % Théo ou VEMS < 50 % valeur Théo + IRC grave

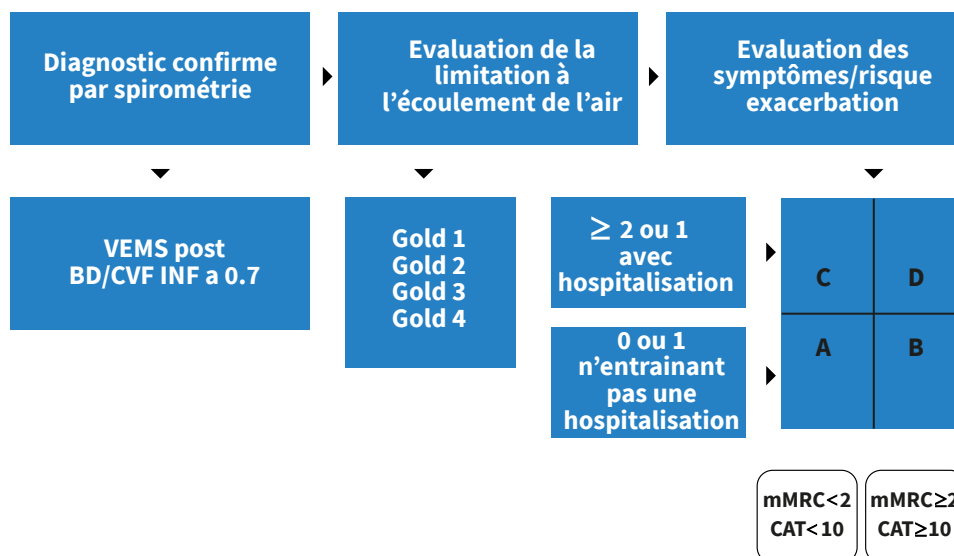
La BPCO est une pathologie complexe et hétérogène, le VEMS seul ne rend compte que partiellement de la sévérité de la maladie. En effet pour un même niveau de VEMS, on note une hétérogénéité importante des manifestations cliniques : intensité de la dyspnée, fréquence des exacerbations, niveau de la capacité à l'exercice, degré d'altération de la qualité de vie. Cette constatation remonte aux années 1960 ou lors d'autopsies de patients obstructifs révélaient une prédominance de lésions bronchiolaires quand d'autres autopsies montraient une prédominance de lésions d'emphysème. Ces données ont été confirmées par les résultats scanographiques de la COPD gene Study.

L'étude ECLIPSE qui a porté sur plus de 2000 patients BPCO suivis pendant 03 ans, a montré que pour un même degré d'obstruction bronchique (niveau du VEMS) les patients présentaient des symptômes très différents en terme d'intensité de la dyspnée et de fréquence des exacerbations, une capacité à l'exercice différente évaluée par la distance parcourue au test de marche des 6 minutes, et un retentissement différent sur

la qualité de vie, cette hétérogénéité ne permet pas une prise en charge standardisée basée uniquement sur la sévérité de l'obstruction bronchique.

Conscient du caractère insuffisant de la classification fondée uniquement sur la sévérité de l'obstruction bronchique, un panel d'experts réunis dans le cadre du « Global Initiative for Obstructive Lung Disease » (GOLD) a proposé en 2011 une classification de la sévérité de la BPCO, tenant compte de l'intensité des

FIGURE 3 Classification de la BPCO selon GOLD 2017 [1]



symptômes (évalué par l'échelle modifiée du Medical Research Council, ou bien la qualité de vie évaluée par des échelles courtes telles que le COPD Assessment Test ou le Clinical COPD Questionnaire), le risque d'exacerbations (évalué sur le nombre d'épisodes l'année précédente) et la sévérité de l'obstruction bronchique représentée par le VEMS post bronchodilatation exprimée en pourcentage par rapport à la valeur théorique.

En 2017 une modification a été apportée à cette classification, elle ne tient plus compte de la sévérité de l'obstruction bronchique pour classer les patients, seuls sont incorporés dans l'évaluation, le risque d'exacerbation et la sévérité des symptômes, figure 3.

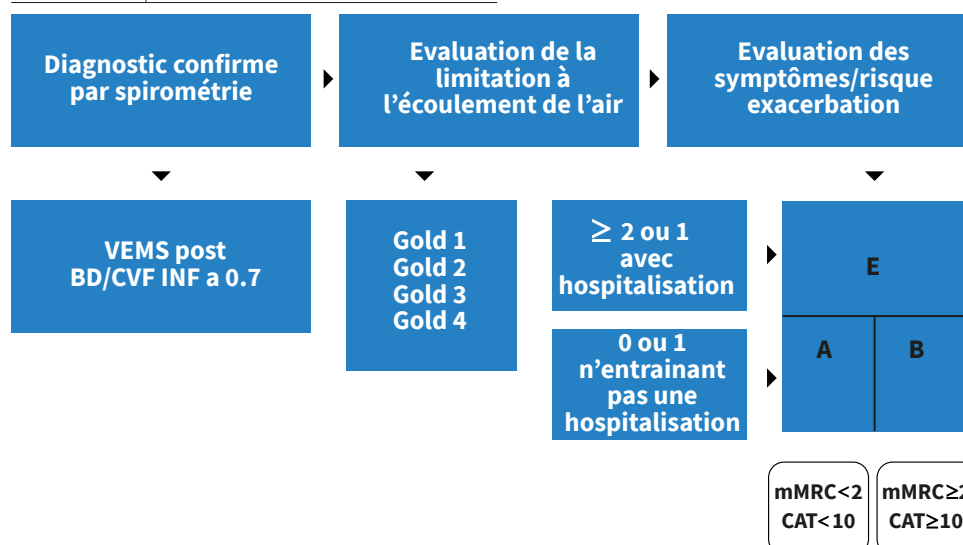
Quatre groupes de patients sont identifiés :

Patients du groupe A : risque bas, peu de symptômes : 0-1 exacerbation / an et mMRC grade 0-1 ou CAT<10.

Patients du groupe B : risque bas, beaucoup de symptômes : 0-1 exacerbation / an et mMRC grade>=2 ou CAT>=10.

Patients du groupe C : risque élevé, peu de symptômes : >= 2 exacerbations /

FIGURE 4 Classification de la BPCO selon GOLD 2023.



an et mMRC grade 0-1 ou CAT<10.

Patients du groupe D : risque élevé, beaucoup de symptômes : ≥ 2 exacerbations / an et mMRC grade ≥ 2 ou CAT>10.

En 2023 cette évaluation a été encore modifiée en fusionnant les groupes C et D dans un seul groupe, le groupe E celui des exacerbateurs fréquents (sans tenir compte de l'intensité des symptômes). Figure 4.

VI. LES LIMITES DE LA CLASSIFICATION MULTIDIMENSIONNELLE DU GOLD

Cette approche n'a pas obtenu l'adhésion attendue. Si la pertinence d'évaluer des patients BPCO en se basant sur la sévérité des symptômes et les exacerbations n'est pas remise en question, les seuils choisis par les experts n'ont pas été validés. Par conséquent il n'est pas certain que cette nouvelle classification renseigne mieux sur le pronostic et guide mieux les prescriptions thérapeutiques que la classification spirométrique.

De nombreuses critiques quant à la pertinence de cette classification ont été émises et concernent :

A. Le type d'échelles utilisées

L'utilisation des différentes échelles (mMRC, CAT) n'est pas consensuelle, car elles n'ont pas de valeur pronostique directe. Seuls des questionnaires plus complexes, comme le SGRQ ou le SF-36, présentent une valeur pronostique démontrée.

B. L'absence de prise en compte des comorbidités :

Les comorbidités comme les pathologies cardiovasculaires, la dépression, l'ostéoporose, le diabète ainsi que l'atteinte musculaire ne sont pas prises en compte alors qu'elles sont responsables d'une surmortalité et qu'elles modifient fortement le pronostic des patients.

C. L'absence de prise en compte de certains phénotypes

Cette classification ne prend pas en compte les différents phénotypes désormais connus, dont le syndrome de recouvrement entre l'asthme et la BPCO ou « ACOS », alors qu'il semble exister un impact pronostique et thérapeutique à la distinction de ce phénotype.

D. Absence de prise en compte de l'âge

Un VEMS à 60 % de la valeur théorique chez un patient de 50 ans et chez un autre de 90 ans n'est pas considéré différemment dans ces classifications. Une BPCO modérée survenant précocement chez un sujet jeune peut s'expliquer par un déclin rapide du VEMS et/ou par une fonction respiratoire non optimale témoignant d'un défaut de croissance pulmonaire lors de l'enfance et l'adolescence. L'évolution reste incertaine pouvant même être défavorable aboutissant rapidement à une insuffisance respiratoire.

Par contre une BPCO modérée survenant tardivement chez un sujet âgé témoigne surtout d'une pathologie lentement progressive et d'un potentiel évolutif moins défavorable.

Cette classification repose plus sur un avis d'expert que sur une analyse statistique formelle.

VII. PROBLÉMATIQUE POSÉE PAR L'ÉVALUATION ACTUELLE

La BPCO est une cause majeure de mortalité et de morbidité dans le monde ainsi qu'en Algérie.

Sa prise en charge doit être optimale, et guidée par une évaluation complète de l'ensemble des aspects de la maladie. L'évaluation prenant en compte uniquement la sévérité de l'obstruction bronchique (VEMS), ne peut en aucun cas à elle seule, refléter l'extrême hétérogénéité du groupe de patients atteint de BPCO.

L'évolution des connaissances a permis de démontrer que la BPCO est une maladie complexe générale à point de départ respiratoire, avec des aspects cliniques multiples et hétérogènes. Elle s'accompagne d'autres pathologies chroniques, appelées comorbidités (pathologies cardio-vasculaires, troubles psychologiques, diabète sucré et dyslipidémie), données qui ont rendu difficile l'évaluation des patients atteints de BPCO en se basant uniquement sur la sévérité de l'obstruction bronchique.

Plusieurs autres facteurs prédictifs du devenir de ces patients, ont été identifiés incluant une aggravation de la dyspnée, la fréquence et la sévérité des exacerbations, la malnutrition, la dépression et l'altération de la qualité de vie ainsi que l'existence de comorbidités. Ces facteurs représentent la cause majeure de décès par BPCO et d'hospitalisation pour exacerbation.

Concernant l'arsenal thérapeutique existant, la plupart des essais thérapeutiques ont montré un effet bénéfique sur plusieurs aspects de la maladie comme la dyspnée, la fréquence et la sévérité des exacerbations. Cependant les données concernant leur effet sur la mortalité et la vitesse de déclin du VEMS restent mitigées.

Les patients atteints de BPCO constituent un groupe très hétérogène, ils ne doivent en aucun cas être traités tous de la même manière, d'où l'importance de l'identification de phénotypes ou profils globaux, qui complètera l'évaluation initiale de la maladie et permettra ainsi une meilleure prise en charge.

VIII. CONCEPT DE PHÉNOTYPE

L'analyse des différents éléments concourant à la survenue et l'évolution de la BPCO, a rendu nécessaire d'élaborer de nouvelles méthodes d'évaluation tenant compte des multiples aspects de la maladie, et de subdiviser une population hétérogène de patients atteints de BPCO, en sous-groupes de patients partageant des caractéristiques phénotypiques communes.

A. Définition

Le phénotype est représenté par l'ensemble des caractéristiques apparentes d'un individu, résultat de l'interaction entre le génotype et l'environnement. Il regroupe des sujets ayant en commun une caractéristique donnée ou un ensemble de caractéristiques.

Une nouvelle définition a été proposée récemment par HAN, (rapportée en anglais afin d'éviter les biais de traduction) : « a single or combination of disease attributes that describe differences between individuals with COPD as they relate to clinically meaningful outcomes (symptoms, exacerbation, response to therapy, rate of disease progression, or death) ».

Cette définition peut être traduite ainsi : « le phénotype correspond à une ou la combinaison de plusieurs caractéristiques de la maladie qui décrivent les différences existantes entre les individus atteints de BPCO : symptômes, exacerbations, réponse au traitement, vitesse de progression de la maladie et mortalité.

L'intérêt de l'approche basée sur les phénotypes réside en une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques qui régissent la maladie, en une meilleure évaluation du pronostic et constitue également une aide à la prise de décision thérapeutique.

B. Phénotypes de la BPCO

La notion de phénotype de BPCO n'est pas nouvelle, puisqu'elle remonte aux années 50 où DORNHORST a identifié deux phénotypes "pink puffer" et "Blue bloater" en se basant sur une analyse clinique subjective.

Bien avant l'apparition du terme BPCO dans les années 1960, deux composantes principales de la maladie ont été identifiées : la bronchite chronique et l'emphysème qui étaient considérées comme deux pathologies bien distinctes avant d'être regroupées sous le terme de BPCO ultérieurement.

En 1968 lors de la « neuvième conférence d'Aspen sur l'emphysème » Burrows et Fletcher avaient présenté leurs travaux concernant la composante emphysemateuse et bronchique dans l'obstruction chronique des voies aériennes. Par leurs résultats ils ont appuyé les données rapportées par DORNHORST une décennie plutôt et ont identifié deux phénotypes distincts : Emphysème et maladie des voies aériennes (bronchite chronique actuellement) devenant ainsi les précurseurs du phénotypage de la BPCO.

Le plus connu des phénotypes identifié actuellement est le déficit en alpha1-antitrypsine, qui n'atteindrait qu'environ 1 % des patients souffrant de BPCO. Ce phénotype présenterait une différence sur le plan clinique évolutif et pronostic par rapport à une BPCO qui surviendrait en dehors de tout déficit en alpha 1 anti trypsine.

D'autres phénotypes ont été suggérés tels que celui qui englobe les patients ayant un VEMS < 45 % de la valeur théorique, un emphysème hétérogène prédominant aux sommets et une capacité à l'exercice très altérée. Ces patients seraient de bons candidats à une chirurgie de réduction du volume pulmonaire selon un essai thérapeutique randomisé ayant comparé la chirurgie de réduction de volume et une thérapie médicamenteuse.

HURST en 2010, a identifié le phénotype des « exacerbateurs fréquents » défini par le fait d'avoir au moins 2 exacerbations/ an, et sur lequel s'appuie la nouvelle classification multidimensionnelle de la BPCO du consensus GOLD 2011, ce phénotype distinct est prévalent surtout parmi les patients présentant une obstruction modérée et sévère selon la classification spirométrique GOLD. Chez ces patients, la fréquence des exacerbations est corrélée au degré de sévérité de l'obstruction bronchique (VEMS), Ce phénotype particulier est associé à une altération marquée de la qualité de vie, à une prévalence du RGO et à une mortalité accrue.

La réversibilité sous bronchodilatateurs a été longtemps considérée comme un élément de bon pronostic, cependant cet indice s'est avéré actuellement

avoir peu d'utilité. En effet les résultats des tests de bronchodilatation varient au fil du temps chez la majorité des patients BPCO. Le même patient étant parfois considéré comme partiellement « réversible », sans normalisation du VEMS, et parfois comme « non réversible ». Même les patients réversibles de façon reproductible n'ont pas de différence d'évolutivité clinique en nombre d'exacerbations et de mortalité ni de différence dans l'effet des traitements bronchodilatateurs au long cours.

Ces dernières années l'identification de phénotypes s'est axée sur une nouvelle approche mathématique, les analyses de classification permettant ainsi d'identifier deux phénotypes prometteurs dont l'intérêt thérapeutique reste à démontrer, le phénotype des "cachectique", qui sont des patients BPCO sévère, jeunes, présentant une dénutrition souvent associée à une ostéoporose, un emphysème marqué avec une distension thoracique importante et ne présentant pas de comorbidités cardiovasculaires, et le phénotype des "comorbides" qui sont des patients ayant une maladie respiratoire moins sévère, pouvant éventuellement évoluer vers l'insuffisance respiratoire mais plus tardivement (après 75 ans) et caractérisé par une prévalence élevée de pathologies cardiovasculaires (insuffisance ventriculaire gauche, cardiopathie ischémique, artériosclérose) et métaboliques (obésité, diabète, dyslipidémies).

C. Perspectives

L'identification de phénotype est un axe de recherche très important pouvant présenter rapidement des répercussions sur la prise en charge.

L'identification à partir d'une population hétérogène de patients partageant des mécanismes physiopathologiques communs permettra la mise en place de thérapeutiques ciblées.

L'exemple illustratif est le phénotype "emphysème par déficit en alpha 1 anti trypsine" ou, hormis les thérapeutiques substitutives en alpha 1 anti trypsine, des traitements visant à dépolymériser les molécules d'alpha1- antitrypsine pathologiques sont envisagés.

Il existe un autre domaine d'application, en effet l'identification de biomarqueurs pour le diagnostic de la BPCO, l'évaluation de sa sévérité ou de la survenue d'exacerbations ont fait l'objet de nombreuses études, qui n'ont fourni que peu de résultats, le fait est dû très probablement, à leurs comparaisons par rapport à la sévérité de la BPCO, exprimée dans la plupart des études par le VEMS en % de la valeur prédite. La confrontation de ces données aux données phénotypiques plutôt qu'au seul VEMS, pourrait donner des résultats plus intéressants.

Actuellement il est reconnu que seul le sevrage tabagique, aurait un réel impact sur la réduction de la mortalité par BPCO, des études de longue durée (étude TORCH, étude UPLIFT) ayant étudié les apports de l'association Salméterol/Fluticasone et le Tiotropium respectivement, n'avait relevé aucun impact de ces médicaments sur la réduction de la mortalité par BPCO. Ceci peut être due probablement au fait que l'échantillon étudié regroupait une population très hétérogène mais avec un risque de mortalité respiratoire très faible, leurs comparaisons au sein de phénotypes associés à un risque de mortalité élevé pourraient éventuellement révéler un effet thérapeutique bénéfique concernant la mortalité par BPCO, l'essai thérapeutique "IMPACT" qui avait comparé en terme de mortalité, l'association (LABA + LAMA + ICS) vs (LABA + LAMA) vs (LABA + ICS) a conclu à une réduction significative de la mortalité toutes causes confondues dans le bras triple association chez les patients "exacerbateurs fréquents", phénotype associé à un risque de mortalité élevé.

IX. CONCLUSION

La BPCO est considérée actuellement comme une maladie complexe comportant plusieurs facettes. Le VEMS est un moyen simple pour l'évaluer, cependant, il ne doit pas être utilisé seul. L'altération marquée de la qualité de vie, conduit inéluctablement le patient à sombrer dans une spirale de déconditionnement, compliquant ainsi le pronostic, par conséquent, l'évaluation doit impérativement intégrer différents paramètres, surtout cliniques, comme la sévérité des symptômes, les comorbidités et la qualité de vie, d'où l'intérêt du phénotypage, qui sert à identifier des profils globaux de patients, pouvant servir ultérieurement à la mise en place d'une stratégie thérapeutique moins standardisée qu'elle ne l'est actuellement, et axées surtout sur les besoins réels du patient.

Références

Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2023).
Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006 Sep; 28(3):523-32.
Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, Menezes AM, Sullivan SD, Lee TA, Weiss KB, Jensen RL, Marks GB, Gulsvik A, Nizankowska-Mogilnicka E, BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 1 September 2007; 370 (9589): 741-500.
Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366(9500): 1875-81.

K. El Rhazi, C. Nejari, M. C. Benjelloun, M. El Biaz, M. Attassi, V. Garcia-Larsen; Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Fez, Morocco: results from the BOLD study, *INT J TUBERC LUNG DIS* 2016;136-141.
Khellafi R. Epidémiologie de la BPCO dans la wilaya d'Alger revue des maladies respiratoires. Volume 28, numéro 1 pages 32-40.
Mohamed Awed Tageddine, S. NAFTI, Ahmed Khan, Chakib Nejari. Distribution of COPD-related symptoms in the Middle East and North Africa: Results of the BREATHE study, *Respiratory Medicine* Volume 106, Supplement 2, December 2012, Pages S25-S32.
Hamid Hacene Cherkaski, Foued Khalloufi, Feryal Atoui, Randa Yakoubi, Louisa Gnatiuc, Peter Burney, Rachid Benali; The prevalence of COPD in Annaba, Algeria: Results of the BOLD study; *European Respiratory Journal* 2014, vol 44: P1068.
LOZANO R: Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010; *LANCET* 2012, Déc. 15;380(9859):2095-128.
Foundation ERSEL, Ed. The burden of lung disease. Sheffield, UK: ERSJ 2003.
Niu SR, Yang GH, Chen ZM, Wang JL, Wang GH, He XZ et al. emerging tobacco hazards in China: 2. early mortality results from a prospective study. *Bmj* 1998; 317(7170):1423-4
Transition épidémiologique et système de santé Projet TAHINA, INSP 2005.
Ninot G, Brun A, Quelras G, Segi A, Moullé G, Desplan J. L'accompagnement psychologique dans la réhabilitation des broncho-pneumopathies chroniques obstructives. *Rev Mal Respir* 2003; 20:549-57.
Mikkelsen RL, Middelboe T, Pisinger C, Stage KB. Anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A review. *Abstract. Nord J Psychiatry* 2004; 58:65-70.
Curtis JR, Martin DP, Martin TR. Patient-assessed health outcomes in chronic lung disease: what are they, how do they help us, and where do we go from here? *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1032-9.
Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82:53-9.
Cano NJ et al. C-reactive protein and body mass index predict outcome in end-stage respiratory failure. *Chest* 2004; 126:540-6.
Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, Lloyd-Owen SJ, Wilkinson TM, Wedzicha JA. Longitudinal changes in the nature, severity and frequency of COPD exacerbations. *Eur Respir J* 2003; 22:931-6.
Miravittles M, Anzueto A, Legnani D, Forstmeier L, Fargel M. Patient's perception of exacerbations of COPD—the PERCEIVE study. *Respir Med* 2007; 101:453-60.
Piperno D, Huchon G, Pribil C, Boucot I, Similowski T. The burden of COPD in France: results from the Confronting COPD survey. *Respir Med* 2003; 97(Suppl. C): S33-42.
Roche N, Zureik M, Soussan D, Neukirch F, Perrotin D. Predictors of outcomes in COPD exacerbation cases presenting to the emergency department. *Eur Respir J* 2008; 32 : 953–61.
Fournier M, Tonnel AB, Housset B, Huchon G, Godard P, Verloet D, et al. Impact économique de la BPCO en France : étude SCOPE. *Rev Mal Respir* 2005 ; 22:247–56
Wouters EF, Economic analysis of the Confronting COPD survey: an overview of results. *Respir Med*. 2003 Mar; 97 Suppl C: S3-14.
oussedik N, Ait Khaled N, les broncho-pneumopathies chroniques obstructives ; rapport algérien au 13 eme congrès medical maghrébin.
Chetty KG, Brown SE, Light RW. Identification of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease from routine chest radiographs. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:338-341
BTS guidelines for the measurement of spirometry function, recommendation of the British thoracic society and association of the technicians and physiologist, *Respir med* 1994; 88:165-94.
Thoracic society of Australia and new zeland and the Australian lung foundation: the COPDX plan: new guidelines for the management of COPD 2003 med j aust 2003; 178: S1-39.
Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005 Nov; 26 (5): 948 - 68.
Enright PL, Sherrill D. reference equations for 6-minute walk testing healthy adult. *Am j Respir Crit care med* 1998; 158:1384-7
Helmi Ben Saad, Christian Prefaut. ET al 6-Minute walk distance in healthy North Africans older than 40 years: Influence of parity. *Respiratory Medicine* (2009) 103, 74-84
Mohamed Kheiriddine Bourahli, Mohamed Bougrida, Mehdi Martani, Hacene Mehdioui, and Helmi Ben Saad : 6-Min walk-test data in healthy North-African subjects aged 16–40 years. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* volume 65, January 2016, Pages 349-360.
Rodriguez R. toward consensus definition for COPD exacerbation. *Chest* 2000; 117:398S-401 S.
Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definition and classification. *EUR Respir J*; Suppl 2003; 41:46 S-53 S.
Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010; 363:1128-38.
soler-cataluna, Martinez-Garcia MA, salcedo E, Navarro M, severe acute exacerbation and mortality in patients with COPD. *THOAX* 2005; 60:925-31.
Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, efficacy of Salmeterol/ Fluticasone by GOLD stage for COPD, analysis from the randomized placebo-controlled TORCH study, *RESPIR res* 2009; 10-59.
Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig S, Mehra S, effect of tiotropium on outcomes of patients with moderate COPD (uplift): a prespecified subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1171-8
JONES PW; health status and spiral of decline. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 6:59–63 2009; 6:53-63.
Fletcher CM, Pride NB. Definitions of emphysema, chronic bronchitis, asthma, and airflow obstruction: 25 years on from the Ciba symposium. *Thorax* 1984; 39:81-5.
Castaldi PJ, Dy J, Ross J, Chang Y, Washko GR, Curran-Everett D et al. Cluster analysis in the COPDGenie study identifies subtypes of smokers with distinct patterns of airway disease and emphysema. *Thorax* 2014; 69:415-22
Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, MacNee W, Miller BE, Rennard S, Silverman EK, Tal-Singer R, Wouters E, Yates JC, Vestbo J Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators, *Respir Res*. 2010 Sep 10; 11:122.
Zysman M, Patout M, Miravittles M, van der Molen T, Lokke A, Hausen T et al. La BPCO et la perception du nouveau document GOLD en Europe. Workshop de la Société de pneumologie de langue française (SPLF). *Rev Mal Resp* 2014; 31:499-510.
Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, et al. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28:1245-57.
Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli B, Criner G, Curtis JL et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:598-604.
Dornhorst AC. Respiratory insufficiency (Frederick price Memorial Lecture). *Lancet* 1955; 1:1185-1187.
Silverman EK, Sandhaus RA. Alpha1anti trypsin deficiency. *N Engl J Med* 2009; 360: 2749-57.
National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung volume Reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348:2059-73
Albert P, Agusti A, Edwards L, Tal-Singer R, Yates J, Bakke P et al. Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristics of established chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012; 67:701-8.
Derivation and validation of clinical phenotypes for COPD: a systematic review Pinto et al. *Respiratory Research* (2015) 16:50.
P. R.BURGEL et al. Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses : *Eur Respir J* 2010; 36: 531–539.
P. R.BURGEL et al. Clinical COPD phenotypes identified by cluster analysis: validation with mortality, *Eur Respir J* 2012; 40: 495–512.
Lipson, D. A., et al. Reduction in All-Cause Mortality with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol in COPD Patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*.

Effets vasculaires et rénaux des traitements anti angiogéniques

Antiangiogenic therapy : renal and vascular effect

A. Taleb, Y. Djebbar, A. Bachir Cherif

Service de médecine interne CHU Blida. Faculté de Médecine. Université Blida 1.

RÉSUMÉ

La toxicité rénale des molécules anti-VEGF est classe-dépendante, dose-dépendante et additive. Elle inclut une hypertension artérielle (HTA), une protéinurie, parfois une insuffisance rénale et des atteintes parenchymateuses rénales de type micro angiopathie thrombotique, glomérulopathie et néphropathie interstitielle.

Le dépistage et le traitement d'une HTA (mesure ambulatoire), de la protéinurie (par bandelette urinaire) et de la fonction rénale (par mesure du débit de filtration glomérulaire) sont recommandés lors d'un traitement par anti- VEGF. Un traitement antihypertenseur doit être instauré dès le grade 2 de l'HTA : inhibiteur calcique dihydropyridique en cas d'HTA isolée, inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine en cas d'HTA associée à une protéinurie.

Une microangiopathie thrombotique doit être recherchée devant une HTA de grade supérieur à 2 et/ou une protéinurie supérieure à 2+.

Mots clés : Anti-VEGF – Hypertension – Protéinurie – Microangiopathie thrombotique

SUMMARY

Renal toxicity of anti-VEGF is a class-dependent, dose-dependent and additive side effect. It includes hypertension, proteinuria, renal insufficiency, sometimes thrombotic microangiopathy, glomerulopathy, and interstitial nephritis. Screening and treatment of hypertension (ambulatory measurement), proteinuria (urinary dipstick) and renal insufficiency (glomerular filtration rate) are recommended all through the period of anti- VEGF treatment. Antihypertensive treatment should be started whenever a grade 2 or higher hypertension is noted. Dihydropyridine calcium channel blockers or ACE inhibitors/ sartans should be used in case of isolated hypertension or one associated with proteinuria, respectively. Thrombotic microangiopathy should be suspected whenever a grade 2 hypertension and/ or proteinuria is found.

Keywords : VEGF targeted therapies – Hypertension – Proteinuria – Thrombotic microangiopathy

INTRODUCTION

Le développement de thérapies oncologiques spécifiques a permis de diminuer progressivement et significativement la morbi-mortalité globale. La chimiothérapie, et plus récemment les thérapies ciblées dont les anti angiogéniques peuvent s'accompagner d'effets secondaires à court et à long termes, et l'atteinte rénale est l'une des complications les plus fréquentes pouvant limiter significativement la qualité de vie mais aussi les options thérapeutiques (1)

Angiogenèse tumorale : Au premier stade de son développement, la tumeur puise son oxygène et ses nutriments par simple diffusion passive à partir des liquides interstitiels avoisinants. Lorsque la tumeur atteint un certain volume, ce processus ne suffit plus et l'angiogenèse est alors nécessaire pour une croissance continue, on a alors un basculement de l'équilibre en faveur des facteurs pro-angiogéniques. (2) L'angiogenèse tumorale est principalement induite par 3 facteurs : l'hypoxie, l'activation des facteurs oncogènes et l'inactivation de certains gènes suppresseurs de tumeurs.

Suite à l'activation de ces promoteurs de gènes, la cellule va surexprimer certains gènes et sécréter dans le milieu extérieur des facteurs de croissance dont les principaux sont : Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) et Platelet Derived Growth Factor (PDGF) (3)

TOXICITE DES ANTIANGIOGENIQUES

LES MEDICAMENTS ANTIANGIOGENIQUES (Ac monoclonaux anti VEGF et anti récepteurs du VEGF) tel le Bévécizumab, fréquemment prescrits dans le traitement du cancer du côlon, du sein et de l'ovaire sont susceptibles de présenter des effets indésirables néphrologiques à type de protéinurie, d'insuffisance rénale et fréquemment d'hypertension artérielle mettant parfois en jeu le pronostic vital.(4,5) Les facteurs de risque identifiés sont l'âge, la dose cumulée et la masse grasse. Parmi les toxicités rapportées, la plus sévère est la microangiopathie thrombotique[5,6] associant une hypertension artérielle, une protéinurie et souvent une hématurie avec atteinte extrarénale neurologique, digestive, cardiaque et pancréatique.

Les oncologues et les spécialistes médicaux sont de plus en plus sensibilisés à ces effets notamment en vue de leur prévention et de leur prise en charge afin qu'une grande partie des patients puissent bénéficier de cette nouvelle approche thérapeutique anticancéreuse.

1. L'hypertension artérielle : Dans la pratique médicale oncologique, l'HTA est habituelle et fréquente comme le rapportent deux études prospectives portant sur des patients antérieurement traités pour cancer avancé avant instauration de tout traitement par antiangiogénique avec une incidence de 28% [7] et 29%[8]. L'HTA est un effet indésirable thérapeutique additif classe et dose dépendant.(9)

L'incidence de l'HTA secondaire aux anti VEGF varie selon les études cliniques allant de 17 à 72% tout grade confondu et de 2 à 33% pour les grade 3 et 4. Le risque relatif de développer une HTA est chiffré de 7.5 avec le Bévécizumab

TABEAU 1 Incidence de l'hypertension artérielle sous anti-VEGF dans les études clinique

Agent	Auteur, année	Patients traités (n)	Incidence globale (%)	Incidence des grades ≥ 3 (%)	Incidence tous grades confondus dans le groupe contrôle (%)
Aflibercept	Tew, 2007	162	46	18	NA
Axitinib	Rugo, 2007	167	30	5	5
Bévécizumab	Hurwitz, 2004	790	22	11	8
Cédiranib	Hirte, 2008	49	73	33	Non disponible
Motésanib	Sherman, 2008	93	56	25	Non disponible
Pazopanib	Huston, 2007	161	37	8	Non disponible
Sorafénib	Escudier, 2007	902	17	4	2
Sunitinib	Motzer, 2007	735	24	8	1
Vandétanib	Arnold, 2007	106	21	2	9

Mécanisme

La régulation de la PA reste complexe sur le plan physiologique, et les mécanismes par lesquels les inhibiteurs de l'angiogenèse élèvent la PA chez l'homme demeurent indéterminés. Quelques évidences suggèrent 2 effets de l'inhibition de l'angiogenèse sur la vascularisation systémique contribuant à l'HTA : une augmentation du tonus vasculaire liée à une diminution de la production de NO et une augmentation des résistances vasculaires périphériques du fait d'une lésion des cellules endothéliales et de la dysfonction endothéliale qui en résulte (10)

Traitement

Le contrôle de la PA des patients recevant des thérapies antiangiogéniques

est important pour les raisons suivantes : des effets indésirables sérieux, qui ont été associés avec l'HTA mal contrôlée, peuvent être prévenus ou évités ; les anti-VEGF (par exemple, le sunitinib ou le sorafénib) peuvent entraîner une augmentation sévère de la PA dès les premières semaines de traitement, sans que l'on puisse prédire à l'heure actuelle le patient "cible" ; le contrôle tensionnel est le même que dans la population générale du fait du risque de mauvais pronostic cardio-vasculaire ; le cancer devenant une maladie chronique, un contrôle actif de l'HTA permet à ces patients de bénéficier du traitement antiangiogénique à doses efficaces et prolongées, ce qui rend possible un meilleur contrôle de la maladie cancéreuse

Ainsi, une évaluation du patient à risque de complications cardiovasculaires est nécessaire avant d'instaurer le traitement anti-VEGF :

- une automesure ambulatoire répétée de la PA
- l'établissement des facteurs de risque cardiovasculaire à savoir
 - L'âge > 55ans chez ♂ et > 65ans chez ♀
 - Tabagisme
 - Dyslipidémie
 - Glycémie à jeun > 1g/l (Diabète ou pré diabète)
 - Maladie cardiovasculaire familiale
 - Obésité abdominale
- examens biologiques orientés par l'examen clinique.

On peut ainsi stratifier les patients : faible risque (aucun facteur), risque moyen (1 facteur) et haut risque (≥ 2 facteurs).

Il est à considérer que le patient cancéreux est un patient à haut risque de complications cardiovasculaires. L'objectif tensionnel chez les patients sous anti-VEGF est une PA inférieure à 140/90 mmHg, dans le but d'éviter les effets indésirables toxiques d'une HTA mal contrôlée.

Monitoring de la pression artérielle durant la traitement anti VEGF :

Le « National Cancer Institute » recommande une surveillance hebdomadaire de la pression artérielle durant les premiers cycles du traitement, puis une surveillance toutes les deux à trois semaines.

Il s'agit d'une surveillance par automesure ambulatoire.

Le traitement antihypertenseur doit être instauré chez tous les patients ayant une augmentation de plus de 20mmHg, même si les chiffres de la pression artérielle restent dans les valeurs normales.

Prise en charge de l'hypertension artérielle induite par le traitement anti-VEGF

Cette prise en charge, qui doit être celle de tout patient hypertendu, présente cependant quelques particularités. Au vu de la physiopathologie de cette HTA, les médicaments producteurs de NO semblent être les plus adaptés. Par exemple, le contrôle tensionnel d'une HTA résistante sous dérivés nitrés a été rapporté.(11)

Une étude prospective montre l'efficacité d'un inhibiteur calcique utilisé en prophylaxie, et une autre étude, rétrospective, souligne le bénéfice d'un traitement par amlodipine 5 mg/j(12) ce qui laisse supposer qu'il y a un avantage thérapeutique à l'utilisation des inhibiteurs calciques dihydropyridiques. Cependant, les inhibiteurs calciques non dihydropyridiques sont contre-indiqués (vérapamil, diltiazem).

Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine sont des médicaments de choix en cas de protéinurie associée à l'HTA ou en cas de MAT.

Du fait d'un effet classe-dépendant de la PA, un arrêt transitoire et/ou une réduction de dose des médicaments antihypertenseurs peuvent être nécessaires en phase d'arrêt ou en cas de suspension du traitement anti- VEGF.

L'identification de facteurs cliniques ou biologiques corrélés à la résistance ou à la sensibilité de la tumeur aux antiangiogéniques est une des priorités de la recherche clinique des prochaines années. Il pourrait y avoir une relation entre l'efficacité des traitements antiangiogéniques et leur toxicité, en particulier la présence ou non d'HTA. Les modifications de la PA pourraient ainsi servir de nouveau marqueur clinique d'efficacité thérapeutique et correspondre à un objectif thérapeutique intermédiaire des antiangiogéniques. Ces données méritent d'être validées et confirmées sur un nombre de malades plus important et dans le cadre d'études prospectives.

2. La protéinurie

Comme l'HTA, la protéinurie est un effet indésirable additif classe et dose-dépendant (13)

L'incidence de la protéinurie tous grades confondus varie de 8 à 52,6 % (13) et

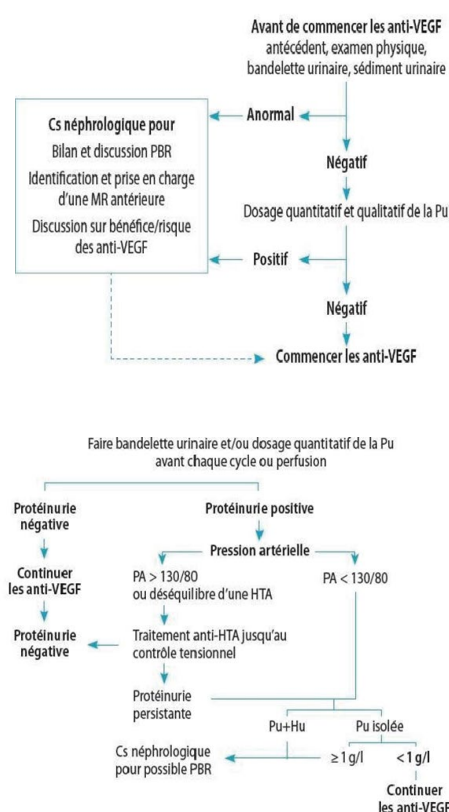
celle des grades 3/4 est inférieure ou égale à 3 %. L'analyse de la protéinurie lors des essais cliniques a été moins rigoureuse, et sa survenue a parfois été mise en relation avec l'importance de l'HTA. Une analyse des données relatives à 1 850 patients inclus dans 7 essais utilisant le bévécizumab montre une augmentation du risque de protéinurie (RR = 1,4 pour les doses faibles ; RR = 2,2 pour les doses fortes) (13).

Un algorithme (schéma) est proposé à titre d'exemple de prise en charge d'une protéinurie sous anti-VEGF.

TABEAU 2 Incidence de l'hypertension artérielle sous anti-VEGF dans les études clinique

Grade	Protéinurie
1	Bandelette urinaire 1+, protéinurie < 1g/24h
2	Bandelette urinaire 2+, protéinurie entre 1 et 3.4g/24h
3	Protéinurie > 3.5g/24
4	Syndrome néphrotique

FIGURE 1 Algorithme de prise en charge de la protéinurie sous anti VEGF d'après Izzedine H et al. EJC 2010



Mécanisme

Le VEGF est physiologiquement exprimé au niveau du podocyte, alors que ses récepteurs R1 et R2 sont exprimés au niveau des cellules endothéliales glomérulaires. Les études portant sur l'animal et l'homme suggèrent qu'une expression adaptée du VEGF est nécessaire au maintien de la structure et des fonctions du glomérule rénal. Un des mécanismes de la protéinurie induite par les anti- VEGF est la sous-expression podocytaire et endothéliale des protéines de jonction, en relation avec un défaut ou une surexpression du VEGF. La sur- ou sous-expression du VEGF expose au développement d'une glomérulopathie. Par exemple, un taux élevé de récepteur soluble R1 du VEGF est prédictif du développement d'une pré-éclampsie avec protéinurie et HTA. La sous-expression ou une expression hétérozygote podocytaire du VEGF conduit à une endothéliose avec dépôts hyalins accompagnés d'un syndrome néphrotique tel que retrouvé au cours de la pré-éclampsie.

À l'opposé, l'hyperexpression podocytaire du VEGF entraîne également l'apparition d'une protéinurie secondaire à une forme collapsante du floculus. Ainsi,

une expression optimale du VEGF, ni trop importante ni trop faible, est essentielle pour maintenir la structure et les fonctions du glomérule normal(13). Différents types de glomérulopathie ont été rapportés au cours des traitements anti-VEGF : lésions glomérulaires minimes, glomérulopathie collapsante, à dépôts mésangiaux d'IgA, membranoproliférative et extracapillaire. (14)

3. L'insuffisance rénale

Peu de données sont disponibles quant à la dégradation de la fonction rénale au cours des traitements anti-VEGF, notamment pour les patients ayant déjà subi une néphrectomie préalable. Une étude rétrospective incluant 40 patients traités par sunitinib (38 %) et sorafénib (62 %) pour un cancer du rein métastatique rapporte une dégradation de la fonction rénale (définie par une augmentation de la créatininémie de plus de 20 % de la valeur basale) chez environ 50 % des patients(15). X. Zhu et al. rapportent que le RR d'élévation de la créatinine sous sunitinib est de 1,32 (65,6 % des patients néphrectomisés pour un cancer du rein métastatique). Cette dégradation de la fonction rénale semble être plus marquée au cours du traitement par le sunitinib, selon une étude incluant 73 patients (sunitinib [52 patients], débit de filtration glomérulaire [DFG] de $-2,09$ ml/mn/an, versus sorafénib [15 patients], DFG de $-0,73$ ml/mn/an). Ce déclin de la fonction rénale est plus marqué chez les patients hypertendus (HTA denovo ou exacerbation d'une HTA préexistante).

Il est donc nécessaire de rechercher des signes de gravité immédiate tels que les troubles ioniques ou une surcharge pulmonaire.

De principe, on recherchera une cause obstructive (échographie rénale) en relation ou non avec la pathologie tumorale. On éliminera une insuffisance rénale fonctionnelle en cas de diarrhée et vomissements avec recherche de signes de déshydratation extracellulaire (pression artérielle, protidémie, hématoците, ionogramme sanguin et urinaire)

4. La microangiopathie thrombotique

Une vingtaine de cas de MAT rénale à la suite de traitements par bécacizumab, sunitinib et VEGF Trap ont été rapportés dans la littérature. Seuls 50 % d'entre eux ont présenté les stigmates hématologiques de la MAT. La survenue d'une HTA et d'une protéinurie sous traitement antiangiogénique doit faire rechercher une glomérulopathie et/ou une MAT (doser l'hémoglobine, les plaquettes, le LDH-cholestérol, l'haptoglobine, rechercher des schizocytes, etc.). Selon les cas, une ponction-biopsie rénale peut être discutée avec le néphrologue. La

MAT semble être en rapport avec une anomalie génétique ou pharmacologique de la fonction du VEGF podocytaire chez les patients traités par bécacizumab, selon ce qu'ont rapporté V. Eremina et al.

La survenue d'une MAT sous anti-VEGF entraîne le plus souvent un arrêt de la thérapie antiangiogénique. Le traitement optimal n'est pas établi.(16)

CONCLUSION

La surveillance de la PA et de la protéinurie est importante voire nécessaire avant, pendant et après le traitement par molécules antiangiogéniques. Une introduction des traitements antihypertenseurs de façon proactive, voire prophylactique, peut permettre d'éviter un arrêt temporaire du traitement

RÉFÉRENCES

1. Halimi JM, Azizi M, Bobrie G, Bouché O, Deray G, des Guetz G, et al. Effets vasculaires et rénaux des médicaments anti-angiogéniques : recommandations françaises pour la pratique (SN, SFHTA, APNET, FFCD). *Nephrol Ther.* 2008;4:602-15.
2. *Journal de Radiologie* Volume 85, Issue 9, September 2004, Page 1375
3. VEGF et angiogenèse tumorale. <http://www.illustrationmedicale.fr/biologie.php?action=afficheFolio&id=42&idGal=3>, consulté le 30 Mai 2014
4. Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor : systemic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2007 ;49(2) :186-93.
5. Frangie C, Leflaucheur C, Medioni J, Jacquot C, Hill GS, Nochy D. Renal thrombotic microangiopathy caused by anti VEGF antibody treatment for metastatic renal cell carcinoma. *Lancet Oncol.* 2007 ;8(2) :177-8
6. Bollee G, Patey...
7. Maitland ML, Kasza KE, Karrison TG et al. Ambulatory monitoring detects sorafenib-induced blood pressure elevations on the first day of treatment. *Clin Cancer Res* 2009;15(19):6250-7.
8. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007;370 (9604):2011-9.
9. Deray G, Janus N, Aloy B, Launay-Vacher V. Renovascular effects of antiangiogenic drugs. *Bull Cancer.* 2016;103:662-6.
10. Mourad JJ, des Guetz G, Debbabi H, Levy BI. Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab. A crucial role for microcirculation. *Ann Oncol* 2008;19(5):927-34.
11. Dirix L, Maes H, Sweldens C. Treatment of arterial hypertension (AHT) associated with angiogenesis inhibitors. *Ann Oncol* 2007;18:1121-2.
12. Langenberg MH, van Herpen CM, De Bono J et al. Effective strategies for management of hypertension after vascular endothelial growth factor signaling inhibition therapy: results from a phase II randomized, factorial, double-blind study of Cediranib in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2009;27(36):6152-9.
13. Izzedine H, Rixe O, Billemont B, Baumelou A, Deray G. Angiogenesis inhibitor therapies: focus on kidney toxicity and hypertension. *Am J Kidney Dis* 2007;50(2):203-18.
14. Izzedine H, Rixe O, Billemont B, Baumelou A, Deray G. Angiogenesis inhibitor therapies: focus on kidney toxicity and hypertension. *Am J Kidney Dis* 2007;50(2):203-18.
15. *Onco-urologie - Vol. II - n° 1 - janvier-février-mars 2011*
16. Izzedine H. Anti-VEGF cancer therapy in nephrology practice. *Int J Nephrol.* 2014;2014:143426.

Diagnostic de l'hypertension pulmonaire

Diagnosis of pulmonary hypertension

D. Hakem, N. Slimani, R. Yahiaoui, A. Tebaibia

Médecine Interne EPH de Birtraria Alger

RÉSUMÉ

L'étape diagnostique de l'hypertension pulmonaire 'H.T. P' est une étape cardinale. Le diagnostic doit être précoce pour éviter des complications parfois irréversibles (remodelage vasculaire). Les signes cliniques sont simples à reconnaître mais non spécifiques et de ce fait une errance diagnostique est souvent à déplorer. Les nouvelles recommandations ESC/ERS 2022 pour le diagnostic de l'hypertension pulmonaire propose une démarche simplifiée pour la démarche diagnostique intégrant le volet étiologique. Elle rappelle les outils diagnostique ou le cathétérisme droit reste indispensable - notamment dans les formes cliniques de type 1 ou HTAP et les formes 3 ou hypertensions pulmonaires post-emboliques chroniques (HTPEC)- et la pertinence du test de vasoréactivité qui reste indiqué que dans certaines formes. La liste des HTAP liées aux médicaments a été également actualisée et l'insuffisance rénale chronique apparaît comme étiologie potentielle dans le groupe 5 des H.T.P.

Mots-Clés : Hypertension pulmonaire (H.T.P) ; Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ; Diagnostic ; Classifications

ABSTRACT

The diagnostic stage of pulmonary hypertension 'H.T. P' is a cardinal step. Diagnosis must be early to avoid sometimes irreversible complications (vascular remodeling). The clinical signs are simple to recognize but not specific and therefore diagnostic error is often to be deplored. The new ESC/ERS 2022 recommendations for the diagnosis of pulmonary hypertension propose a simplified approach for the diagnostic approach integrating the etiological aspect. It recalls the diagnostic tools where right catheterization remains essential - particularly in clinical forms of type 1 or PAH and forms 3 or chronic post-embolic pulmonary hypertension- and the relevance of the vasoreactivity test which remains indicated only in certain shapes. The list of drug-related PAH has been also updated and chronic renal failure appears as a potential etiology in group 5 of PH.

Key Words: Pulmonary hypertension (PH); Pulmonary arterial hypertension (PAH); Diagnostic; Classifications

INTRODUCTION

L'étape du diagnostic d'une H.T.P passe par 5 étapes : La première étape est celle du diagnostic positif de l'H.T.P sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et morphologiques. Un cathétérisme cardiaque reste la pierre angulaire du diagnostic. La deuxième étape devra répondre à une question essentielle de classification : Sommes-nous devant une hypertension pulmonaire (HTAP) ou H.T.P du groupe 1 selon la classification internationale ou d'une H.T.P groupes (2 à 5) ? La troisième étape permettra sur le plan hémodynamique de différencier les H.T. précapillaire, des H.T.P postcapillaires ; La quatrième étape devra différencier le groupe des HTPEC potentiellement curables et disposant d'une exploration spécifique (scintigraphie pulmonaire) ; La cinquième étape est celle du diagnostic étiologique (identifier toxique/médicament, HTAP liées à un gène, maladie veino-occlusives 'MVO', répondeurs aux inhibiteurs calciques 'IC'...);

Démarche diagnostique : Plusieurs circonstances diagnostiques devront être identifiées. De même on devra identifier les populations à risque afin de rentabiliser un dépistage précoce. Le diagnostic sera établi sur des données anamnestiques, un examen physique et selon leurs résultats et leur orientation une stratification des explorations diagnostiques sera proposée. Du fait des groupes hétérogènes des H.T.P. il est admis d'identifier 3 groupes de patients dont la thérapeutique sera spécifique

- Les répondeurs au long cours aux IC, améliorés par des inhibiteurs calciques à fortes doses sans nécessité, le plus souvent, au recours à traitement spécifique et dont le pronostic est meilleur. Ce groupe de patients est volontiers identifié dans le groupe HTAP dues aux anorexigènes.

- Les MVO qui sont des formes graves d'H.T. P avec des spécificités physiopathologiques, génétiques, morphologiques (hémodynamiques, scanographiques) et qui sont aggravées par les traitements spécifiques vasodilatateurs et dont le pronostic est péjoratif.

- Les HTPEC qui sont les seules H.T.P curables grâce au traitement chirurgical à type d'endartériectomie ou comme alternatives des angioplasties pulmonaires ;

Circonstances diagnostiques : trois situations peuvent être dégagées.

- Une découverte fortuite (visite médicale, lors d'une échocardiographie, bilan pré-greffe hépatique lors des hypertension portales et cirrheses hépatiques...) ; plus souvent lors de l'exploration d'une dyspnée inexpliquée voire d'une décompensation cardiaque droite et enfin lors d'un dépistage des affections pourvoyeuses d'H.T. P qui sont suivies et habituellement reconnues à un stade précoce (ScS, H.T.P post-emboliques chroniques, médicaments, HTAP familiales, infection VIH,)

Quelles sont les H.T.P à dépister ? Les H.T.P à dépister concernent certaines populations. Les données anamnestiques sont importantes à considérer comme la notion d'antécédents de mort subite inexpliquée, la notion d'HTAP familiales, de prise médicamenteuse (anorexigènes), de toxique, d'exposition professionnelle (solvants organiques : trichloroéthylène). La notion de maladies pourvoyeuses d'H.T. P est importante à considérer comme la présence de cardiopathies congénitales (CIA), de maladie respiratoire chronique, de MVE..... Les patients atteints d'une drépanocytose, d'une infection VIH, d'une connectivité (en particulier une sclérodémie systémique 'Scs'), une hypertension portale sont associées au risque de survenue d'une HTAP.

Les signes cliniques fonctionnels sont non spécifiques : Le maître symptôme est la dyspnée dont la classification fonctionnelle de la dyspnée est adaptée à l'HTAP. (OMS, Evian 1998 – Version modifiée de la classification NYHA). D'autres signes fonctionnels peuvent être révélateurs comme des malaises syncopaux, des douleurs angineuses, une hémoptysie et la réduction des capacités d'effort physique. L'asthénie est aussi fréquemment rapportée. Sur le plan physique on retrouve habituellement à l'auscultation cardiaque un éclat de B2, un souffle d'insuffisance tricuspéidienne. Des signes de décompensation d'insuffisance ventriculaire droite (hépatomégalie sensible, congestive avec reflux hépato-jugulaire 'RHJ', distension des veines jugulaires, Œdèmes périphériques, ascite) peuvent révéler ou compliquer toute H.T.P.

Examens morphologiques permettent d'apporter certains paramètres utiles au diagnostic :

A la radiographie thoracique de face on retrouve des signes d'H.T. P :

- Hypertrophie du tronc et des branches des artères pulmonaires proximales

- Une augmentation de l'indice cardio-thoracique.

- Un syndrome interstitiel

A l'ECG : Amplitude d'onde P, qR en V1, signes D'HVD.

A l'Échographie transthoracique (ETT) : certains paramètres doivent être re-

cherchés systématiquement comme la PAPs, septum paradoxal, débit cardiaque, shunt D-G, Cardiopathie s/jacente, dysfonction du VD, épanchement péricardique

A l'Échographie transoesophagienne (ETO) préciseront dans certaines situations difficiles des anomalies cardiaques, en particulier au niveau du septum auriculaire.

Ces paramètres échocardiographiques permettent d'établir les probabilités échographiques d'H.T. P (recommandations ERS/ESC) qui indiqueront ou non la réalisation d'un cathétérisme droit.

OUTILS DE DIAGNOSTIC

• **L'Echocardiographie** : outil de référence pour le dépistage (degrés de probabilité variable).

• **Le cathétérisme droit** : établi un diagnostic de certitude de l'H.T. P et précise le caractère pré/postcapillaire de l'H.T. P, évalue son pronostic, permet le suivi et la réponse thérapeutique, (essais thérapeutiques, registre H.T.P).

• **Le scanner thoracique haute résolution** : met en évidence élargissement du tronc pulmonaire, hypertrophie du ventricule droit (HVD), une perfusion en mosaïque, et au cours de la MVO un épaississement des ta interlobulaires, et la présence de thrombus dans les artères pulmonaires dans les HTPPEC.

• **La scintigraphie pulmonaire** : utile dans certaines formes d'H.T. P notamment les HTPPEC en mettant en évidence des déficits de perfusion segmentaire et au cours des MVO.

• **La DLCO** : l'abaissement de la DLCO avec une spirométrie normale oriente vers une HTAP et cet abaissement est plus marqué au cours des MVO.

• **Pro-BNP** : représente un outil diagnostique et pronostic.

• **Enquête génétique** : au cours des HTAP héréditaires pour le diagnostic étiologique.

Ces paramètres associés aux signes cliniques d'appel sont regroupés dans un score : PAH Risk Score. Ce score est issu de l'algorithme prédictif du registre REVEAL. Il s'agit d'un calculateur de score de risque simplifié bien calibré qui permet d'individualiser les patients atteints d'une HTAP nouvellement ou précédemment diagnostiquée et de prédire leur survie au cours du suivi.

INDICATIONS D'UN CATHÉTÉRISME DROIT

Plusieurs paramètres à considérer :

• Le contexte clinique (présence ou non de symptômes et/ou de facteurs de risque ou de maladies associées aux HTAP du groupe 1)

• La probabilité échographique d'HTP

• La présence ou non d'une maladie respiratoire ou d'une cardiopathie gauche

Cathétérisme droit

Il reste l'examen Gold standard de l'H.T. P (confirme le diagnostic, évalue le pronostic et le suivi des patients). Sa réalisation est indispensable avant tout traitement spécifique. Il précise le type de l'H.T. P pré et postcapillaire, identifie les MVO, valide le diagnostic, évalue le pronostic par les paramètres hémodynamiques de classification pronostic : POD, PVD, PAPO, PAPs, PAPd, PAPm, RVP, débit cardiaque. Il permet également d'identifier les répondeurs calciques par un test aux vasodilatateurs (réservé aujourd'hui à certains sous-groupes d'HTAP) !

Enquête Étiologique et Classification : Synthèse des données cliniques paracliniques

Une fois le diagnostic positif HTP/HTAP établi et la classification des 5 groupes d'H.T. P établie on précisera le diagnostic étiologique. On aura

- Identifier les répondeurs calciques (formes les moins graves d'HTAP)
- Identifier les MVO (formes les plus graves du groupe 1)
- Identifier formes curables d'hypertensions pulmonaires chroniques post-emboliques
- Évaluer le degré de gravité et se basant sur une évaluation multiparamétrique des facteurs pronostic en prévision du traitement médical

Il est communément admis que la validation du diagnostic, la réalisation d'un cathétérisme droit, l'évaluation pronostic seront établis dans un centre de référence et de compétence

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

selon les signes d'appel on devra éliminer devant :

- Une dyspnée : cause respiratoire, métabolique
- Des palpitations : anémie, hyperthyroïdie ; troubles du rythme, éréthisme cardiaque
- Des syncopes : causes cardiovasculaires (RAO serré, CMO...)
- Des signes une hépatomégalie, des OMI, des signes de décompensation droite un syndrome de Pick, embolie pulmonaire (aigue), et devant des OMI et un épanchement péritonéal une maladie chronique du foie/rein

Points importants à considérer

Comment identifier les répondeurs aux inhibiteurs calciques ?

• Les répondeurs à long terme aux I.C sont dépistés par les tests de vaso-réactivité au NO pratiqué en aigu au cours du cathétérisme droit.

• Ce test de vasoréactivité au NO concerne les patients du groupe 1 de l'H. TP (et plus spécifiquement les HTAP héréditaires et les HTAP induites par les anorexigènes).

• Les répondeurs sont définis sur le plan hémodynamique par la $\downarrow$ de la PAPm ≥ 10 mm Hg, $\rightarrow$ PAPm ≥ 40 mm Hg avec un QC augmenté ou inchangé.

• Sur le plan clinique une réponse à long terme aux antagonistes calciques est définie par une classe fonctionnelle (CF) NYHA/ WHO I ou II, le maintien ou, mieux, l'amélioration hémodynamique observée au cours du test en aigu après au moins 1 an sous monothérapie d'antagonistes calciques.

• Ces patients bénéficiant d'une prise en charge spécifique par antagonistes calciques. Ils sont reclassés dans le groupe partie 1.5 de la catégorie 1

• Ce sont des patients où les phénomènes de vasoconstriction prédominent et sont identifiés dans certains groupes H.T.P : HTAPi, héréditaire, anorexigènes...

L'intérêt de dépister les répondeurs calciques est triple

• Le traitement de fond est réduit aux I.C fortes doses et au long cours

• Les répondeurs calciques au long cours ont un meilleur pronostic

• Les répondeurs calciques représentent $\approx 7\%$ ($< 10\%$ HTAPi, HTAP héréditaire, HTAP liée aux anorexigènes)

Comment identifier la maladie veino-occlusive (MVO) ? : La MVO est une forme rare et grave d'H.T.A P caractérisée par une atteinte veineuse et capillaire pulmonaire prédominante.

• On distingue au sein des MVO :

• MVO des HTAPi, héréditaires (mutations bialléliques du gène EIF2AK4= 100% des MVO familiales/10% sporadiques)

• MVO secondaires à une exposition à un toxique (chimiothérapies, solvants organiques)

• MVO associées à une connectivite, en particulier la ScS.

Le diagnostic de la MVO repose ainsi sur un faisceau d'arguments.

• Anomalies scanographiques (présence d'au moins 2 des signes suivants : épaississement des septa interlobulaires, nodules flous centro-lobulaires, adénopathies médiastinales)

• DLCO effondrée et d'une hypoxémie profonde, qui est évocatrice mais inconstante

Traitement de la MVO : Les traitements médicaux spécifiques de l'HTAP n'ont pas été évalués dans des essais randomisés contrôlés dans la MVO et peuvent parfois entraîner des œdèmes pulmonaires sévères.

• Le traitement curatif reste la transplantation pulmonaire.

- Un conseil génétique est recommandé devant toute MVO

Comment identifier les H.T.P curables ?

Revient à identifier les H.T.P post-emboliques chroniques, liées à une obstruction artérielle pulmonaire curables par une chirurgie (endartériectomie).

Néanmoins le groupe 4 (HTP par obstruction artérielle pulmonaire) est scindé en 2 sous-groupes

• HTP thromboembolique chronique curables par endartériectomie.

Autres obstructions artérielles pulmonaires (angiosarcomes, autres tumeurs malignes, tumeurs non malignes, artérite sans connectivité, sténoses congénitales de l'artère pulmonaire et parasitoses- hydatidose).

HTP thromboembolique chronique : Evolution, pronostic, modalités thérapeutiques...

- Affection grave évolue vers défaillance cardiaque
- Evolution variable fonction du stade au moment du diagnostic, étiologie

- Post emboliques chronique éligibles endartériectomie : H.T.P potentiellement curables

- Autres alternatives thérapeutiques : seules ou combinées à l'endartériectomie : angioplastie pulmonaire par ballonnet, traitement médical par un stimulateur direct de la guanylate cyclase soluble (sGC) * Riociguat.

CONCLUSION

Message to take at home

Le diagnostic de l'HT(A)P doit être évoqué devant toute dyspnée/ douleurs thoraciques/ asthénie/ toux inexplicables(s). Le diagnostic précoce améliore le pronostic et justifie le dépistage des affections causales potentiellement curables (cardiopathies congénitales dès la vie fœtale, H.T.P.E.C). Le cathétérisme droit reste la pierre angulaire du diagnostic. La complexité de cette affection qui regroupe des maladies hétérogènes souligne l'intérêt de créer dans notre pays un centre de référence et des centres de compétences.

RÉFÉRENCES

Recommandations ESC/ERS sur l'hypertension pulmonaire, Septembre 2022

HTAP et auto-immunité du fondamental à l'appliqué

Autoimmunity and PAH From fundamental to applied

Z. Hadjimi¹, D. Hakem²

1- Laboratoire de recherche. Equipe "Cytokines et NO Synthase, Immunité et pathogénie" Université des Sciences et de la Technologie; Houari Boumediene, USTHB, Alger.
2- Service de Médecine Interne ; CHU Mostaganem.

RÉSUMÉ

L'hypertension artérielle pulmonaire est un sous-type d'hypertension pulmonaire. Elle implique un remodelage artériel pulmonaire irréversible qui provoque le rétrécissement de la lumière des artères pulmonaires ainsi que le développement des lésions cellulaires au niveau des artérioles pulmonaires. Il s'agit d'une affection grave qui, à moins d'être traitée rapidement, peut entraîner une insuffisance cardiaque et le décès. Sa pathogenèse implique plusieurs facteurs y compris le dysfonctionnement du système immunitaire. Le traitement de l'HTAP actuellement disponible permet juste de soulager les symptômes. Par conséquent, des recherches fondamentales sont nécessaires afin de comprendre la physiopathologie et d'identifier des nouvelles cibles thérapeutiques efficaces.

Mots-clés : HTAP, physiopathogénèse, auto-immunité, remodelage vasculaire, thérapie.

SUMMARY

Pulmonary arterial hypertension is a subtype of pulmonary hypertension. It involves irreversible pulmonary arterial remodeling which causes narrowing of the lumen of the pulmonary arteries as well as the development of cellular lesions in the pulmonary arterioles. This is a serious condition that, unless treated promptly, can lead to heart failure and death. Its pathogenesis involves several factors including dysfunction of the immune system. The treatment of PAH currently available helps to relieve the symptoms. Therefore, fundamental research is necessary to understand the pathophysiology and identify new effective therapeutic targets.

Keywords: PAH, physiopathogenesis, autoimmunity, vascular remodeling, therapy.

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une maladie cardio-pulmonaire sévère, affectant la circulation artérielle et veineuse pulmonaire et le ventricule droit. La définition de l'HTAP a changé récemment pour mettre l'accent sur un diagnostic plus précoce. Pour cela, elle est définie sur le plan hémodynamique par une augmentation progressive de la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) (>20 mmHg au repos), une pression capillaire-pulmonaire ≤ 15 mmHg et une résistance vasculaire pulmonaire (RVP) (> 2 unités de Wood) [1].

Les symptômes courants ou précoces sont représentés par la dyspnée (d'abord à l'effort puis au repos), la fatigue, les étourdissements, la syncope et les douleurs thoraciques qui peuvent ne pas être perceptibles au début de l'HTAP. Ces manifestations sont souvent confondues avec des affections courantes telles que l'asthme, la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) ou la fatigue générale entre autres [1].

2-DYSFONCTIONNEMENTS IMMUNITAIRES AU COURS DE L'HTAP

2.1. Inflammation et HTAP

L'inflammation pulmonaire et systémique semble jouer un rôle crucial dans le développement de l'HTAP. En effet, de multiples médiateurs cellulaires et moléculaires sont associés. Il a été montré que les macrophages, les cellules dendritiques, les neutrophiles ainsi que lymphocytes sont retrouvés en grand nombre au niveau des vaisseaux pulmonaires de patients HTAP. De plus, des

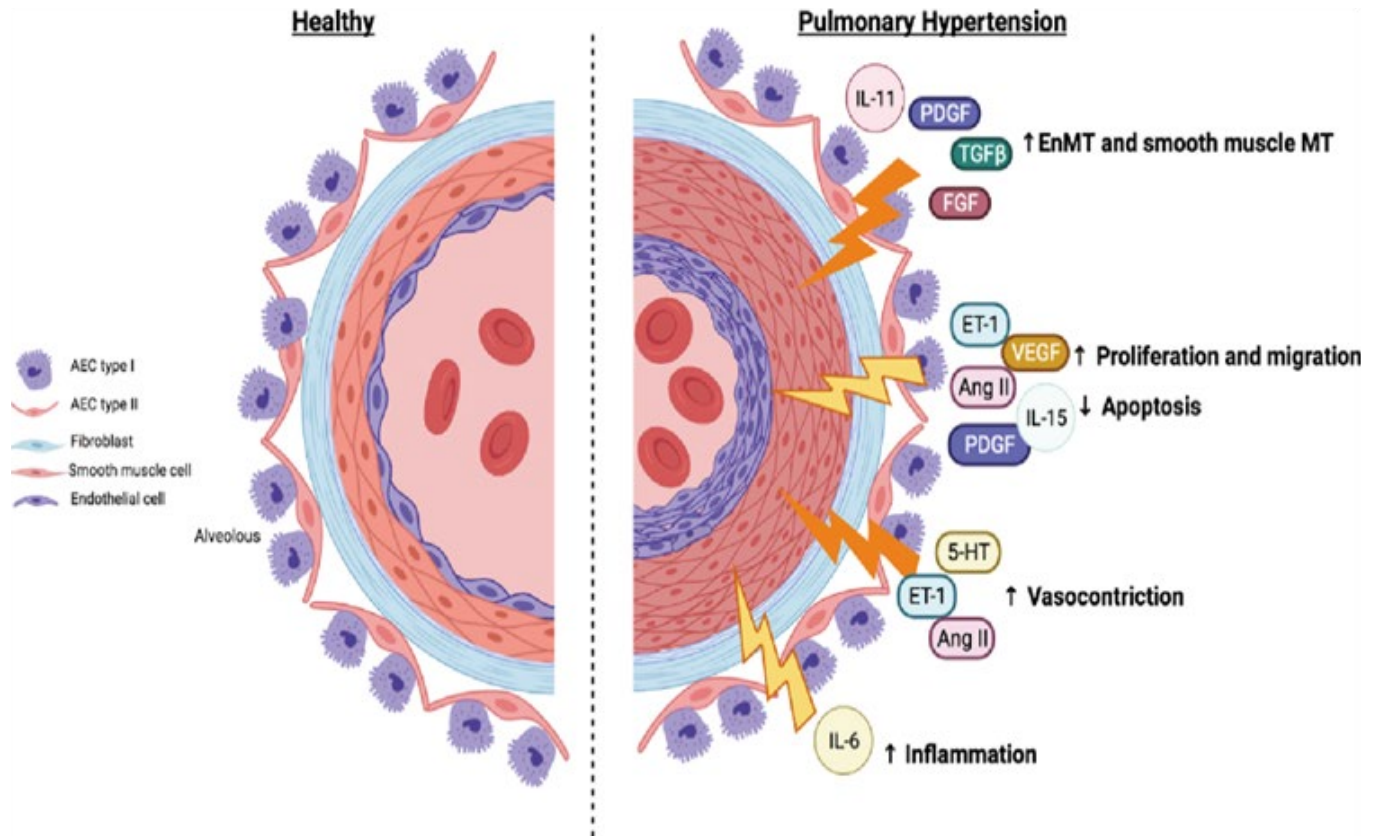
taux élevés de cytokines et chemokines ont été détectés chez ces malades (figure 2). En outre, un déséquilibre entre l'immunité et la tolérance existe au cours de l'HTAP, ce qui peut entraîner une inflammation chronique et/ou une auto-immunité [2]. En effet, l'interleukine-1β (IL-1β) est une cytokine clé libérée en réponse à l'activation de l'inflammasome et elle représente un médiateur important de la réponse inflammatoire. Cette dernière régule la vasoconstriction et le remodelage des artères pulmonaires. Dans le même sens, des taux sériques élevés de l'IL-1β ont été notés chez les patients HTAP et sont même corrélés avec la sévérité de la maladie [3]. De plus, il a été démontré que l'IL-1β stimule la prolifération et la contraction des CMLs en inhibant la voie de la prostacycline (responsable de la vasodilatation via l'AMPc et de l'effet anti-prolifératif) [4]. Cette cytokine est sécrétée principalement par les neutrophiles et les lymphocytes T infiltrants dans les vaisseaux pulmonaires des malades.

D'autre part, la surexpression transgénique de l'IL-6 dans les poumons des souris était suffisante pour entraîner le développement d'une HTAP légère [5]. Alors que, la surexpression de l'IL-6 en combinaison avec le traitement à l'hypoxie chez ces souris a entraîné une augmentation sévère de la pression systolique du ventricule droit et un remodelage vasculaire similaire à celui observé chez les patients atteints d'HTAP sévère [5]. Par conséquent, il est probable que la signalisation de l'IL-6 conduit à l'activation de multiples voies centrées sur les effets pro-inflammatoires, pro-prolifératifs et anti-apoptotiques. L'IL-6 peut représenter un marqueur de pronostic utile pour l'HTAP, d'ailleurs des taux élevés de l'IL-6 sont liés aux complications graves de l'HTAP [6] (figure 2). Cette cytokine peut être produite par les cellules endothéliales, les CMS, les mastocytes pulmonaires et les macrophages. Il a été démontré que l'activation de STAT3 médiée par l'IL-6 induisait l'expression d'un groupe de microARN (miRNA cluster 17/92) qui réprime l'expression de la protéine morphogénétique osseuse (BMPR2), favorisant davantage un phénotype pro-prolifératif [7]. Aussi, l'IL-6 peut stimuler la polarisation des lymphocytes T naïfs en lymphocytes TH17, productrice de l'IL-17 et de l'IL-21 [8]. Dans le même contexte, l'IL-21 est une cytokine incriminée dans la différenciation des macrophages alvéolaires en macrophage M2, responsables de la prolifération des CMLs et donc favorise le remodelage vasculaire pulmonaire [9].

Quant à l'IL-18, des taux plasmatiques élevés ont été détectés chez les patients atteints d'HTAP par rapport aux témoins sains. L'IL-18, largement sécrétée par les macrophages, stimule l'activation des cellules T cytotoxiques, la production de l'interféron et augmente l'expression des molécules d'adhésion. La liaison de l'IL-18 à son récepteur favorise l'activation du facteur de transcription NF-κB [10].

Plusieurs chémokines sont également associées à la pathogénèse de l'HTAP. En effet, CCL2/MCP-1, CXCL3/Fractalkine ou encore CCL5/RANTES sont augmentées dans les poumons mais également dans le sérum de patients HTAP. Ces chémokines induisent le recrutement anormal des cellules comme les macrophages et les lymphocytes au site inflammatoire.

D'autres médiateurs inflammatoires sont aussi associés à l'HTAP tels que le LTB4 (Leukotriène B4), MIF (Macrophage Migration Inhibitory Factor), HIF1 (Hypoxia-induced mitogenic factor), HMGB1 (High Mobility Group Box-1). En outre, l'activation du complément dans l'HTAP a été élucidée. Les souris déficientes en plusieurs éléments de la cascade du complément ont été protégées de l'inflammation périvasculaire induite par l'hypoxie [11]. De plus, l'HTAP est caractérisée par une expression incontrôlée de diverses protéines impliquées dans l'adhésion cellulaire telle que l'E-sélectine, molécule d'adhésion intercellulaire (ICAM-1) et molécule d'adhésion vasculaire (VCAM-1) [12].

FIGURE 2Mécanismes physiopathologiques rencontrés au cours de l'HTAP (Roger I et al., 2021)^[21].

Dans le même contexte, plusieurs études ont montré une production endothéliale exagérée de facteurs de croissance : le PDGF (platelet-derived growth factor), le FGF2 (fibroblast growth factor 2) et le VEGF (vascular endothelial growth factor) au cours de l'HTAP^[13]. Il est important de souligner que ces facteurs sont de puissants agents mitogènes, anti-apoptotiques et chimio-attractants.

De manière générale, la liaison des cytokines/chémokines sur leurs récepteurs appropriés active différentes voies de signalisation, dont la voie JAK-STAT3, la voie PI3K/AKT et la voie MEK/ERK, conduisant à l'expression d'autres molécules pro-inflammatoires. De plus, toutes les molécules citées précédemment participent au remodelage vasculaire pulmonaire rencontré au cours de l'HTAP (figure 2).

2.2. Auto-immunité et HTAP

La présence de multiples auto-anticorps a été détectée chez les patients HTAP. En effet, 30 à 40 % des patients avec HTAP présentent des anticorps antinucléaires et des anticorps anti-phospholipides chez 10-15 % de ces patients^[14]. L'association de l'HTAP avec des maladies auto-immunes supporte l'hypothèse de l'implication de l'auto-immunité dans la pathogénèse de l'HTAP. En effet, l'HTAPi et l'HTAPH constituent 50 % des cas cliniques d'HTAP, tandis que l'HTAP avec une maladie auto-immune associée comprend les 50% restantes (plus fréquemment associée à la sclérodémie). Les auto-anticorps rencontrés au cours de l'HTAP ciblent principalement la paroi vasculaire. Dans l'HTAP associée au lupus ou à la sclérodémie, des anticorps anti-phospholipides peuvent activer les cellules endothéliales en se liant sur des récepteurs spécifiques. Les anticorps dirigés contre les cellules endothéliales induisent également l'expression de protéines d'adhésion leucocytaire qui permet le recrutement de cellules inflammatoires au niveau vasculaire^[15]. La prévalence des anticorps anti-cellules endothéliales chez les patients atteints d'HTAP est de 62,1 % en isotype IgG et de 44,8 % en isotype IgM. Aussi, des auto-anticorps de type IgG peuvent se lier aux cellules musculaires lisses et induisent leur contraction chez les patients souffrant d'HTAPi ou HTAP associée à la sclérodémie. En outre, environ 40 % des patients atteints d'HTAPi présentent des anticorps anti-fibroblastes. Ces anticorps sont responsables de leur différenciation en fibroblastes productrices de collagène qui participent directement au remodelage vasculaire^[16]. Les auto-anticorps sériques (anticorps anti-RNP, anti-Sm et anti-phospholipides) chez les patients atteints de lupus érythémateux systémique/sclérodémie systémique se sont révélés être des facteurs de risque pour le développement de l'HTAP^[17].

Plusieurs auto-antigènes exposés par les fibroblastes sont cibles aux auto-anticorps au cours de l'HTAP comme la vimentine, la caluménine, TROPOMYOSINE 1, protéine du choc thermique (HSP27, HSP 70). De plus, la lamine A/C et la tubuline-β sont déterminés comme cibles aux anticorps anti-cellules endothéliales. Outre cela, les cellules musculaires lisses expriment des auto-antigènes : l'alpha-énolase et la phosphoprotéine 1 induite par le stress (STIP1 : Stress-induced phosphoprotein 1), impliqués dans le développement des réponses auto-immunes au cours de l'HTAP^[18].

Les taux élevés de l'IL-1 et de l'IL-6 stimulent la prolifération et la différenciation des cellules B en plasmocytes productrices d'auto-anticorps durant l'HTAP. De même, les mastocytes, source d'IL-4, sont capables de d'induire la différenciation des lymphocytes T naïfs en lymphocytes Th2. En outre, il a été montré que des auto-anticorps de types IgG, IgM, IgA et IgE sont détectés chez les patients HTAP. Plusieurs chercheurs ont montré que les LB, LT et les cellules dendritiques envahissent anormalement les lésions vasculaires pulmonaires ainsi que des IgG ont été détectés. Dans divers modèles animaux d'HTAP, un niveau important d'auto-anticorps dirigés contre les cellules vasculaires pulmonaires a été observé après le développement de la maladie. L'injection des animaux témoins avec du plasma contenant des auto-anticorps était suffisant pour le remodelage vasculaire et une augmentation de la pression systolique du ventricule droit. Pour cela, il a été suggéré que les auto-anticorps sont suffisants pour déclencher la survenue de l'HTAP. D'autre part, les rats présentant un déficit en lymphocytes B sont moins sensibles à l'HTAP sévère et au remodelage vasculaire pulmonaire induit. Outre cela, la rupture de la balance entre les cellules effectrices et régulatrices (Treg) est essentielle pour le développement des maladies auto-immunes et de l'HTAP idiopathique ou associé^[18].

Par ailleurs, les lymphocytes impliqués peuvent participer à la formation des BALT (« Bronchus Associated Lymphoid Tissue »). Au niveau des BALT, des macrophages et des cellules dendritiques résidentes se trouvent. Les BALT sont essentiels à la mise en place rapide des réponses humorales locales. En effet, il soulève la possibilité d'une réponse immunitaire adaptative locale dans les poumons des patients HTAP.

Aussi, la présence des tissus lymphoïdes tertiaires (TLT) a été repérée dans les artères pulmonaires des patients atteints d'HTAP. Les tissus lymphoïdes tertiaires sont des amas de cellules immunitaires qui ressemblent aux organes lymphoïdes secondaires mais qui se forment dans les tissus périphériques

non lymphoïdes en réponse à une maladie chronique. Les lymphocytes B sont les principaux composants de la TLT. En effet, les tissus lymphoïdes adjacents aux lésions vasculaires contiennent des centres germinatifs, indiquant qu'ils peuvent produire localement des anticorps. Colvin et collaborateurs ont prouvé que le blocage des cellules B infiltrées a diminué la taille des TLTs^[19]. Aussi, la réduction expérimentale des TLT a également diminué la production d'immunoglobulines chez les rats HTAP. Ces preuves suggèrent que les TLTs sont cruciaux pour la production d'auto-anticorps et le développement de l'HTAP. Toutes ces données révèlent que les follicules lymphoïdes ectopiques contribuent au remodelage vasculaire pulmonaire rencontré au cours de l'HTAP^[18].

3. LES NOUVELLES CIBLES THÉRAPEUTIQUES POTENTIELLES POUR L'HTAP

3.1. Interleukine-1 (IL-1)

Les taux d'IL-1, qui à son tour stimule la production d'IL-6, sont élevés dans le sérum des patients atteints d'HTAP^[20]. Dans l'HTAP, le développement de la maladie a été empêché dans un modèle animal suite à l'administration de l'Anakinra, un antagoniste du récepteur de l'IL-1. Des études récentes ont montré qu'après 2 semaines de traitement des patients HTAP par l'Anakinra, les taux de la CRP, l'IL-6 et les symptômes ont considérablement diminué. Néanmoins, il n'y avait pas de changements significatifs dans la consommation maximale d'oxygène ou la fonction systolique ventriculaire droite. Par conséquent, une étude à long terme et à grande échelle est essentielle pour déterminer l'efficacité de l'Anakinra dans le traitement de l'HTAP^[18].

3.2. Interleukine-6 (IL-6)

Des améliorations de l'état général des patients atteints d'HTAP ont été rapportées suite au traitement par le tocilizumab, un antagoniste des récepteurs de l'IL-6. Néanmoins, les résultats complets de cet essai sont toujours en cours d'étude^[18].

3.3. Leucotriène B4 (LTB4)

La Leucotriène B4 intervient dans l'activation des macrophages pulmonaires et induit des lésions endothéliales ainsi que la prolifération des cellules musculaires lisses artérielles pulmonaires. Il a été montré que l'inhibition de l'enzyme de synthèse de LTB4 à l'aide de bestatine (ubenimex) a amélioré les lésions de l'HTAP. Cependant, un essai clinique de phase II avec ubenimex a été arrêté après que l'essai n'a pas montré d'efficacité significative chez les patients atteints d'HTAP par rapport au traitement par le placebo^[18].

3.4. Facteur de transcription NF-κB

L'activation du facteur de transcription NF-κB induit la régulation positive des gènes codant pour des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1β et l'IL-6. Chez les patients atteints d'HTAP, l'NF-κB est fortement activé dans les cellules immunitaires pulmonaires, les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses. Dans un modèle expérimental, le blocage de l'NF-κB a empêché le développement de l'HTAP. Ce blocage peut être effectué par le bardoxolone méthyle et le diméthylfumarate^[18].

3.5. Inhibiteur des lymphocytes B

Le rituximab est un anticorps monoclonal contre le CD20, qui se trouve principalement à la surface des lymphocytes B. Des essais précliniques ont montré l'amélioration des paramètres hémodynamiques chez les patients HTAP^[18].

3.6. Le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-α)

Il a été rapporté que l'éta-nercept, un antagoniste du TNF-α, prévient le développement de l'HTAP dans des modèles animaux en bloquant l'infiltration des cellules inflammatoires. En outre, il a été approuvé que l'éta-nercept entraîne une diminution de la pression systolique ventriculaire droite et prévient la progression de l'HTAP. Des investigations supplémentaires sont nécessaires pour valider l'efficacité clinique de l'éta-nercept^[18].

3.7. Autres immunosuppresseurs

Les glucocorticoïdes sont des inhibiteurs des réponses immunitaires cellulaires et humorales. Dans des modèles de rats HTAP, l'administration de dexaméthasone a amélioré l'HTAP et a diminué les marqueurs inflammatoires. Une combinaison de cyclophosphamide et de glucocorticoïdes a révélé des résultats cliniques positifs pour les patients HTAP associé au lupus érythémateux systémique. Cette combinaison a pu diminuer la résistance vasculaire pulmonaire. De plus, la rapamycine est avérée efficace pour prévenir l'HTAP. En effet, elle bloque l'activation des lymphocytes B et T en inhibant leur réponse aux cytokines^[18].

4. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'hypertension artérielle pulmonaire est un processus pathologique complexe implique de multiples facteurs pathologiques. L'ensemble de ces agents favorise le remodelage vasculaire pulmonaire au cours de l'HTAP. L'inflammation et l'auto-immunité semblent jouer un rôle décisif dans la survenue de cette pathologie. Les thérapies utilisées sont principalement des vasoconstrictives. Pour cela, il serait intéressant d'approfondir la recherche dans le but de mettre en place un marqueur de diagnostic non invasif, un marqueur de pronostic ainsi que la découverte des thérapies plus efficaces pour l'HTAP.

RÉFÉRENCES

- 1-Humbert M, Kovacs G, Hoeper M, Roberto Badagliacca, Rolf M F Berger, Margarita Brida, Jörn Carlsen, Andrew J S Coats, Pilar Escribano-Subias et al. ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). European Heart Journal, 2022; 44, Issue 15, 14.
- 2-Wilkins M.R. Pulmonary hypertension: The science behind the disease spectrum. Eur. Respir. Rev. 2012;21:19-26.
- 3- Soon E, Holmes AM, Treacy CM, Doughty NJ, Southgate L, Machado RD, Trembath RC, Jennings S, Barker L, Nicklin P, Walker C, Budd DC, Pepke-Zaba J, Morrell NW. Elevated levels of inflammatory cytokines predict survival in idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. Circulation. 2010 Aug 31;122(9):920-7.
- 4- Itoh, Akihito, Jun Nishihira, Hironi Makita, Kenji Miyamoto, Etsuro Yamaguchi, et Masaharu Nishimura. 2003. Effects of IL-1 β , TNF- α , and Macrophage Migration Inhibitory Factor on Prostacyclin Synthesis in Rat Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells. Respirology 8 (4): 467-72.
- 5- Steiner, M.K.; Syrkina, O.L.; Kolliputi, N.; Mark, E.J.; Hales, C.A.; Waxman, A.B. Interleukin-6 overexpression induces pulmonary hypertension. Circ. Res. 2009, 104, 236-244.
- 6-33- Heresi, G.A.; Minai, O.A.; Tonelli, A.R.; Hammel, J.P.; Farha, S.; Parambil, J.G.; Dweik, R.A. Clinical characterization and survival of patients with borderline elevation in pulmonary artery pressure. Pulm. Circ. 2013, 3, 916-925.
- 7- Brock, M.; Trenkmann, M.; Gay, R.E.; Michel, B.A.; Gay, S.; Fischler, M.; Ulrich, S.; Speich, R.; Huber, L.C. Interleukin-6 modulates the expression of the bone morphogenic protein receptor type II through a novel STAT3-microRNA cluster 17/92 pathway. Circ. Res. 2009, 104, 1184-1191.
- 8- Hashimoto-Kataoka, T.; Hosen, N.; Sonobe, T.; Arita, Y.; Yasui, T.; Masaki, T.; Minami, M.; Inagaki, T.; Miyagawa, S.; Sawa, Y.; et al. Interleukin-6/interleukin-21 signaling axis is critical in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2015, 112, E2677-E2686.
- 9- Xi, X.; Zhang, J.; Wang, J.; Chen, Y.; Zhang, W.; Zhang, X.; Du, J.; and Zhu, G. 2019. SGK1 Mediates Hypoxic Pulmonary Hypertension through Promoting Macrophage Infiltration and Activation (Hindawi).
- 10- Dinarello, C.A.; Novick, D.; Kim, S.; Kaplanski, G. Interleukin-18 and IL-18 Binding Protein. Front. Immunol. 2013, 4.
- 11- Perros, F.; Dorfmueller, P.; Montani, D.; Hammad, H.; Waelput, W.; Gierd, B.; Raymond, N.; Mercier, O.; Mussot, S.; Cohen-Kaminsky, S.; et al. Pulmonary lymphoid neogenesis in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2012, 185, 311-321.
- 12- Soon, Elaine, Alan M. Holmes, Carmen M. Treacy, Natalie J. Doughty, Laura Southgate, Rajiv D. Machado, Richard C. Trembath, et al. 2010. Elevated Levels of Inflammatory Cytokines Predict Survival in Idiopathic and Familial Pulmonary Arterial Hypertension. Circulation 122 (9): 920-27.
- 13- Yu, Ying, Michele Sweeney, Shen Zhang, Oleksandr Platoshyn, Judd Landsberg, Abraham Rothman, et Jason X.-J. Yuan. 2003. PDGF stimulates pulmonary vascular smooth muscle cell proliferation by upregulating TRPC6 expression. American Journal of Physiology-Cell Physiology 284 (2): C316-30.
- 14- Ired B, Montani D, Eyries M, et al. Absence of influence of gender, BMPR2 mutation type on clinical phenotypes of pulmonary arterial hypertension. Respir Res 2010 ; 11 : 73.
- 15- Arends, S.J.; Damoiseaux, J.G.M.C.; Duijvestijn, A.M.; Debrus-Palmans, L.; Vroomen, M.; Boomsma, K.A.; Brunner-La Rocca, H.-P.; Reutelingsperger, C.P.M.; Cohen Tervaert, J.W.; and van Paassen, P. (2013). Immunoglobulin G anti-endothelial cell antibodies: inducers of endothelial cell apoptosis in pulmonary arterial hypertension? Clin. Exp. Immunol. 174, 433-440.
- 16- Li, C., Liu, P., Song, R., Zhang, Y., Lei, S., and Wu, S. Immune cells and autoantibodies in pulmonary arterial hypertension. Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai); 2017. 49, 1047-1057.
- 17- Sobanski V, Giovannelli J, Lynch B.M, et al., Characteristics and survival of anti-U1 RNP antibody-positive patients with connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension, Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ) 68 (2). 2016, 484-493.
- 18- Zhijie Han a,1, Xiujuan Li b,1, Xiuli Cui b, Hongjuan Yuan b, Haiping Wang. 2022. The roles of immune system and autoimmunity in pulmonary arterial hypertension: A review. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics. 72 (2022) 102094.
- 19- Colvin KL, Cripe PJ, Ivy DD, Stenmark KR, Yeager ME. Bronchus-associated lymphoid tissue in pulmonary hypertension produces pathologic autoantibodies. Am J Respir Crit Care Med. (2013) 188:1126-36. doi: 10.1164/rccm.201302-0403OC
- 20- Maron B.A. Pulmonary arterial hypertension: Cellular and molecular changes in the lung. Glob. Cardiol. Sci. Pract. 2020;2020:e202003.
- 21- Roger et al, The Role of JAK/STAT Molecular Pathway in Vascular Remodeling Associated with Pulmonary Hypertension, 2021, International Journal of Molecular Sciences.

Dépistage et diagnostic de l'HTAP associée à la sclérodémie systémique

Screening and diagnosis for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis

N. Slimani, D. Hakem, A. Tebaibia

Médecine interne, EPH El Biar, Algérie

RÉSUMÉ

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une complication rare et redoutable la sclérodémie systémique qui survient dans ~10% des cas. Elle se définit par une élévation de la pression pulmonaire moyenne à partir de 20 mm Hg documentée par un cathétérisme cardiaque droit.

Au moment du diagnostic, la plupart des patients présentent une symptomatologie sévère, une altération fonctionnelle significative avec un pronostic le plus souvent médiocre. Par conséquent, le diagnostic précoce qui s'effectue par un dépistage systématique des patients asymptomatiques permet d'identifier de l'HTAP à un stade précoce. Le dépistage annuel peut inclure une échographie cardiaque qui peut montrer une élévation de la vitesse de la fuite tricuspide et/ou une dilatation des cavités droites). D'autres moyens de dépistage sont proposés comme l'algorithme DETECT ou l'utilisation d'une combinaison des épreuves fonctionnelles respiratoires (ratio de capacité vitale forcée/capacité de transfert du monoxyde de carbone) et une élévation du NT-pro-BNP.

Les patients symptomatiques qui présentent une élévation de la vitesse de la fuite tricuspide et/ou une dilatation des cavités droites et ceux dont le screening est positif au DETECT ou à d'autres algorithmes du dépistage doivent bénéficier d'un cathétérisme cardiaque droit. L'échocardiographie d'effort, la capillaroscopie périunguëale et les biomarqueurs moléculaires sont des options potentielles prometteuses mais pas encore prouvées. D'autres études de dépistage devraient proposer un cathétérisme droit systématique pour définir les véritables valeurs prédictives de l'hypertension pulmonaire.

Mots clés : Sclérodémie systémique, Hypertension artérielle pulmonaire, Hypertension artérielle pulmonaire, Dépistage

ABSTRACT

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare and dreaded complication of systemic sclerosis (SSc) that occurs in ~10% of patients. It is defined by an elevation of mean pulmonary arterial pressure above 20 mmHg documented during a right-heart catheterization. Most individuals present with severe symptoms, significant functional impairment and severe haemodynamics at diagnosis, and survival after PAH diagnosis is poor. Therefore, early diagnosis through systematic screening of asymptomatic patients has the potential to identify PAH at an early stage. Annual screening may include echocardiography, but this can miss some patients due to suboptimal visualisation or insufficient tricuspid regurgitation. Other options for screening include the DETECT algorithm or the use of a combination of pulmonary function testing (forced vital capacity/diffusing capacity of the lung for carbon monoxide ratio) and N-terminal-pro-brain natriuretic peptide levels.

Symptomatic patients, those with an elevated tricuspid regurgitation velocity on echocardiogram with or without secondary echocardiographic features of PAH, and those who screen positive on the DETECT or other pulmonary function test algorithms should undergo right heart catheterisation. Exercise echocardiography or cardiopulmonary exercise testing, nailfold capillaroscopy and molecular biomarkers are promising but, as yet, unproven potential options. Future screening studies should employ systematic catheterisation to define the true predictive values for PAH.

Keywords: Systemic sclerosis, Pulmonary hypertension, Pulmonary arterial hypertension, Screening

I. INTRODUCTION

La sclérodémie systémique (ScS) est une maladie multisystémique auto-immune rare, hétérogène, d'étiologie inconnue. Sa physiopathologie associe des phénomènes de remodelage vasculaire, un processus fibrosant et des phénomènes auto-immuns biologiques [1]. L'hypertension artérielle pulmonaire

(HTAP) est l'une des complications les plus fréquentes et les plus sévères de cette affection [2].

Elle se caractérise par une prolifération anormale, une vasoconstriction et une thrombose du système vasculaire pulmonaire, conduisant à une résistance vasculaire pulmonaire élevée, entraînant une insuffisance cardiaque droite et la mort.

La définition en est hémodynamique, basée sur les résultats du cathétérisme cardiaque droit [2]. La maladie peut également se compliquer d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez 10-15% des patients [4] ou d'une crise rénale sclérodermique (CRS) dans 3-15% des cas [3,4].

II. EPIDÉMIOLOGIE

Selon les études et les populations, la prévalence de l'HTAP – ScS est estimée entre 10 et 15 % [5].

Son incidence dans la cohorte française multicentrique ItinAIR, sur une période de 3ans, est estimée 0,61 cas pour 100 patient-années [6]. Dans le registre français des HTAP, plus de 15 % des hypertension pulmonaires sont associées aux connectivites et principalement à la ScS [7]. Alors que dans un travail Algérien de N.Méthia effectué en 2016, la prévalence de l'HTAP est évaluée à 6% dans une cohorte de 202 patients sclérodermiques [8].

Malgré des progrès thérapeutiques importants, la médiane de survie de l'HTAP-ScS se situe toujours à 3 ans et c'est l'une des causes les plus fréquentes de mortalité et de morbidité au cours de la ScS. Cette fréquence et cette sévérité font que le dépistage et la prise en charge thérapeutique de l'HTAP sont devenus un des enjeux majeurs de la stratégie thérapeutique dans cette pathologie complexe.

III. MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Les mécanismes physiopathologiques dans l'HTAP de la ScS sont comparables à ceux de l'HTAP idiopathique (HTAPi). Au plan histopathologique, elle est caractérisée par une atteinte des petites artères pulmonaires avec un remodelage vasculaire rarement des lésions plexiformes (Figure 1) observées parfois une atteinte veineuse pulmonaire réalisant un tableau de MVO [9]. En plus d'un déséquilibre entre l'augmentation de médiateurs vasoconstricteurs (l'endothéline 1) et la diminution d'agents vasodilatateurs (oxyde nitrique [NO], les prostacyclines) des désordres auto-immuns pourraient participer à l'atteinte de la circulation pulmonaire [10,11].

IV. PRÉSENTATION CLINIQUE DES HTP ASSOCIÉES À LA SCS : MÉCANISMES INTRIKUÉS

Les mécanismes de l'HTP peuvent être multiples et parfois intriqués (figure 2) à l'origine d'une présentation clinique complexe nécessitant des implications diagnostiques et thérapeutiques multidisciplinaires [10].

Les mécanismes peuvent concourir à l'émergence d'une HTP chez un même patient sclérodermique sont :

- du groupe 1 (HTAP liée à l'atteinte artérielle pulmonaire comme l'atteinte porto pulmonaire, une composante veineuse occlusive)
- du groupe 2 (par dysfonction diastolique du ventricule gauche cardiomyopathie spécifique),
- du groupe 3 (en cas de fibrose pulmonaire)
- et/ou du groupe 4 (maladie thromboembolique chronique plus fréquente en présence d'anticorps anti-phospholipides).

Confirmer l'existence de mécanismes intriqués peut parfois s'avérer difficile, notamment dans certaines situations

FIGURE 1 | Physiopathologie de l'HTAP (ESC/ERS Guidelines 2022 | M. Humbert et al.

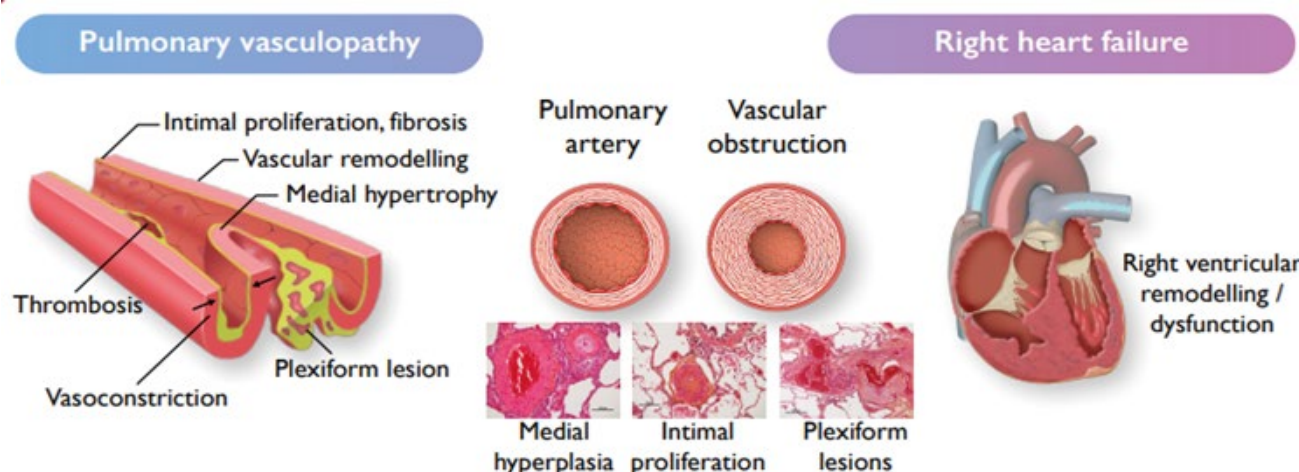
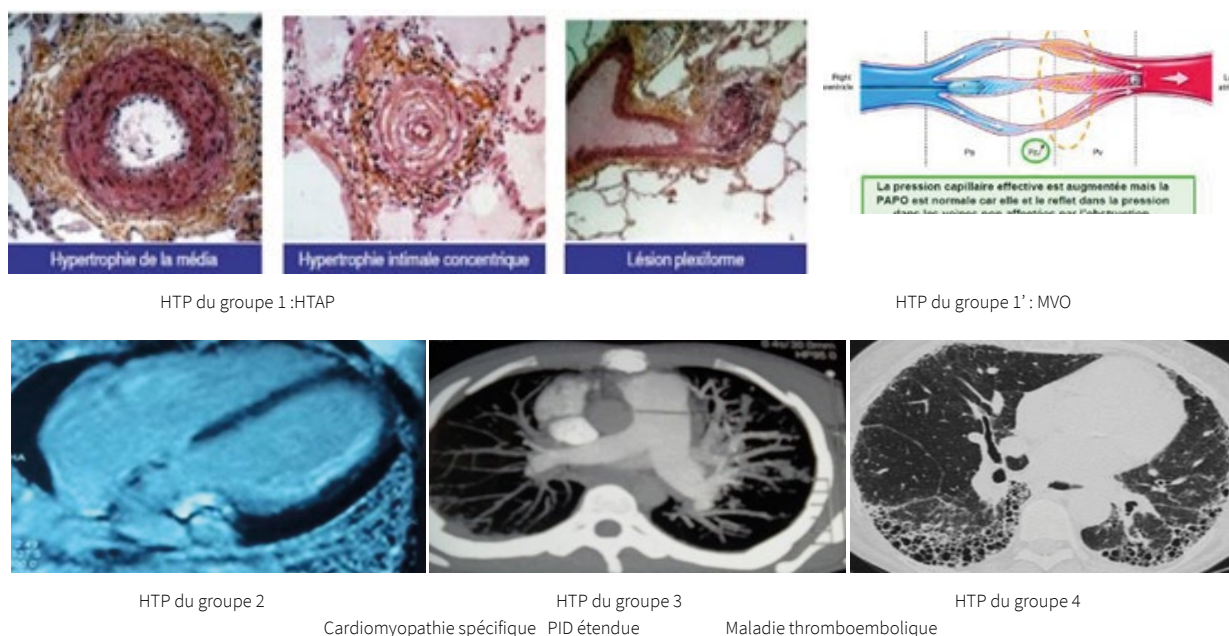


FIGURE 2 | Mécanismes intriqués de l'HTP au cours de la ScS



V. CATHÉTÉRISME CARDIAQUE DROIT : LE GOLD STANDARD POUR LE DIAGNOSTIC

Le diagnostic positif d'HTP nécessite la réalisation d'une mesure invasive des pressions pulmonaires au cours du cathétérisme cardiaque droit qui reste le gold standard pour le diagnostic de l'hypertension pulmonaire, [12,13]. Selon les dernières guidelines des deux sociétés européennes de cardiologie et des maladies respiratoires ESC/ERS 2022, on désigne sous le terme d'HTP toute situation marquée par une élévation de la PAPm ≥ 20 mm Hg au repos. Lorsque des résistances vasculaires pulmonaires supérieures à 2 unités Wood et la pression capillaire pulmonaire (PAPO) est inférieure à 15 mm Hg on parle d'HTP précapillaire.

VI. MODALITÉS DU SCREENING :

1- Pourquoi le dépistage systématique de l'HTAP au cours de la ScS est nécessaire ?

- Au plan clinique, la dyspnée d'effort représente le maître symptôme mais reste non spécifique attribuée souvent à de nombreuses causes de la ScS comme les états anémiques, le reflux gastro-œsophagien, les dysfonctions systolo-diastoliques du cœur gauche ou une pathologie pulmonaire évolutive qui doivent être exclues avant de retenir l'origine vasculaire pulmonaire.
- Le dépistage précoce permet d'établir un diagnostic précoce et d'améliorer

le pronostic puisque la cellule endothéliale est au cœur du risque de l'HTAP de la ScS, comme il a été prouvé que le dysfonctionnement de l'endothélium s'aggrave à mesure que l'hypertension pulmonaire progresse.

- En plus de l'HTAP, le sexe masculin, la survenue plus tardive de la maladie, le sous-type diffus et la crise rénale constituent des facteurs prédictifs de mortalité précoce [14].

- Parmi les causes de décès qui ont été étudiées dans la cohorte EUSTAR 35 % étaient la conséquence de la fibrose pulmonaire, 26 % étaient attribuables à l'HTAP (Figure 3).

2- Qui doit être dépister

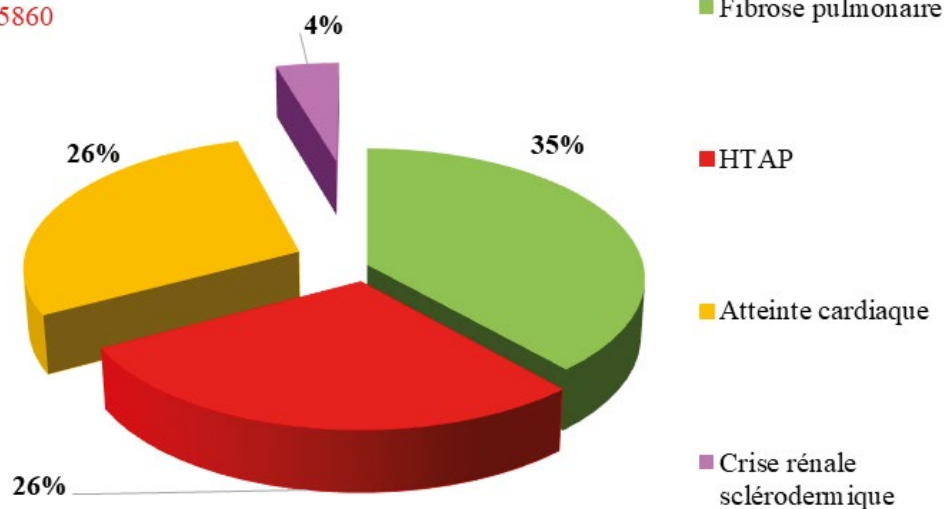
La survenue d'une HTAP est classiquement décrite comme une complication tardive des formes cutanées limitées de ScS, les données les plus récentes semblent remettre en cause ce dogme en montrant que l'HTAP peut survenir précocement chez des patients complètement asymptomatiques ou compliquer l'évolution de la maladie autant dans les formes cutanées limitées que les formes diffuses [15].

3- Quels sont les moyens pour le dépistage ?

Les méthodes recommandées pour le dépistage des patients sclérodermiques publiées lors du 6 -ème congrès international de l'hypertension pulmonaire [16]

FIGURE 3 Causes de mortalité au cours de la ScS(cohorte EUSTAR) : Tyndall AJ et al. 2010.

Causes de décès : Cohorte EUSTAR
N=5860

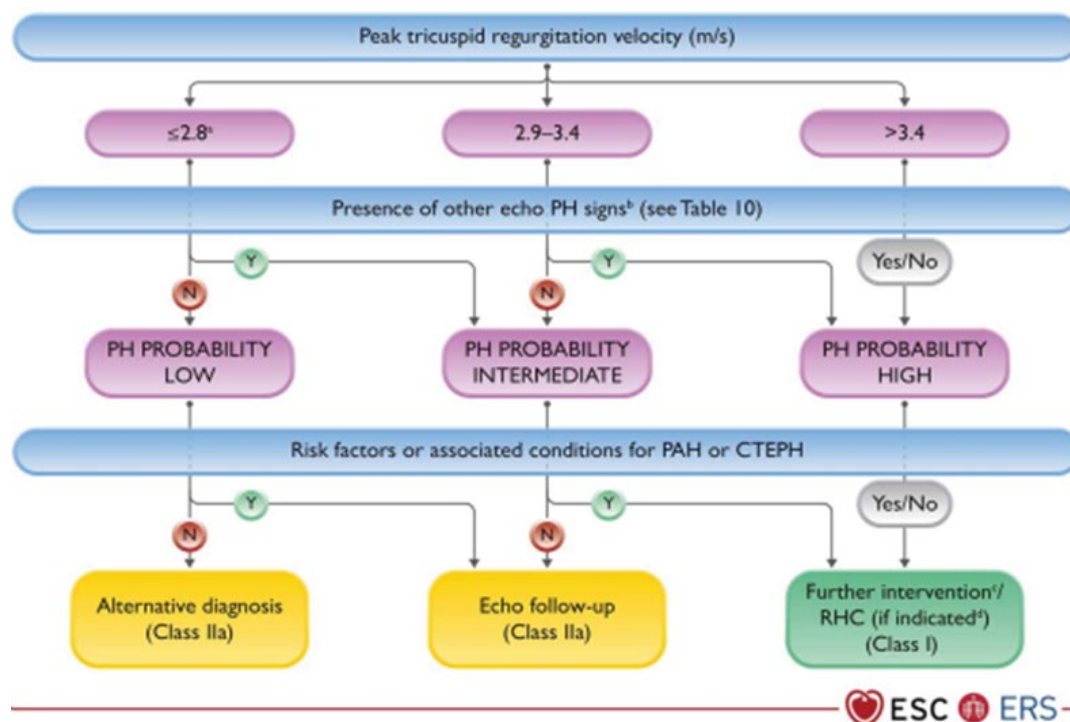


a- Echocardiographie doppler : le meilleur test dépistage

L'échocardiographie doppler reste le meilleur test de dépistage de l'HTP basée sur la mesure de la fuite tricuspide.

La pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) est calculée à partir du pic

de vitesse du flux de régurgitation tricuspide et la pression auriculaire droite estimée en utilisant l'équation modifiée de Bernoulli = $4 \times V_{\text{max}}^2 + \text{POD}$. La pression auriculaire droite est calculée à partir du diamètre et la compliance de la veine cave inférieure (VCI).

ENCADRÉ 1 Tableau d'orientation vers la réalisation ou non d'un cathétérisme cardiaque droit Humbert M et al. 2022 ESC/ERS. EurHeart J 2022

Si on applique cet algorithme d'orientation à la décision de la réalisation d'un cathétérisme droit en fonction de la fuite tricuspide on se base sur un seuil retenu donc à partir d'une vitesse de 2.8 m/s et en présence d'autres signes échocardiographiques (Encadré 2) le patient sclérodermique est suspect d'hypertension pulmonaire et doit bénéficier d'un cathétérisme droit. Les principaux signes écho cardiographiques à rechercher faisant craindre une HTP sont :

- Surface de l'OD > 18 cm²
- Temps d'accélération pulmonaire < 105 m/s.
- Rapport TAPSE / PAPs < 0.55 mm / mmHg.

b- Épreuves fonctionnelles respiratoires /DLCo

Des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) complètes doivent être effec-

tuées. La diminution progressive de la DLCo au cours du suivi EFR, en dehors d'une pathologie pulmonaire serait prédictive de l'apparition d'une HTP. [17,18] Une diminution de la DLCo plus importante que celle de la CVF (rapport CVF [%]/DLCo [%] > 1,6) plaide en faveur d'une HTP associée. En d'autres termes ; il est recommandé de suivre annuellement par la DLCo chez les patients sclérodermiques. Dans le contexte d'une HTAP, une baisse de la capacité de diffusion pulmonaire du CO (DLCO), sans modification des volumes pulmonaires est constatée [17,18]

La mise en évidence d'un trouble ventilatoire obstructif ou restrictif doit faire considérer la possibilité d'une maladie respiratoire associée. Dans cette circonstance, il peut être difficile de déterminer si la baisse de la DLCo est expliquée par la seule pathologie pulmonaire ou s'il faut suspecter l'association à une HTP.

c- Biomarqueurs (BNP et NT-pro-BNP)

L'élévation des peptides natriurétiques (BNP et Nt-pro-BNP) est fréquente en cas d'HTP et reflète une dysfonction cardiaque sous-jacente.

Le peptide natriurétique de type B (BNP) et son fragment amino-terminal le NT-proBNP, sont dérivés d'un seul polypeptide synthétisé dans le myocarde ventriculaire en réponse à une augmentation des pressions de remplissage et de la tension murale (wall stress).

Ces des biomarqueurs qui ont été les plus largement évalués dans la ScS. Ils ne sont pas spécifiques de l'HTAP, pouvant augmenter en cas de cardiopathie gauche ou d'insuffisance rénale associée [19]

4- Quels algorithmes de dépistage ?

Plusieurs approches de dépistage ont été proposées :

a- Algorithme DETECT

L'algorithme DETECT a été élaboré en 2013 en vue d'un dépistage plus précoce de l'HTAP associée à la ScS, tout en limitant le nombre d'échographies réalisées [20].

L'application du nouvel algorithme DETECT se fait selon un nomogramme, en deux étapes [21] qui prend en compte d'une façon simultanée et combinée signes cliniques, des anomalies biologiques, électrocardiographiques et échographiques (Figure 5). Mais il semble avoir une sensibilité satisfaisante avec une spécificité imparfaite par la préconisation de réalisation d'un trop grand nombre de cathétérismes cardiaques droits.

b- Algorithme de l'Australian Scleroderma Interest Groupe (ASIG)

Les australiens ont publié en 2012 des recommandations de dépistage [22,23] S'appuyant essentiellement sur les épreuves fonctionnelles respiratoires (rapport CVF/DLCo) et le Nt-pro BNP.

L'objectif de cet algorithme est de simplifier le dépistage, tout en s'affranchissant de l'utilisation de l'échocardiographie doppler qui peut parfois donner des faux négatifs (absence d'IT malgré une HTAP). Ainsi dans cet algorithme, si un patient a un NT-pro-BNP supérieur à 209,8 pg/mL et/ou une DLCo < 70,3 % associée à un rapport CVF/DLCo > 1,82, alors il faut réaliser chez ce patient une ETT et envisager un cathétérisme cardiaque droit.

c- Algorithme de dépistage selon les recommandations 2018

Les recommandations spécifiques pour le dépistage dans le 6e Symposium

Mondial de l'hypertension pulmonaire [16] sont incluent DETECT, l'ESC/ERS 2015 [13]

En cas de suspicion d'HTP, ces examens permettront de motiver la réalisation du cathétérisme droit. Si l'évaluation hémodynamique confirme l'élévation des pressions pulmonaires, ils pourront également orienter le diagnostic étiologique et servir au bilan pronostique.

Les algorithmes DETECT et ASIG intègrent l'échocardiographie doppler après l'étape de dépistage initial, mais les critères échocardiographiques ne sont pas essentiels chez les patients à haut risque afin de procéder directement au cathétérisme cardiaque droit.

d- Dépistage HTAP : Recommandations 2022 ESC/ ERS

- Un suivi annuel pour l'évaluation du risque d'HTP est recommandé chez tout patient sclérodermique

- L'algorithme DETECT est recommandé en cas de ScS plus de 3 ans DLCo < 60%,

CVF ≥ 40%

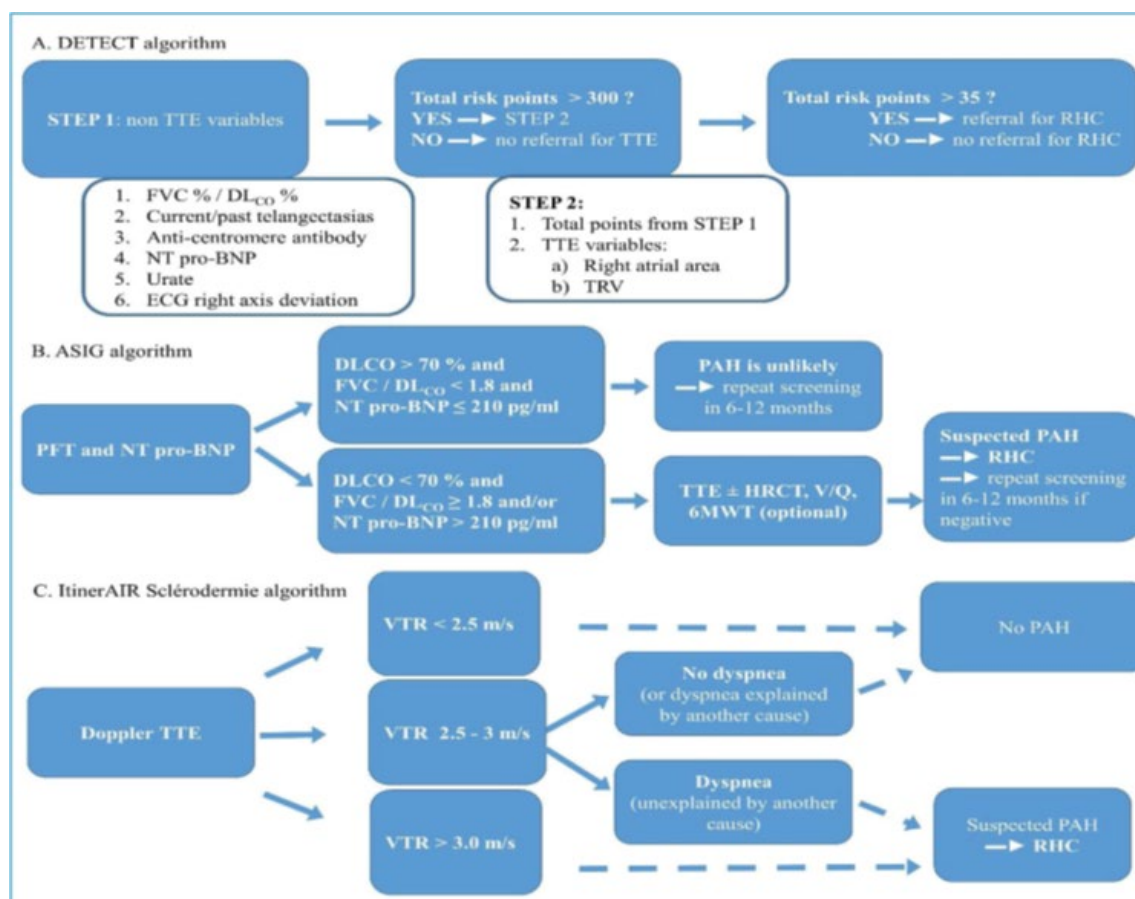
- Une évaluation du Nt ProBNP et des épreuves fonctionnelles respiratoires sont des tests complémentaires utiles en complément de l'échocardiographie doppler pour le Dépistage HTAP-ScS

- L'écho cardiographie d'effort, les EFR d'effort et l'IRM cardiaque aident à la décision d'effectuer le cathétérisme droit chez les patients sclérodermiques symptomatiques (Ces examens ne sont pas disponibles dans tous les centres)

VII. CONCLUSION

La survenue d'une HTP chez un patient suivi pour une ScS est une complication redoutable. Le dépistage de l'HTAP n'a pas trouvé son algorithme combinant une bonne sensibilité avec une bonne spécificité et un nombre raisonnable de patients à adresser en cathétérisme cardiaque droit. Cependant l'approche proposée reste probablement la bonne : il faut avoir une discussion multidisciplinaire, se basant sur l'impression clinique, sur les EFR, sur le NT pro-BNP, sur les données de l'échographie cardiaque pour limiter le nombre de patients devant bénéficier d'un cathétérisme cardiaque droit et de ce fait augmenter la spécificité. Les nouveaux protocoles diagnostiques et thérapeutiques devraient permettre d'améliorer le pronostic de l'HTP, qui reste encore trop sévère.

FIGURE 5 Résumé des trois approches de dépistage HTAP-ScS



RÉFÉRENCES

- [1] Lescoat A, Coiffier G, Rouil A, et al. Vascular evaluation of the hand by Power Doppler Ultrasonography provides new pre-dictive markers of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis. *ArthritisCareRes* 2017 ; 69 : 543–51
- [2] Le Pavec J, Launay D, Mathai SC, et al. Scleroderma lung disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011; 40:104–16.
- [3] Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, Rosenberg D, Moynadeh P, Coghlan JG, et al. Prediction of Pulmonary Complications and Long-Term Survival in Systemic Sclerosis: Pulmonary Complications and Survival in SSC. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(6):1625–35.
- [4] Woodworth TG, Suliman YA, Li W, Furst DE, Clements P. Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(11):678–91.
- [5] Hao Y, Thakkar V, Stevens W, Morrisroe K, Prior D, Rabusa C, et al. Une comparaison de la précision prédictive de trois modèles de dépistage de l'hypertension artérielle pulmonaire dans la sclérose systémique. *ArthritisResTher*. 2015 ; 17 : 7–18. doi: 10.1186/s13075-015-0517-5.
- [6] Hachulla E, De Groote P, Gressin V, et al. The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis Rheum* 2009; 60:1831–9.
- [7] Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1023–30.
- [8] N. Methia, S. Latreche, J. J. Monsuez, S. Benkhedda et al. *Am J Med, Sci* 2016 ;352(4), 343–347.
- [9] Dorfmueller P, Humbert M, Perros F, et al. Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Hum Pathol* 2007; 38:893–902, <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2006.11.022>
- [10] Sobanski V, Launay D, Hachulla E, et al. Current approaches to the treatment of systemic-sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension (SSc-PAH). *CurrRheumatol Rep* 2016; 18:10–4.
- [11] Sanges S, Guerrier T, Launay D, et al. Role of B cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Rev Med Interne* 2017; 38:113–24
- [12] Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62: D42–50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.032>
- [13] Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *EurRespir J* 2015 ;46 :903–75.
- [14] Hao Y, Hudson M, Baron M, Carreira P, Stevens W, Rabusa C, et al. Early mortality in a multinational systemic sclerosis inception cohort. *ArthritisRheumatol*. 2017;69 (5):1067–77.
- [15] Chung L, Domsic RT, Lingala B, et al. Survival and predictors of mortality in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: outcomes from the pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in scleroderma registry. *Arthritis Care Res* 2014 ;66 : 489–495.
- [16] Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *EurRespir J* 2019 ;53 : 1801913.
- [17] Steen VD, Graham G, Conte C, et al. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 765–770.
- [18] Steen V, Medsger TA. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 516–522.
- [19] Chighizola C, Meroni PL, Schreiber BE, et al. Role of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in detecting clinically significant cardiac involvement in systemic sclerosis patients. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: Suppl. 71, S81–S85.
- [20] DETECT–DETECTion of PAH in SSC. <http://www.detect-pah.com>
- [21] Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT Study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:1340–9.
- [22] Thakkar V, Stevens WM, Prior D, et al. N-terminal-brain natriuretic peptide in a novel screening algorithm for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a case-control study. *Arthritis ResTher* 2012;14: R143.
- [23] Thakkar V, Stevens W, Prior D, et al. The inclusion of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a sensitive screening strategy for systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *ArthritisResTher* 2013; 15: R193

La Colite Aigue Grave : Du diagnostic à la prise en charge

Severe acute colitis: From diagnosis to management

H. Messaoudi, S. Chemali, M. Benamer

Médecine interne .EPH Rouïba, Faculté de médecine d'Alger. Université Alger 1

RÉSUMÉ

La Colite aigue grave est une complication classique des MICI coliques, en particulier RCH et parfois la maladie de CROHN. Elle reste un défi à tous les stades de sa prise en charge. Une fois le diagnostic de colite aiguë posé, l'évaluation de la gravité utilise des critères clinico-biologiques inspirés par Truelove et Witts et des critères morphologiques et surtout endoscopiques. Les formes compliquées (perforation, hémorragie massive et mégacolon toxique) sont des indications chirurgicales. Toutefois il convient de rechercher une étiologie infectieuse essentiellement, qui peut répondre à un traitement spécifique. Le traitement médical de première intention repose sur la corticothérapie intra veineuse, qui est rapidement relayée par voie orale en cas de bonne réponse. Il se pose dans certains cas, le choix d'un traitement de seconde ligne utilisant la ciclosporine et nécessitant des précautions et une surveillance spécifiques. Un nouvel échec est alors une indication formelle de la chirurgie. Le geste à proposer est alors une colectomie subtotale avec iléostomie terminale et sigmoïdostomie.

Mots clés : Colite aiguë grave, MICI, Corticoïdes, ciclosporine, coléctasie

ABSTRACT

Severe acute colitis is a classic complication of colic IBD, in particular UC and sometimes Crohn's disease. It remains a challenge at all stages of its care. Once the diagnosis of acute colitis has been made, the evaluation of the severity uses clinical-biological criteria inspired by Truelove and Witts and morphological and especially endoscopic criteria. Complicated forms (perforation, massive hemorrhage and toxic megacolon) are indications for surgery. However, it is advisable to seek an essentially infectious etiology, which can respond to a specific treatment. The first-line medical treatment is based on intravenous corticosteroid therapy, which is quickly relayed orally in the event of a good response. In some cases, the choice of a second-line treatment using ciclosporin and requiring specific precautions and monitoring arises. A new failure is then a formal indication for surgery. The gesture to be proposed is then a subtotal colectomy with terminal ileostomy and sigmoidostomy.

Keywords: Severe acute colitis, IBD, Corticosteroids, ciclosporin, colectasis

INTRODUCTION

La colite aiguë grave est une complication des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) localisées au côlon, surtout la rectocolite hémorragique (RCH), et à un degré moindre la maladie de Crohn colique. Il s'agit d'une complication grave avec mise en jeu du pronostic vital et qui peut survenir à n'importe quel moment de l'évolution. C'est une urgence médico-chirurgicale nécessitant une hospitalisation et un monitoring conjoint médical et chirurgical. La décision de colectomie doit être évoquée à tout moment de la prise en charge. En 1952, la mortalité des poussées sévères de RCH était voisine de 34%^[1,2]. Actuellement, grâce aux avancées diagnostiques et thérapeutiques la mortalité des Colites aiguës graves varie de 1 à 3%^[3-4]. Ainsi, un diagnostic simple et rapide doit être réalisé afin de permettre une prise en charge adaptée. Ce diagnostic est avant tout clinique et doit être étayé par des critères de gravité biologiques, morphologiques et endoscopiques. Les évaluations initiales et pluriquotidiennes entre équipes médicales et chirurgicales sont indispensables pour optimiser et guider la stratégie thérapeutique. Cette revue a pour but de faire une mise au point sur la colite aiguë grave, de son diagnostic à sa prise en charge thérapeutique.

Définition d'une Colite aigue grave : Les colites aiguës graves sont définies par des critères clinico biologiques et n'incluent donc ni l'imagerie, ni l'endoscopie (Tableau1).

Scores clinico-biologiques d'une colite aigue grave : Des scores rapides et simples, uniquement validés pour la RCH, ont été établis pour définir la sévérité d'une poussée de colite aiguë. Les critères de Truelove et Witts, établis en 1955 par l'équipe d'Oxford^[1], sont toujours d'actualité. Ils sont recueillis dès l'admission du patient et prennent en compte l'intensité des symptômes

digestifs (nombre de selles sanglantes/24 h), le retentissement général (hyperthermie, tachycardie) et le retentissement biologique (anémie, syndrome inflammatoire). Ils ont été modifiés en 1974 pour inclure l'hypoalbuminémie^[2,5]. Une poussée sévère définie selon les critères de Truelove et Witts (Tableau I), associe une diarrhée aiguë sanglante faite de 6 évacuations/24 h minimum avec au moins un des critères suivants : $T^{\circ} \geq 37.5^{\circ}\text{C}$, fréquence cardiaque $\geq 90/\text{min}$, hémoglobine $\leq 10.0 \text{ g/dl}$, vitesse de sédimentation à la première heure $\geq 30 \text{ mm}$ (aujourd'hui remplacée par une CRP $> 30 \text{ mg/dl}$), et albuminémie $\leq 35 \text{ g/l}$. Un autre score a été établi plus récemment: le score de Lichtiger (Tableau 2)^[6,7]. Il a pour avantage d'être exclusivement clinique et de pouvoir être reproduit quotidiennement au lit du malade. Le suivi d'un patient avec crise aigue grave et l'efficacité des traitements entrepris peuvent alors être appréciés par les variations quotidiennes du score de Lichtiger, rendant ce score très utilisé en pratique clinique et dans les essais thérapeutiques. Une colite aigue grave est définie par un score de Lichtiger supérieur ou égal à 10. Quant à la réponse au traitement médical, elle est déterminée par l'association de 3 critères :

- Un score de Lichtiger inférieur à 10
- Pendant 2 jours consécutifs
- Avec une baisse d'au moins 3 points par rapport au score initial

TABEAU 1 Critères de Truelove et Witts modifiés

1 critère majeur	
Nombre d'évacuations sanglantes/24h	≥ 6
ET au moins 1 critère mineur	
Température ($^{\circ}\text{C}$)	≥ 37.8
Fréquence cardiaque (/min)	≥ 90
Hémoglobine (g/dl)	≥ 10.5
Vitesse de sédimentation (en mm à H1)	≥ 30
Albuminémie (g/dl)	≥ 35

TABEAU 2 Score de Lichtiger

Nombre de selles par jour (en plus du nombre habituel)	0-2	0
	3-4	1
	5-6	2
	7-9	3
	10 et plus	4
Selles nocturnes	Non	0
	Oui	1
Saignement rectal (en % du nombre de selles)	Absent	0
	< 50%	1
	50%	2
	100%	3
Incontinence fécale	Non	0
	Oui	1
Douleurs abdominales	Aucune	0
	Légères	1
	Moyennes	2
	Intenses	3
État général	Parfait	0
	Très bon	1
	Bon	2
	Moyen	3
	Mauvais	4
	Très Mauvais	5
Douleur abdominale provoquée	Aucune	0
	Légère et localisée	1
	Moyenne et diffuse	2
	Importante	3
Nécessité d'un antidiarrhéique	Non	0
	Oui	1

NB : Une crise sévère est définie par un score de Lichtiger supérieur à 10

COMPLICATIONS DES COLITES AIGUES GRAVES

Il est très urgent de connaître les complications des colites aigues graves, qui imposent la colectomie subtotal d'emblée. On doit rechercher obligatoirement les complications suivantes devant toute colite aigue hospitalisée, on citera :

- Le mégacôlon toxique^[8] ou coléctasie, qui est défini par un diamètre supérieur à 6 cm du côlon transverse sur un cliché d'abdomen sans préparation couché ou un scanner abdominal, et des signes de toxicité systémiques, favorisé par les (neuroleptiques, antispasmodiques ou opiacés), ou un lavement baryté. Dans le cas ou la décompression endoscopique même si recommandée en première intention ne doit pas retarder la chirurgie

- La perforation colique qui constitue une urgence chirurgicale nécessitant une sanction chirurgicale imminente

- Les abcès abdominaux

- L'hémorragie digestive sévère souvent localisée au niveau du colon gauche ou le recours à la chirurgie est la règle si non contrôlée par un traitement médical et endoscopique

Bilan à réaliser devant une colite aigue grave : les objectifs d'un bilan d'une colite aigue grave est d'abord d'identifier les critères de gravité de la colite et éliminer ses complications, de rechercher un facteur déclenchant, notamment une surinfection digestive et en dernier réaliser, un bilan préthérapeutique dans un but d'introduire un traitement immunosuppresseur et/ou immunomodulateur (Tableau 3)

TABEAU 3 Bilan à l'admission

1. Identifier les critères de gravité et éliminer les complications	- NFS, CRP et/ou VS, ionogramme sanguin, urée, créatinémie, albuminémie - ASP (3 incidences) +/- TDM abdomino-pelvien - Rectosigmoidoscopie (sauf contre-indication)
2. Éliminer une surinfection digestive	- Toxines C. Difficile, coprocultures - Recherche de CMV (PCR sang, biopsie) - Examen parasitologique des selles selon contexte
3. Bilan avant immunosuppresseur/immunomodulateur	- Sérologies VHB, VHC et VIH - Sérologies EBV, VZV, CMV - Quantiféron (ou Intra Dermo Reaction) et radio de thorax (pour l'influx mab) - Cholestérolémie et magnésémie (pour la ciclosporine)

Examen clinique : l'anamnèse recherchera les circonstances de découverte de la colite aigue grave ; notamment les antécédents personnels ou familiaux de MICI, voyage récent ou un contagion infectieuse, une prise médicamenteuse gastrotoxique. L'examen clinique consistera à rechercher les signes de gravité et/ou de complications à savoir l'hyperthermie, la tachycardie, l'hypotension, l'ascite et préciser l'importance du saignement digestif et son retentissement sur l'état général.

Examens biologiques : un bilan biologique de départ est à demander tel que l'hémogramme sanguin, dosage de la CRP et la vs ainsi que l'albuminémie. La recherche de clostridium difficile à l'examen coproparasitologique des selles ainsi que du cytomégalovirus par la méthode d'une réplique virale sanguine ou PCR CMV sur les biopsies coliques pouvant être à l'origine de la colite aigue. La prévalence des colites à clostridium difficile est 8 fois plus élevée que chez les autres patients est à l'origine d'une augmentation significative de la morbi-mortalité^[9]. Une coproculture à la recherche de bactéries entéropathogènes (Salmonelles, Shigelles, Klebsiella, Campylobacter jejuni), un examen parasitologique des selles et une recherche d'amibes à l'état frais en cas de voyage récent (amibiase colique) seront effectués systématiquement. L'examen anatomopathologique immunohistochimique des biopsies coliques avec recherche d'inclusions virales.

Examens morphologiques : En pratique un Abdomen sans préparation (Figure 2) avec trois incidences doit être réalisé en urgence devant toute colite aigue grave en première intention^[10], en position debout et couché pour rechercher les signes de gravité, en particulier l'existence d'une coléctasie (diamètre du côlon transverse supérieur à 6 cm), mais aussi de visualiser la présence d'ulcérations profondes (images en empreinte de pouce). Un cliché centré sur les coupes diaphragmatiques pour déceler un éventuel pneumopéritoine, mais le scanner abdomino-pelvien reste l'examen radiologique de référence et qui doit dans tout les cas être réalisé dès l'admission du malade, sauf s'il est indisponible. Il permet de diagnostiquer des abcès abdominaux, d'identifier des signes de perforation colique (présence d'une pneumatose colique) et une coléctasie (diamètre supérieur à 6 cm en tout point du côlon).

Endoscopie : c'est un élément essentiel dans la prise en charge de la colite grave nécessitant un

FIGURE 1 Coléctasie (TDM abdominale)

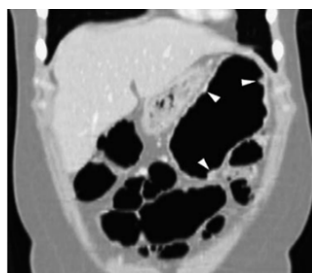


FIGURE 2 Coléctasie (ASP)

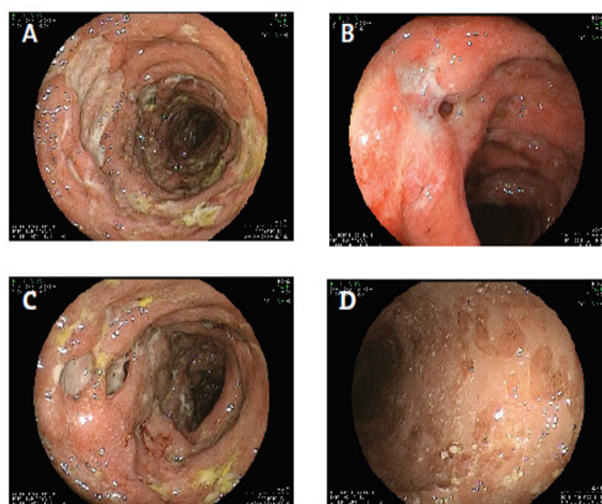


opérateur expérimenté, Elle permet de :

- Mettre en évidence les signes de gravité endoscopique (Figure 3)
- La réalisation de biopsies coliques (Diagnostic étiologique, recherche d'une surinfection)
- Les signes endoscopiques de Gravité sont :
 - Des ulcérations profondes touchant plus de 10% de la surface colique.
 - Des ulcérations en puits avec décollements des bords des ulcérations.
 - Des abrasions muqueuses et sous muqueuses étendues avec mise à nue de la musculature
 - Siègent dans Colon gauche (80% cas)

Malgré que l'endoscopie soit considérée souvent comme dangereuse dans le contexte de colite aigue grave, mais les risques de la coloscopie étaient en réalité limités dans des mains expertes.^[11] La coloscopie est contre-indiquée en cas de perforation ou de syndrome péritonéal, ces complications étant des indications à une colectomie d'emblée. La présence d'une dilatation colique doit inciter à la prudence en insufflant au minimum et en privilégiant le CO2 (si disponible) lors d'un l'examen le plus souvent limité au rectosigmoïde. La présence d'une coléctasie sera une contre-indication à un geste endoscopique. Les lésions sévères retrouvées en endoscopie (Figure 3) : ulcérations creusantes, ulcérations en puits, décollements muqueux et l'abrasion muqueuse, ont été corrélées à la présence d'ulcérations profondes atteignant la musculature lors de l'examen anatomopathologique de pièces de colectomie^[12]. Elles sont détectées dans près de 90 % des cas. Une coloscopie courte est donc le plus souvent suffisante pour chercher la présence de lésions sévères en endoscopie en cas de RCH mais une coloscopie totale prudente pour une maladie de CROHN^[12-13], la présence de lésions sévères conduisait à davantage de colectomie ou d'échec de la ciclosporine^[13,14]

FIGURE 3 Lésions endoscopiques dans les colites aigues graves



A. ulcération creusante **B.** ulcération en puits **C.** décollement muqueux **D.** abrasion muqueuse

Prise en charge thérapeutique (Figure 4)

La gestion des colites aigues graves est pluridisciplinaire, au mieux dans un centre spécialisé par des équipes expérimentées dans ce domaine et des centres référents, où les séquences thérapeutiques doivent être courtes ou les bénéfices espérés d'un traitement médical de sauvetage doivent être mis

en balance avec les risques d'une colectomie trop tardive. Dans tous les cas il faut absolument prévenir le chirurgien dès l'admission du malade et réaliser un bilan pré thérapeutique avant l'instauration de tout traitement. La stratégie thérapeutique des colites aiguës graves est bien définie soit une :

- Une colectomie subtotale d'emblée dans les formes compliquées : coléctasie, perforation colique, abcès abdominal, hémorragie digestive basse massive
- Une Corticothérapie intraveineuse dans les formes non compliquées
- Un traitement médical de deuxième ligne, en cas d'échec de la corticothérapie, et en l'absence de survenue de signes de complication, par ciclosporine ou infliximab.^[15]
- La colectomie subtotale en cas d'échec du traitement médical de deuxième ligne est une alternative à la chirurgie par un traitement médical de troisième ligne pouvant être éventuellement discutée dans les centres experts. Le retard à la colectomie est associé à une augmentation de la morbi mortalité ^[16]. La difficulté de la prise en charge de la colite aiguë grave consiste donc à mesurer l'efficacité et les risques des différents traitements médicaux sans retarder la colectomie.

CORTICOTHÉRAPIE

La corticothérapie intraveineuse en courte durée, appelé encore « régime de Truelove », est le traitement médical de référence en première ligne des colites aiguës graves^[1]. Elle est administrée à forte dose (0,8 mg/kg/J de prednisolone) durant 3 à 5 jours, associée à la prescription d'héparine de bas poids moléculaire à dose préventive et des lavements de corticoïdes.^[7, 17] En revanche la nutrition parentérale par voie centrale est formellement contre-indiquée en raison du risque infectieux élevé^[9 17]. Souvent elle permet une rémission clinique proche de 67 % au 5^{ème} jour de traitement. Un patient surtout étant en échec du traitement, l'identification précoce de facteurs prédictifs d'échec à la corticothérapie est indispensable. Au 3^{ème} jour de corticothérapie la persistance de plus de 8 selles sanglantes/24 h et d'une CRP supérieure à 45 g/l est associée à un échec de la corticothérapie et une colectomie est réalisée dans 85 % des cas^[18]. Toutefois, avant d'affirmer une corticorésistance, il faudra éliminer, une administration non optimale de la corticothérapie ou une surinfection, à clostridium difficile et à CMV en particulier. En cas de succès au troisième jour, la corticothérapie parentérale à la dose de 0,8 mg/kg/24 h est poursuivie 2 jours de plus. Au 5^{ème} jour, s'il existe une réponse significative du traitement, définie par une baisse du score de Lichtiger (score inférieur à 10 avec baisse supérieure à 3 points comparée au score initial), la corticothérapie parentérale sera relayée par une corticothérapie orale à la dose de 1 mg/kg/24 h de prednisone, sans dépasser 60 mg par jour. En cas de corticorésistance, deux options doivent être envisagées : le recours à la chirurgie ou à un traitement médical de deuxième ligne. Dans tous les cas, la réalisation d'un bilan avant la mise sous immunosuppresseurs et la recherche d'une tuberculose latente ou patente doivent être réalisés dès l'introduction de la corticothérapie.

INFLIXIMAB

Plusieurs études rétrospectives ont confirmé l'efficacité de l'infliximab dans cette indication, après un schéma d'induction de type S0 S2 S6, et un traitement d'entretien de 5 mg/kg tous les 8 semaines avec un meilleur taux de réponse.^[19, 20] Concernant la tolérance, plusieurs études ont été rapportées dans des séries rétrospectives ayant reçu de l'infliximab, plusieurs cas d'infections graves et même responsables de décès^[21]. L'association d'un traitement immunosuppresseur à l'infliximab n'est pas clairement élucidée. Dans une étude randomisée et contrôlée s'intéressant aux patients atteints de RCH modérée à sévères, l'association de thiopurines aux anti TNF permettait d'obtenir un taux significativement plus élevé de rémission clinique et de cicatrisation muqueuse endoscopique, que le traitement par anti TNF seul^[21, 22]. Par conséquent, un traitement par thiopurines semble indiqué en association à l'infliximab dans les colites aiguës graves corticorésistantes. Toutefois, en raison des risques infectieux et néoplasiques qu'elle comporte, cette association doit être évaluée au cas par cas. Une équipe irlandaise a rapporté pour la première fois les résultats d'une stratégie d'optimisation. Le taux de colectomie durant la phase d'induction de l'infliximab était significativement plus faible dans le groupe stratégie optimisée. Néanmoins à ce jour en l'absence de données solides issues de travaux prospectifs, un schéma standard d'infliximab doit être utilisé en cas de colite aiguë grave.

CICLOSPORINE

La ciclosporine est un traitement potentiel de deuxième ligne pour éviter la colectomie chez les patients ayant une colite aiguë grave résistante aux corticoïdes sur rectocolite hémorragique (RCH). L'efficacité de la ciclosporine a été évaluée dans plusieurs études contrôlées et permet d'obtenir une rémission dans 76 à 85% des cas, à une semaine de traitement^[6]. Initialement, son effica-

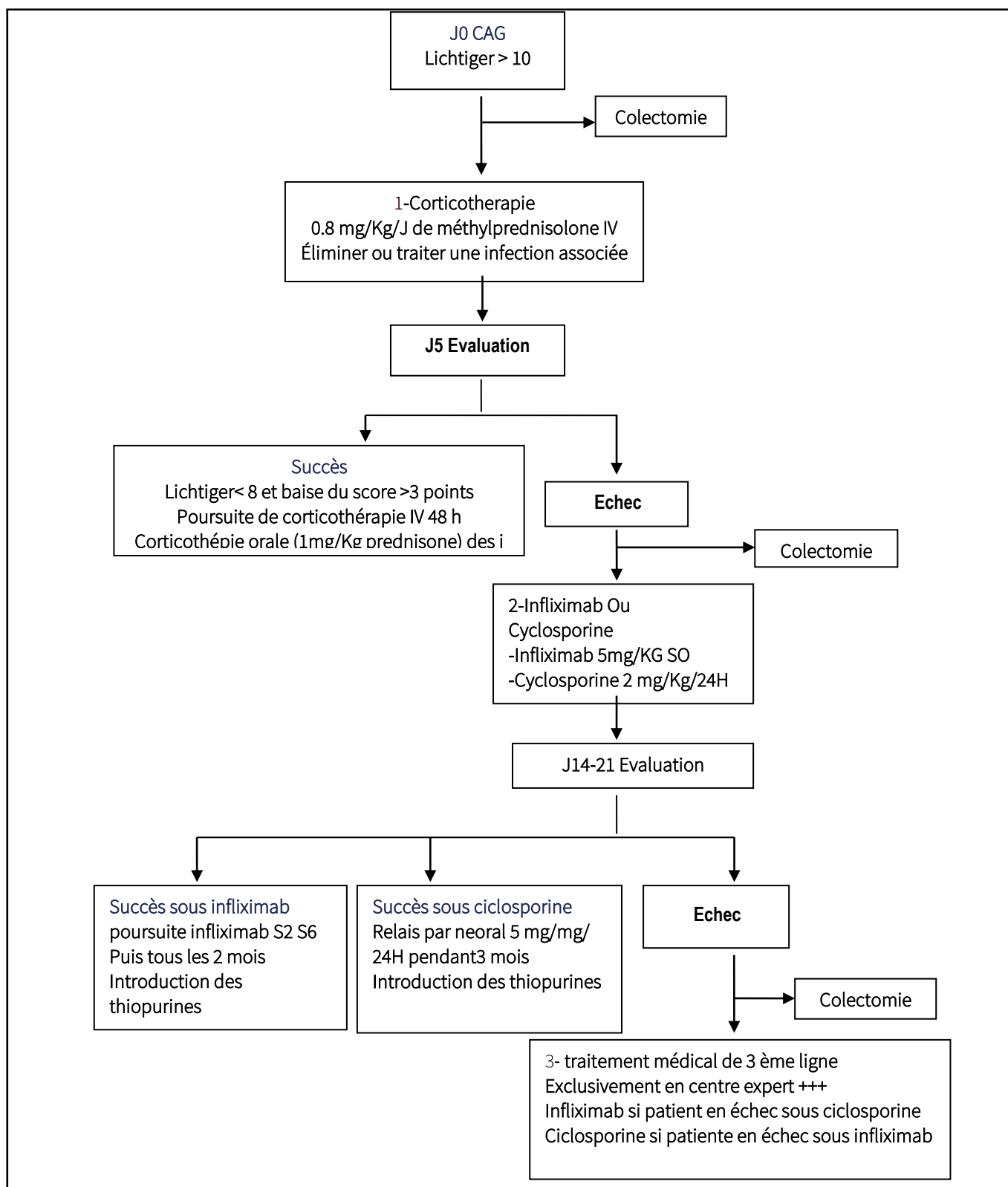
cité a été prouvée avec un schéma d'administration de 4 mg/kg/jour. Les effets secondaires étaient alors fréquents (hypertrichose, hypomagnésémie, cytolysse, paresthésies, hypertension artérielle) et pouvaient être majeurs : infections opportunistes parfois létales, insuffisance rénale, comitialité^[23]. Une étude^[24] rétrospective descriptive et analytique, étalée sur une période de 8 ans (2013 à 2021), colligeant 79 patients atteints de colite aiguë grave corticorésistante sur RCH et traités par ciclosporine. La ciclosporine était efficace dans l'immédiat chez plus que les 2/3 des malades et a pu éviter la colectomie à long terme chez la moitié des malades. Ainsi, l'utilisation de la ciclosporine à la posologie de 2 mg/kg/24 h IV est actuellement recommandée. La forme orale de ciclosporine, le Neoral, s'administre à la dose de 4 mg/kg/jour en 2 prises. L'efficacité de la ciclosporine orale serait similaire à la forme parentérale, et sa tolérance meilleure^[25]. En pratique, la ciclosporine s'administre sous forme intraveineuse dans un 1^{er} temps. Dès l'obtention d'une réponse, un relais précoce par Neoral est réalisé pour une durée totale de 3 mois. Il est important de noter que la corticothérapie orale doit être maintenue à une posologie stable et ce jusqu'à l'obtention de la réponse à la ciclosporine. Toutefois, si le taux de réponse à la ciclosporine est satisfaisant à court terme, sa durée d'utilisation est limitée par sa toxicité (rénale) et son efficacité à moyen et long terme demeure insuffisante^[26]. Ainsi, dès la survenue d'une réponse sous ciclosporine par voie intraveineuse, un traitement immunosuppresseur par thiopurines (azathioprine ou 6 mercaptopurine) doit être initié parallèlement au relais par ciclosporine orale. La ciclosporine doit donc être considérée comme un traitement d'attaque maintenu dans l'attente de l'efficacité du traitement immunosuppresseur.

CICLOSPORINE OU INFLIXIMAB

Un essai CYSIF mené par le GETAID a confirmé l'absence de différence d'efficacité entre l'infliximab et la ciclosporine en termes d'efficacité et de taux de colectomie à 3 mois dans la colite aiguë grave. Une méta analyse incluant 16 études et 1473 malades, comparant l'efficacité de la ciclosporine et l'infliximab dans les RCH corticorésistantes, a été publiée^[27]. Aucune différence significative n'était observée entre les deux traitements lors des essais randomisés pour la réponse au traitement, mais il existait une supériorité de l'infliximab pour les essais non randomisés. Une étude anglaise (Construct)⁽²⁸⁾, randomisée publiée en 2014, essai contrôlé randomisé multicentrique réalisé dans 52 centres au Royaume-Uni entre 2010 et 2014, incluant 270 malades ayant une colite aiguë grave corticorésistante, a confirmé qu'il n'existait pas de différence entre la ciclosporine et l'infliximab concernant le taux de colectomie et la tolérance des traitements. Ces résultats concordent avec l'étude du GETAID, mais aussi en termes de qualité de vie^[29]. Ils suggèrent que dans le traitement des poussées sévères corticorésistantes de RCH, l'infliximab s'avère au moins aussi efficace que la ciclosporine, mais sa facilité d'administration et son moindre taux d'effets secondaires lui confèrent un net avantage. Ainsi le traitement par ciclosporine reste indiqué chez les sujets jeunes, ayant une maladie récente et surtout naïfs d'immunosuppresseurs. Dans les autres cas de colite aiguë grave, en particulier chez les patients résistants ou intolérants aux thiopurines, un traitement par infliximab est à privilégier, au final aucune différence définitive entre l'infliximab et la ciclosporine n'a été démontrée par des essais randomisés, mais des études non randomisées suggèrent que l'infliximab est associé à une meilleure réponse au traitement et à un risque plus faible de colectomie à 12 mois. Des études prospectives comparant l'IFX à dose optimisée à la ciclosporine sont nécessaires.

TRAITEMENT MÉDICAL DE 3 ÈME LIGNE :

Ce traitement n'est pas recommandé, il est réservé pour les centres référents, car souvent le bénéfice est modeste, il augmente les risques d'une colectomie trop tardive, et au détriment d'un risque infectieux majeur. En cas d'échec après 4 à 7 jours du traitement médical de 2^{ème} ligne, la colectomie est recommandée^[31]. Néanmoins, dans les centres experts une stratégie de 3^{ème} ligne peut être envisagée chez certains patients sélectionnés. Elle consiste à administrer de l'infliximab aux patients antérieurement sous ciclosporine ou inversement. Une méta analyse a été publiée incluant 314 malades, qui a évalué l'intérêt d'un tel traitement^[31]. À court terme, une réponse et une rémission étaient observées chez 62,4 % et 38,9 % des malades respectivement. Les taux de colectomie à 3 et 12 mois, étaient de 28,3 % et 23,0 % respectivement. La plus grande série évaluant l'intérêt de ce traitement été menée par le GETAID et incluait^[32] Quarante-six patients, traités dans 16 centres spécialisés, Successivement par ciclosporine et infliximab, 49 patients ont présenté un échec de ce traitement et ont subi une colectomie. La probabilité de survie sans colectomie était respectivement de 61 % à 3 mois et de 41 % à un an. Ces résultats suggèrent qu'une 3^{ème} ligne de traitement peut être efficace en évitant une colectomie chez les deux tiers des malades présentant une poussée sévère de RCH après échec d'une 2^{ème} ligne. Un traitement médical de 3^{ème} ligne peut se discuter au cas par cas

FIGURE4 Algorithme de la prise en charge thérapeutique des colites aiguës graves

CHIRURGIE

Le traitement chirurgical des colites aiguës graves s'adresse aux formes compliquées et aux formes résistantes au traitement médical. Il consiste à réaliser une colectomie subtotal avec iléostomie et sigmoïdostomie. Le traitement chirurgical concerne environ 40% des patients atteints de colite aiguë grave. La colectomie en urgence constitue le traitement historique des colites aiguës graves, mais le timing de la colectomie est une décision difficile pour le médecin interniste ou gastroentérologue. C'est elle qui a permis initialement d'en

réduire la mortalité. La colectomie doit être discutée à chaque étape de la prise en charge et ne doit pas être envisagée comme le traitement de dernier recours, afin de ne pas retarder abusivement sa réalisation. En effet, il a été rapporté que l'augmentation de la durée d'hospitalisation avant la chirurgie induisait une augmentation de la morbi-mortalité après la colectomie [6]. La colectomie segmentaire n'a aucune indication car il y a un risque de poussée grave sur le côlon restant, par ailleurs l'intervention de Hartmann n'est pas recommandée du fait d'un risque de sepsis pelvien en postopératoire, et coloproctectomie avec

anastomose iléo-anale et confection d'un réservoir iléal dans les 2 à 3 mois protégée par une iléostomie temporaire n'est pas recommandée, car la morbidité est plus importante. Actuellement la colectomie subtotale avec iléostomie et sigmoïdostomie est l'intervention de choix^[33], car elle permet l'analyse histologique entre les 2 premiers temps opératoires et donc d'identifier les patients porteurs d'une maladie de Crohn pour lesquels une conservation du rectum est souhaitable. la morbi mortalité est moindre en postopératoire que la coloprotéctomie avec anastomose et iléostomie de décharge d'emblée, mais avec des séquelles fonctionnelles non négligeables à savoir les diarrhées avec 6-7 selles/24 h, incontinence anale, conduisant à l'iléostomie définitive dans 5 à 10 % des cas^[20-33]. cette stratégie n'est pas dénuée de complications comme la survenue d'occlusion sur bride, de sténose anastomotique, de troubles sexuels à type de dysérection, d'éjaculation rétrograde), et de pochite. En raison d'adhérence postopératoires^[34] chez la femme, il a été décrit une réduction de la fertilité dans 30 à 70 % des cas, et de ce fait une chirurgie laparoscopique pourrait réduire le taux d'infertilité après coloprotéctomie et réservoir^[35]. dans certaines situations particulières comme la jeune femme désirant une grossesse, ou une maladie de Crohn sans atteinte anopérinéale et/ou rectale sévère ou encore une RCH avec atteinte rectale peu sévère, une colectomie subtotale avec anastomose iléo rectale devra être envisagée. Compte tenu du risque de dysplasie et de transformation carcinologique, une surveillance rapprochée devra être réalisée.

CONCLUSION

La colite aiguë grave est une affection potentiellement mortelle. Le traitement médical intraveineux intensif des colites graves en a transformé le pronostic, autrefois létal. La prise en charge optimale de la colite aiguë doit être guidée par une stratification du risque à l'aide d'indices prédictifs de la réponse aux corticostéroïdes. Le début et l'évaluation en temps opportun de la réponse au traitement de sauvetage sont essentiels pour réduire la morbidité et la mortalité. Les modèles pharmacocinétiques émergents et le suivi thérapeutique des médicaments peuvent aider à la prise de décision clinique et faciliter une transition vers des traitements individualisés de la colite aiguë grave. La chirurgie est une option thérapeutique qui doit être discutée à chaque étape de la prise en charge et non un traitement à envisager en derniers recours.

RÉFÉRENCES

- 1-Truelove, S. C. & Witts, L. J. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2:1041-8.
- 2-Truelove, S. C. & Jewell, D. P. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1974; 1:1067-70.
- 3-Arts, J. et al. Long-term outcome of treatment with intravenous cyclosporin in patients with severe ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2004; 10:73-8.
- 4-Kaplan, G. G. et al. Impact of hospital volume on postoperative morbidity and mortality following a colectomy for ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2008; 134:680-7.
- 5- Chapman, R. W., Selby, W. S. & Jewell, D. P. Controlled trial of intravenous metronidazole as an adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis. *Gut* 1986; 27:1210-2.
- 6-Lichtiger, S. et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330:1841-5.

- 7-D'Haens, G. et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132:763-86.
- 8-L. Gan, S. I. & Beck, P. L. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98:2363-71.
- 9- Ananthakrishnan, A. N., McGinley, E. L. & Binion, D. G. Excess hospitalisation burden associated with *Clostridium difficile* in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2008; 57:205-10.
- 10-Carbonnel, F. [Management of severe or corticosteroid resistant ulcerative colitis]. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2007; 31:0398-403.
- 11-Carbonnel, F. et al. Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity. *Dig. Dis. Sci.* 1994; 39:1550-7.
- 12- Carbonnel, F. et al. Predictive factors of outcome of intensive intravenous treatment for attacks of ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2000; 14:273-9.
- 13-Corte, C. et al. Association between the ulcerative colitis endoscopic index of severity (UCEIS) and outcomes in acute severe ulcerative colitis. *J. Crohns Colitis* 2015; 9:376-81.
- 14- Fernandes, S. R. et al. The use of a segmental endoscopic score may improve the prediction of clinical outcomes in acute severe ulcerative colitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2016; 108:697-702.
- 15-Järnerot, G. et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128:1805-11.
- 16-Leblanc, S. et al. Successive treatment with cyclosporine and infliximab in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106:771-7.
- 17- Mantzaris, G. J. et al. A prospective randomized controlled trial of intravenous ciprofloxacin as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. *Scand. J. Gastroenterol.* 36, 971-4 (2001).
- 18- Duncley, P. & Jewell, D. Management of acute severe colitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 17, 89-103 (2003).
- 19-Jakobovits, S. L., Jewell, D. P. & Travis, S. P. L. Infliximab for the treatment of ulcerative colitis: outcomes in Oxford from 2000 to 2006. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 25, 1055-60 (2007).
- 20- Lees, C. W. et al. A retrospective analysis of the efficacy and safety of infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 26, 411-9 (2007).
- 21-Reinisch, W. et al. Recommendations for the treatment of ulcerative colitis with infliximab: a gastroenterology expert group consensus. *J. Crohns Colitis* 6, 248-58 (2012).
- 22-Williams, J. G. et al. Infliximab versus cyclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): a mixed method, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 1, 15-24 (2016).
- 23- Van Assche, G. et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 125, 1025-31 (2003).
- 24- F. Aboutarik, Y. Chait, and al. Cyclosporine dans les colites aiguës graves corticorésistantes sur rectocolite hémorragique : efficacité et facteurs prédictifs d'échec. *SNFGE.* 04/05:2023
- 25- Weber, A. et al. Treatment of ulcerative colitis refractory to steroid therapy by oral microemulsion cyclosporine (Neoral). *Inflamm. Bowel Dis.* 12, 1131-5 (2006).
- 26- Moskovitz, D. N. et al. Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 4, 760-5 (2006).
- 27- F. Aboutarik, Y. Chait, and al. Cyclosporine dans les colites aiguës graves corticorésistantes sur rectocolite hémorragique : efficacité et facteurs prédictifs d'échec. *SNFGE.* 04/05:2023
- 28- Williams, J. G. et al. Infliximab versus cyclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): a mixed method, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 1, 15-24 (2016).
- 29- Neeraj Narula and al, Systematic Review and Meta-Analysis: Infliximab or Cyclosporine as Rescue Therapy in Patients with Severe Ulcerative Colitis Refractory to Steroids. *Am J Gastroenterol.* 2016 Apr; 111(4):477-91.
- 30- Reinisch, W. et al. Recommendations for the treatment of ulcerative colitis with infliximab: a gastroenterology expert group consensus. *J. Crohns Colitis* 6, 248-58 (2012).
- 31- Catherine Dong, and al. Systematic review with meta-analysis: mortality in acute severe ulcerative colitis. *10.1111/apt.15592*, 2019.
- 32- Benjamin Pariente. Prise en charge d'une colite aiguë grave. *GETAID* 2017
- 33-Tom Holvoet, and al. Optimal Management of Acute Severe Ulcerative Colitis (ASUC): Challenges and Solutions. *Clin Exp Gastroenterol.* 2021; 14: 71-81.
- 34- Beyer-Berjot, L. et al. A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouch-anal anastomosis: a 2-center study. *Ann. Surg.* 258, 275-282 (2013).
- 35- Olsen, K. O., Joelsson, M., Laurberg, S. & Oresland, T. Fertility after ileal pouch-anal anastomosis in women with ulcerative colitis. *Br J Surg* 1999; 86:493-5.

L'homocystéine plasmatique : Un paramètre toujours d'actualité, quand et pourquoi le mesurer ?

Plasma homocysteine concentration : is it still a relevant factor ? when and why should it be assessed?

A. Biad¹, N. Lanasri², L. Makhoul¹, N. Said, M. Hamrouche¹, F. Zéraoulia¹, L. Benoua¹, N. Nibouche¹

1 SceUniv .Med Interne Hôpital Ain Taya, 2 Sce Med Hôpital Thénia, Université d'Alger.

RÉSUMÉ

Le rôle de l'Hyper homocystéinémie comme facteur de risque cardio vasculaire fait couler beaucoup d'encre depuis plusieurs décades. Le présent article rappelle brièvement le métabolisme de l'hyper homocystéinémie et les mécanismes par lesquels cette dernière pourrait intervenir dans la pathogénie des maladies cardio vasculaires, neurologiques, oculaires ou autres.

Les auteurs font un bref rappel sur les études épidémiologiques et les études interventionnelles à base de vitamine du groupe B (qui ont amélioré les taux d'homocystéinémies mais sans bénéfice sur la pathologie cardio vasculaire des patients). L'hyper homocystéinémie dans sa forme modérée n'est plus considérée, actuellement, comme un facteur de risque cardio vasculaire par contre la place de l'hyperhomocystéinémie dans les pathologies métaboliques est toujours d'actualité. Elle peut s'installer soit suite à un déficit enzymatique ou par anomalie de transport des vit du groupe B (surtout la B12) et être parfois symptomatique (thromboses, signes neurologiques) ainsi l'algorithme des explorations biochimiques métaboliques permettant une démarche diagnostique à visée étiologique est discutée.

Mots clés : Homocystéinémie, homocystinurie, Maladie cardiovasculaire, thrombose, encephalopathie

ABSTRACT

The role of hyperhomocystenemia as a cardiovascular risk has been a matter of debate of several decades. The present paper briefly describes the metabolism of homocysteine, the main genetic and acquired causes of hyperhomocystenemia and the mechanisms presumably involved into the pathogenesis of cardiovascular and thromboembolic disease. Current studies from epidemiologic and interventional studies assessing the potential role of treatment with B vitamin have a favorable impact on hyperhomocystenemia but no impact on the cardiovascular disease and know moderate hyperhomocystenemia is not considered as risk factor of cardiovascular disease. However the place of hyperhomocystenemia in the metabolic disease is always a relevant factor, it occurs as a result of enzymatic deficit or abnormalities in B vitamins transport factors. Sometimes, it manifests clinically (thrombosis, neurologic symptoms). Therefore the algorithm of biologic exploration allowing an etiologic diagnosis is discussed.

Key words : Homocysteinemia, homocystinuria, cardiovascular disease, thrombosis, encephalopathy

INTRODUCTION

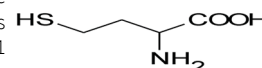
Une augmentation de concentration plasmatique de l'homocystéine (Hcy) au-delà de 15 µmol/l définit l'Hyperhomocystéinémie (HHcy), elle est retrouvée dans 5 à 12% de la population générale. Cette HHcy est considérée comme modérée (16 à 30 µmol/l), intermédiaire (31 à 100 µmol/l) et sévère (au-delà de 100 µmol/l)^(1,2,3). L'Hcy est un acide aminé soufré, synthétisé dans le cycle métabolique de la méthionine qui permet la formation de S-adenosylméthionine (SAM) qui est un donneur universel de groupe méthyle (CH₃) pour les réactions biochimiques de l'organisme^(1,2,3). L'Hcy produite est catabolisée par la voie de la reméthylation en méthionine et par celle de la trans-sulfuration en cystéine avec production simultanée de gaz de disulfure d'hydrogène (H₂S), actuellement, au centre de multiples recherches prometteuses^(1,2,3,4).

La première observation clinique associant HHcy et maladie vasculaire fut rapportée en 1969 par Mac Cully qui a constaté une forte incidence de maladies cardiovasculaires (MCV) athéromateuses et thrombotiques chez des enfants porteurs d'HHcy sévère suite à une homocystinurie congénitale (5, 6) Il a formulé, par la suite, la théorie homocystéine de l'athérosclérose d'autant plus que les facteurs de risque classiques n'expliquent que 50 à 75 % de causes de

MCV^(3,7). A la suite de cette publication principes de multiples travaux s'ensuivirent et, actuellement, un taux d'Hcy plasmatique élevé et surtout au-delà de 100 µmol/l est considéré comme un facteur de risque cardio-vasculaire (RCV) indépendant⁽⁸⁾. Cependant les résultats des études interventionnelles à base de vitamine du groupe B sont controversés du moins dans les HHcy modérées qui sont de loin les plus fréquentes^(9,10,11,12,13,14). L'HHcy serait, aussi, néfaste pour le système nerveux (Alzheimer, démence), l'œil (rétinopathie, maculopathie) et autres (os, cancer, MICI, grossesse). La relation mécaniste entre l'équilibre de l'hcy et les états pathologiques reste un domaine de recherche intense⁽⁴⁾.

L'HHcy symptomatique se manifeste, essentiellement, par des accidents thrombotiques et des signes neurologiques chroniques ou aigus. Elle fait partie des urgences métaboliques que l'on peut traiter. Une exploration biochimique métabolique soigneuse permet de conduire au diagnostic étiologique⁽³⁾. Les causes acquises sont fréquentes et n'entraînent le plus souvent qu'une hausse modérée, par contre les causes génétiques, sont plus rares mais s'accompagnent souvent d'HHcy plus sévère^(1,2,3).

1-Structure de l'homocystéine : L'Hcy est un acide aminé soufré porteur d'un groupement thiol réducteur (HS-CH₂-CH₂-CH(NH₂)-COOH) (fig:1), c'est un homologue de la cystéine, n'est pas apporté par l'alimentation et n'intervient pas dans la synthèse peptidique car non codé génétiquement, il est synthétisé par toutes les cellules de l'organisme, durant le cycle de la méthionine qui est un acide aminé essentiel apporté par certains produits alimentaires animaliers ou synthétisé au niveau cellulaire (1,2,3), Fig1



2-Biosynthèse et régulation de l'homocystéine

La synthèse de l'homocystéine se fait via la transméthylation de la méthionine qui est catalysée par des enzymes, à savoir la S-adenosylméthionine (SAM) synthétase, la méthyltransférase (MT) et la S-adenosyl-homocystéine (SAH) hydrolase en trois étapes séquentielles : formation de SAM par la réaction catalysée par la SAM synthétase de la méthionine et ATP, conversion de la SAM en SAH par réaction de transfert de méthyle catalysée par MT, et grâce à la SAH hydrolase la SAH est métabolisée en adénosine et en homocystéine^(1,2,3).

La régulation de la concentration d'Hcy est obtenue par deux voies métaboliques principales du cycle de la méthionine : celle de la reméthylation et celle de la transsulfuration.

a) La voie de la Reméthylation : Elle s'effectue grâce à deux voies enzymatiques indépendantes qui font intervenir l'enzyme l'homocystéine méthyltransférase ou méthionine synthase (MS) et l'enzyme bêtaïne-homocystéine méthyltransférase (BHMT). La MS va s'associer à son cofacteur la méthyle cobalamine (CH₃ Cbl) obtenue suite à l'activation intra cytoplasmique de cobalamine pour réaliser un transfert de groupe méthyle des folates vers l'Hcy donnant, ainsi, de la méthionine (fig:2). La BHMT est indépendante des folates et des cobalamines, elle est moins importante et siège surtout dans les cellules hépatiques et rénales. Elle utilise la bêtaïne, une triméthylglycine issue de la choline, comme donneur de méthyle et le zinc comme cofacteur pour transférer un groupe méthyle à l'homocystéine donnant ainsi de la méthionine (fig 2). Cette voie permet de maintenir une concentration en méthionine à un niveau suffisant pour assurer la synthèse de la SAM qui est un donneur de groupe méthyle en cas de déficience en folate^(1,2,3,4).

b) La voie de la transsulfuration : Elle est plus intense, car la majorité de l'Hcy formée n'est pas reméthylée mais plus tôt catabolisée en cystéine par la voie de la transsulfuration⁽²⁾. Elle est assurée par l'enzyme cystathionine-β-synthase (CBS) qui permet la condensation de l'Hcy avec la sérine pour former la cystathionine ; cette dernière est clivée et désaminée en cystéine par l'enzyme

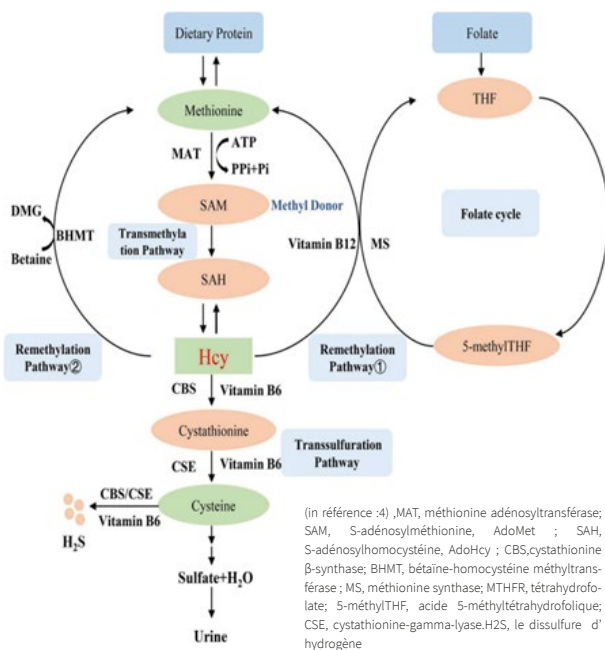
α -cétobutyrate par la Cystéine- γ -Lyase (CGL). Ces deux réactions nécessitent la présence d'un cofacteur enzymatique, le phosphate de pyridoxal (PLP) ou vitamine B6. La cystéine formée est incorporée dans le glutathion (GSH) un élément clef du système anti oxydant ou convertie en sulfate et excrétée dans l'urine (fig2).^(1,2,3,4)

Le Sulfure d'hydrogène (H₂S:1988) : Il est synthétisé dans la voie de la transsulfuration (fig.2), c'est un gaz transmetteur au même titre que le monoxyde d'azote (NO) ou le monoxyde de carbone (CO), sa concentration est inversement proportionnelle à celle de l'homocystéinémie⁽⁴⁾ il posséderait de multiples rôles de régulation dans de nombreux processus physiologiques⁽⁴⁾. Il est le centre d'intérêt de plusieurs travaux avec de multiples pistes prometteuses telles la modulation de la bioénergétique mitochondriale, en plus il posséderait des effets anti oxydants et de vasodilatation avec l'espoir de retombée thérapeutique en perspective⁽⁴⁾, les résultats de ces travaux ne seront pas développés ici.

Au total : La voie de la transsulfuration est favorisée en cas d'excès d'apport de méthionine (produits animaux) et contrairement aux autres voies métaboliques, elle est irréversible^(2,4). Dans les conditions physiologiques, l'Hcy est catabolisée dès sa formation, ainsi sa concentration intracellulaire n'augmente pas et reste dans les limites de la normale^(1,2). L'intégrité de tous les systèmes enzymatiques de même que la disponibilité des vitamines B12, B9, B6 et de magnésium sont indispensables afin de maintenir un taux d'Hcy approprié et tout déficit pourrait provoquer une HHcy qui risque d'être délétère pour l'organisme^(2,4).

III-PHYSIOPATHOLOGIE DES CONSÉQUENCES-

FIGURE 2 Métabolisme de l'homocystéine



TOXIQUESUITE À UNEHYPERHOMOCYSTÉINÉMIE ;

L'HHcy est considérée comme un facteur de risque d'athérosclérose mais la base moléculaire de cette association reste toujours insaisissable^(2,4). L'exposition à des taux élevés d'homocystéinémie surtout de façon chronique est associée à un risque plus élevé de maladies en particulier de type neurovasculaire^(2,3,4). Les mécanismes sous-jacents à cette exposition chronique à l'HHcy sont représentés globalement par plusieurs anomalies :

-L'altération de la fonction endothéliale est un événement initial clef il est secondaire à la thiolation des protéines ou homocystéinisation des protéines entraînant une modification des liaisons disulfures des protéines s'accompagnant d'une altération de la signalisation intracellulaire, créant ainsi un stress oxydatif avec dysfonction endothéliale et diminution de production de NO, dommage dans la synthèse d'ADN, défaut de transformation en cystéine responsable d'une pénurie de substrat pour la synthèse du glutathion qui est un antioxydant majeur^(2,4).

-La pénurie de méthionine et donc de groupements méthyles (par troubles

de la reméthylation) expliquant en partie l'altération des processus de démyélinisation du tissu nerveux, de certaines protéines et de l'activité pro thrombotique.⁽⁴⁾

-Des données récentes indiquent que l'inflammation au cours de l'HHcy s'accompagne d'une augmentation des niveaux de plusieurs cytokines (IL-6, TNF α) et de changement dans la méthylation de l'ADN et de l'ARN^(2,3,4).

-Le risque de pathologie thrombotique veineuse et artérielle augmente à partir d'un taux de 50 μ mol/l et devient significatif au-delà de 100 μ mol/l.^(2,3,4).

IV -L'HYPERHHCY MODÉRÉE(16 À30MMOL/L),ES ELLE UN FACTEUR DE RCV ?

En 1969 Mac CULLY postulait déjà que l'accumulation d'Homocystéinémie pouvait entraîner une athérosclérose⁽⁷⁾. Ainsi, au cours des dernières décennies, plusieurs études observationnelles, expérimentales et épidémiologiques ont montré une association étroite entre Hyperhomocystéinémie modérée et pathologie occlusive artérielle (coronaire, cérébrale ou périphérique) et veineuse et ont incité à considérer l'HHcy modérée comme un facteur causal de l'athérosclérose et en 1997 Nygard et al ont défini un score pronostique chez des patients souffrant de maladie coronaire, de même plusieurs méta-analyses ont retrouvé une relation entre HHcy et MCV^(7,10,11,12,13). Cependant les multiples études interventionnelles faites après les années 2000 (VISP, NORVIT, HOPE2) n'ont pas montré de résultats probants sur la mortalité cardiovasculaire de même les méta-analyses reprenant plusieurs essais interventionnels sous folates, vit B6 et B12, au cours desquels l'homocystéinémie a été normalisée, n'ont montré aucun bénéfice sur la survenue des accidents vasculaires. Depuis d'autres études ont confirmé que l'HHcy, quand elle est modérée, n'est pas un facteur de RCV ni de thrombose veineuse.^(14,15,16)

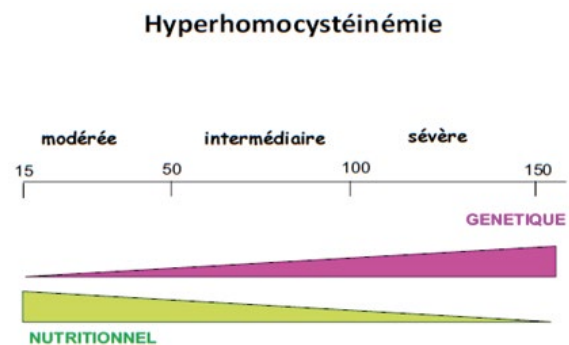
V-ETIOLOGIES DES HYPERHOMOCYSTEINEMIES:

La prévalence de l'HHcy est estimée entre 5% à 15% dans la population générale occidentale, et entre 20 et 50 % chez les sujets ayant présenté une pathologie vasculaire artérielle et entre 10 et 25% chez les sujets ayant une thrombose veineuse, elle augmenterait avec l'âge pour atteindre les 41% dans certaines ethnies chinoises^(17,18).

Plusieurs étiologies peuvent être responsables d'HHcy ; les causes génétiques et nutritionnelles sont prédominantes (fig: 3)

1-Les causes héréditaires (génétiques) :

Elles sont représentées principalement par les défauts génétiques en CBS sur la voie de la transsulfuration (80 % des cas), par le 5,10-méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR) [15 %] et par les troubles du métabolisme intra-



cellulaire de vit B12 ou cobalamines (Cbl) (5 %), ces 2 dernières anomalies entravant la voie de la reméthylation. D'autres déficits enzymatiques peuvent survenir en particulier sur la voie du métabolisme de la B12 dans sa partie extracellulaire^(21,22,23,24,25). Une étude génétique complémentaire est toujours souhaitable pour mieux typer le déficit génétique⁽²³⁾.

-Le déficit en CBS correspond à l'homocystinurie classique décrite en 1962 par Carson et Neill⁽¹⁹⁾. Le spectre est très large, allant d'une forme sévère, chez l'enfant, jusqu'à des formes asymptomatiques, à l'âge adulte. De ce fait, la prévalence est difficile à établir et varie entre 1/1 800 et 1/900 000 cas⁽⁵⁾. Il s'agit d'une pathologie autosomique récessive, et il existe en pratique deux phénotypes différents⁽¹⁹⁾. Le premier représente 50 à 75 % des cas d'homocystinurie et est lié à un déficit enzymatique complet et résistant à la vitamine B6, correspondant à un tableau clinique le plus souvent sévère et d'intensité variable caractérisée par une atteinte des yeux, du squelette, du système nerveux central et du système vasculaire, avec plaques d'athérome et occlusions artérielles à l'âge jeune⁽⁶⁾. Cette pathologie génétique est rare, mais apporte un

modèle humain in vivo des lésions associées à une intoxication chronique par l'Hcy qui a servi de modèle d'étude à Mac Cully pour élaborer sa théorie de l'homocystéine- Athérosclérose⁽⁶⁾. Le deuxième phénotype correspond aux formes sensibles à la vitamine B6 et est moins sévère compte tenu de la persistance d'une activité enzymatique résiduelle qui peut être stimulée par de fortes doses de vitamine B6. Dans cette situation, le plus souvent, c'est un accident thromboembolique du territoire artériel ou veineux qui révélera la pathologie, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte⁽¹⁹⁾.

-Les déficits de la MTHFR(Folates) : Représentent 15 % des causes génétiques. La mutation du gène 5-10-MTHFR conduit à la formation d'un variant enzymatique à activité réduite qui limite partiellement la voie de la reméthylation. Le déficit en MTHFR est une pathologie autosomique récessive (le gène MTHFR est situé en 1p36.3), dont le phénotype est également très variable, conduisant à un diagnostic pendant la période de l'enfance mais parfois à l'âge adulte. Il s'agit d'un tableau neurologique central et médullaire parfois émaillé d'accidents thrombotiques⁽²⁰⁾.

-Les déficits en Cbl seraient plus rares : (5%) Plusieurs maladies génétiques peuvent être en relation avec les différents étapes du métabolisme des Cbl, en particulier avec son absorption digestive (déficit en facteur intrinsèque, en récepteur d'absorption intestinale : (maladie d'Immerslund), son transport plasmatique (déficit en trans-cobalamine, en haptocorrine, récepteur membrane cellulaire...) et avec son métabolisme intracellulaire très complexe, en effet dans les cellules humaines, deux enzymes dépendent de la vit. B12 : la L-méthylmalonyl-CoA mutase (MT) dans la mitochondrie et la Méthionine Synthase dans le cytoplasme^(21, 22, 23). Les conséquences métaboliques directes d'une déficience en B12 sont respectivement l'accumulation d'acide méthyl malonique (AMM) et d'homocystéine (HCy). Plus d'une dizaine de gènes interviennent dans le métabolisme intracellulaire de la B12, correspondant à plusieurs maladies nommées par des lettres en fonction de leur chronologie de découverte de A à J. Les déficits en C, D, F et J, entravent la formation à la fois de méthylCbl et d'AdénosylCbl et les déficits en cobalamine G et E, entraînent surtout un déficit en méthyle Cbl.^(22, 23)

2-Les déficits Nutritionnels en Vit. du groupe B (B12 B6 et acide folique) :

On relève de multiples causes de déficit en nutriment, tels un apport insuffisant en vit B12 chez les végétariens, une malabsorption (maladie coeliaque), une utilisation excessive (grossesse, hémolyse), une déficience acquise en facteur intrinsèque (Biermer), gastrectomie, gastropastie^(3', 22, 23, 24, 25).

3- Les Autres causes d'hyperhomocystéinémie modérée :

Ils agissent de l'âge, du sexe masculin, de divers médicaments qui interfèrent avec la vit B12 (metformine, fibrates, II PP : oméprazole, ciclosporine, lévo-dopa, protoxyde d'azote), d'antagonistes de la vitamine B6 (niacine, théophylline, isoniazide, pénicillamine), d'antagonistes des folates (méthotrexate, phénytoïne, carbamazépine), de l'insuffisance rénale chronique, d' diabète de type 2, de la hypothyroïdie, du tabac, du café, de la leucémie lymphoïde aiguë, des cancers (sein, ovaire, pancréas), du lupus, du psoriasis^(3', 11, 24, 25).

VI-DOSAGE DE L'HOMOCYSTÉINE PLASMATIQUE:

Dans le plasma, l'homocystéine est liée dans 75 % des cas à des protéines telles que l'albumine (homocystéine-disulfure) et pour 25 % des cas elle est sous forme libre soit réduite (homocystéine : 1%), soit oxydée (homocystéine :

incystéine : 24%).^(1, 2, 3) La technique référentielle pour le dosage de l'homocystéine est la chromatographie liquide haute performance (HPLC), il s'agit d'une mesure de l'homocystéine plasmatique totale⁽²⁶⁾. Le dosage de l'homocystéine plasmatique est réalisé à jeun (tableau 1). Il nécessite un tubage contenant un anticoagulant, EDTA ou héparine,⁽²⁶⁾ les techniques ELISA facilitent la pratique du dosage en routine avec une grande fiabilité. Il convient de corrélérer ce résultat avec celui de la vit B12 et de l'acide folique, le dosage de la vit B6 (pyridoxine) ne se fait pas en routine^(17, 24, 26).

VII – DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE :

Elle se base sur l'histoire clinique du patient depuis sa naissance, sur celle de la fratrie et de la famille, sur les résultats des examens biologiques centrés sur le dosage de l'Hcy plasmatique et éventuellement sur l'imagerie demandée en fonction du contexte clinico-biologique^(1, 3, 22, 23, 24, 25). Cette démarche doit être méthodique et suivre un algorithme bien défini et les résultats exploités de façon rationnelle (Tableau 1 et algorithme en Fig : 4).

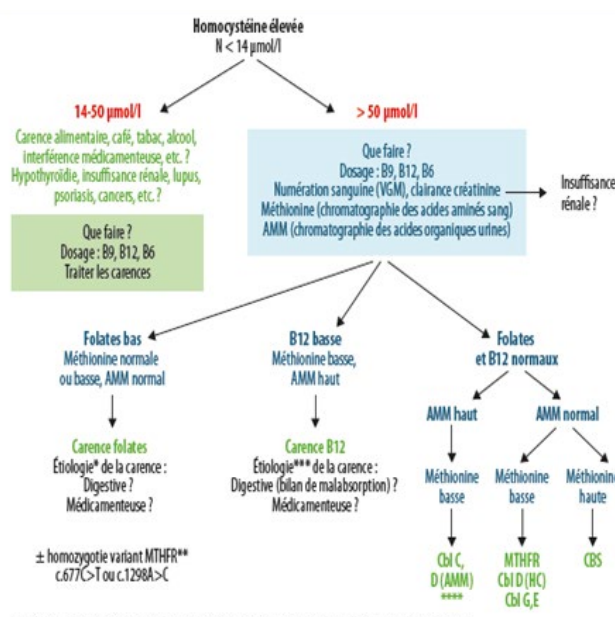
- Faire le diagnostic d'une HHcy devenue symptomatique ou qui risque de l'être est déterminant pour le patient, car cela permet de le prendre en charge à temps et, ainsi, de limiter, voire de supprimer les conséquences néfastes de la maladie.^(4, 22, 23, 24, 25)

- Les principes du traitement de l'HHcy sont fonction de l'étiologie, les vitamines (du groupe B) peuvent être efficaces dans les états de carence par contre dans les états de déficience enzymatique dont la CBS (Cystathionine Béta Synthase) est la plus fréquente, ils dépendront surtout du résultat au test de sensibilité à la vitamine B6^(2, 4, 24, 25).

VIII-CONCLUSION :

L'HHcy Plasmatique est un paramètre biologique toujours d'actualité, en particulier, dans sa forme sévère, il est toujours au centre d'intérêt de multiples travaux de par le monde^(26, 27, 28, 29). L'étiologie est dominée par les formes

FIGURE 2 Algorithme diagnostique



* Chez l'enfant : recherche d'une malabsorption héréditaire des folates (mutation du gène d'un de ses transporteurs).

** Non indispensable, utile pour vérifier qu'une hyperhomocystéinémie < 100 µmol/l est favorisée par la présence du variant MTHFR.

*** Chez l'enfant : allaitement maternel par une mère carencée en B12, déficit héréditaire en facteur intrinsèque, maladie Imerslund-Gräsbeck, déficit héréditaire en transcobalamine (vitamine B12 normale ou basse), déficit en Cbl E.

**** Chez l'enfant : évoquer également Cbl F, X, J.

AMM : acide méthylmalonique ; MTHFR : méthylène tétrahydrofolate réductase ; Cbl : cobalamine ; HC : homocystéine ; CBS : cystathionine β-synthase ; VGM : volume globulaire moyen.

TABEAU 1 Homocystéine totale plasmatique : quand la doser ?

Signes cliniques	Pathologies
De l'enfance à l'âge adulte : Accidents thrombotiques veineux "atypiques" : thrombose veineuse digestive, cérébrale, rétinienne, du membre supérieur, du sujet jeune, etc. En 2 ^e ligne d'un bilan de thrombophilie classique Bilan d'athérosclérose précoce Bilan de thrombose artérielle hors situation à risque vasculaire Fausses couches à répétition	CBS MTHFR Cobalamines Déficit profond en B9 et/ou B12
De l'enfance à l'âge adulte : Syndrome marfanoid, ostéoporose précoce Genu valgum, pectus excavatum ou carinatum, scoliose Ectopie et subluxation du cristallin Retard mental, épilepsie, troubles du comportement Encéphalopathie aiguë	CBS
De la période néonatale à l'enfance : Encéphalopathie, hypotonie, retard des acquisitions, épilepsie, microcéphalie, neuropathie, spasticité À l'âge adulte : Trouble psychiatrique, encéphalopathie, épilepsie, détérioration cognitive, leucodystrophie périventriculaire, neuropathie, spasticité (atteinte médullaire)	MTHFR
Tableau similaire MTHFR et associé à : Anémie macrocytaire, neutropénie, pancytopenie ou glossite Rétinopathie, atrophie optique Atteinte rénale microangiopathique (SHU)	Cobalamines Carence majeure en B12

héréditaires chez l'enfant et par les formes acquises chez l'adulte dont les troubles par malabsorption digestive en vitamine du groupe B sont au premier plan soit par carence d'apport ou suite à une pathologie gastrique ou iléale concernant surtout la Vit B12 qui a le mécanisme d'absorption le plus complexe.^(1, 22, 23, 24, 25) Les cofacteurs en vitamine du groupe B et les enzymes correspondants jouent un rôle déterminant dans la compréhension de la physiopathologie des lésions induites par cette HHcy plasmatique de même ces

vitamines sont à la base du traitement de ces pathologies métaboliques. (2, 22, 23, 27, 28)

Devant certaines types de symptomatologies neuro-occulo vasculaires et thrombotiques d'étiologies non évidentes, survenant à fortiori chez un sujet jeune dysmorphique, il est indispensable de savoir y penser à l'HHcy plasmatique, même si elle n'est plus citée de façon systématique dans les recommandations de certaines sociétés savantes(24,25). Il faut savoir mener une démarche appropriée basée sur les explorations biochimiques métaboliques avec dosage de l'homocystéinémie et de ses dérivées pour approcher de façon didactique le diagnostic étiologique et proposer un traitement efficace afin de réduire le fardeau des complications tout en atténuant les souffrances du patient (22, 23, 24, 25).

RÉFÉRENCES

- 1-B. Fowler -Homocysteine: Overview of Biochemistry, Molecular Biology, and Role in Disease Processes- in Semin.Vasc Med., vol 5, N 02, p. 77-86, Mai 2005
- 2Hermann, GuzelS, Itdikova: Homocystéine: biochimie, biologie moléculaire et rôle dans la maladie in- Biomolecules 2021, 11(5), 737
- 3F Borzonchazol, L. Guadagnino, Ph. Moulin, Mini synthèse : Hyperhomocystéinémie et risque vasculaire, Métab, hormones, Nut vol III, 1999, P 31-34
- 3' -D. Jaeger, N. Fraoucene a,a, P. Cherin Rôle de l'homocystéine en pathologie -médecine et longévité, 2010, Vol 2 - N° 2, P. 73-86
- 4- Qin Yang, Guo wei He, Qin Yang, -Wei He, Déséquilibre de l'homocystéine et de l'H₂S : importance, mécanismes et promesse thérapeutique dans les lésions vasculaires Revue Oxydative med and cellular longevity, publié en ligne le 22 novembre 2019.
- 5---McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. Am J Pathol 1969; 56:111-2
- 6---Carson NA, Neill DW. Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in Northern Ireland. Arch Dis Child 1962; 37:505-13
- 7---McCully KS, Wilson RB. Homocysteine theory of arteriosclerosis. revue Atherosclerosis 1975; 22:215-27
- 8- OMS -W.H. Organization 2007, Prevention of cardiovascular disease : guidelines for assessment and management of total cardiovascular risk.

- 9 -Zittoun J. Homocystéine et pathologie vasculaire. Hématologie, 1998, 4 (1): 7-16
- 10 Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, et al, Plasmahomocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. NEMJ, 1997, 337, 230-236.
- 11 -Otmene A, Makrelouf M, Bouchama R, Boucelma M, Berrah A, Zenati A. Dosage de l'homocystéine totale chez une cohorte de DT 2. Revue Francophone Lab. 2007, 396-21-
- 12 -The homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke : a meta-analysis. JAMA, 2002, 288, 2015-2022.
- 13 -Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. BMJ 2002; 325 : 1202.
- 14--Gottlieb S. --Reducing homocysteine levels does not prevent stroke recurrence. JAMA, 2004, 291, 621-622.
- 15--The Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. NEJM, 2006, 354, 1567-1577
- 16-Clark R Homocysteine, B vit and the risk of cardiovascular, Clin Chem 2011; 57:1201-2.
- 17 - Conri C, Constans J, Parrot, et al, Homocystéinémie: ôle en pathologie vasculaire. La Presse Médicale, 2000, 29, 737-741.
- 18-Yuan Zeng S, Baker Yi-De Yang Prévalence l'HHcy en Chine Biology, 2021; 10(10): 959.
- 19 - Morris AA, Kozich V, Santra S et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. J Inher Metab Dis 2017; 40:49-74
- 20 -Gaughan DJ, Barbaux S, Kluijtmans LA, Whitehead AS. The human and mouse methyltetrahydrofolate reductase (MTHFR) genes. J. 2000; 257(2):279-89
- 21 --A. Biad, La Maladie de Biermer, Livre Edition CERIST, livre, Alger ; 2002
- 22 -A. Biad, L. Makhlouf, L. Lanassi, N. Medjahed D, Zeraouia F, Benoua L, Nibouche N. Maladie de Biermer : Nouvelles données Reval. Med int, Juin, 2021, P. 25-28
- 23---J. L. Gueant, D. Coelho, J.P. Nicolas La vitamine B12 et les maladies génétiques associées in Bull. Acad. Nationale Méd., 2014, 198, no 6, 1141-1156
- 24-C. Douillard, I. Redonnet-Vernhet L'homocystéine plasmatique : quand et pourquoi la mesurer ? Métab. Hormones, Diabète et Nutrition - VI. XXIII - janv-fév 2019
- 25-I. Redonnet-Vernhet, C. Douillard Hyperhomocystéinémies de modérée à sévère : que faire chez l'enfant, l'adolescent, l'adulte, Ateliers de la SFEIM, Bordeaux, 2017, Fr
- 26 --Stanger O, et al. --Consensus Paper on the rational Clinical Use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases --Guidelines and Recommendations. Clin Chem Lab Med, 2003, 41, 1392-1403.
- 27 -De giang Yuan, Japenc Chu, Hao Lin, Xuebo Liu Mécanisme de la lésion endothéliale médiée par l'homocystéine et ses conséquences sur l'athérosclérose, Frontiers in cardiovascular medicine, 2022, 9 : 1109445
- 28 ---Ruben Esse, M. Barroso, I. Tavares, R. Castro La contribution de la perturbation du métabolisme de l'homocystéine au dysfonctionnement endothélial: Etat de l'art Int Journal molecular science 2019 Feb; 20(4): 867. Publié en ligne 17 février 2019
- 29---F. Paganelli, G. Mottola, P. Deharo, J. Ruf Hyperhomocystéinémie et maladie cardiovasculaire : le système adénosinergique est-il le chaînon manquant ? Int. Journal. Sci. Molec. 2021 février ; 22(4): 1690

Pseudo myxome intra péritonéal d'origine appendiculaire et ovarienne

Intraperitoneal pseudomyxoma of appendicular and ovarian origin

Z. CHIKH SALAH*, F. OTMANI*, N. OUMNIA

Service de médecine interne EHS Salim ZEMIRLI Alger, Algérie
*Centre hospitalo-universitaire Mustapha Pacha Alger, Algérie

RÉSUMÉ

Pseudo myxome péritonéal ou maladie gélatineuse du péritoine est une affection exceptionnelle, définie comme étant une implantation épithéliale intra péritonéale d'une tumeur mucineuse appendiculaire ou ovarienne. L'association des deux origines est constatée dans 18% des cas ^(1,2). Nous rapportons un cas d'une femme de 52ans qui a été hospitalisée pour une prise en charge diagnostique de multiples nodules péritonéaux associés à une ascite cloisonnée sans syndrome tumoral ni signes généraux. Le diagnostic d'une maladie gélatineuse a été évoqué devant les éléments suivants : hystérectomie pour une tumeur ovarienne mucineuse, signes d'appel digestifs, marqueurs tumoraux positifs (CA19.9,ACE),l'imagerie abdominale évocatrice ; le diagnostic histologique est celui d'un adénocarcinome mucineux appendiculaire avec pseudo myxome péritonéal sur la pièce opératoire d'une cytoréduction chirurgicale. Il s'agit d'une pathologie rare qui se caractérise par la présence d'une grande quantité de mucine dans l'abdomen. Les progrès histologiques indiquent la nature adénomateuse ou adénocarcinomateuse de l'appendice. Le pronostic est plus mauvais que celui des tumeurs mucineuses de l'ovaire, à faible malignité, avec lesquelles il est très souvent confondu. Les pseudomyxomes péritonéaux sont rares, principalement d'origine appendiculaire et non ovarienne, comme l'ont démontré les progrès récents de l'immunohistochimie ⁽²⁾. Il semblerait bien que la grande majorité des pseudomyxomes péritonéaux soient en réalité d'origine appendiculaire, et que chez la femme, porteuse également d'une tumeur ovarienne mucineuse de bas grade, il s'agit plus souvent d'une greffe ovarienne que d'une association des deux ⁽³⁾.

Mots-clés : Pseudo myxome péritonéal, cytoréduction, tumeur ovarienne

SUMMARY

Pseudo myxomaperitonei or gelatinous disease of the peritoneum is an exceptional condition, defined as being an intraperitoneal epithelial implantation of an appendicular or ovarian mucinous tumor. The association of the two origins is noted in 18% of cases ^(1,2). We report a case of a 52-year-old woman who was hospitalized for diagnostic treatment of multiple peritoneal nodules associated with septate ascites without tumor syndrome or general signs. The diagnosis of a gelatinous disease was considered based on the following elements: hysterectomy for a mucinous ovarian tumor, digestive warning signs, positive tumor markers (CA19.9, CEA), suggestive abdominal imaging; the histological diagnosis is that of an appendicular mucinous adenocarcinoma with pseudo peritoneal myxoma on the surgical cytoreduction specimen. This is a rare pathology which is characterized by the presence of a large quantity of mucin in the abdomen. Histological progress indicates the adenomatous or adenocarcinomatous nature of the appendix. The prognosis is worse than that of mucinous tumors of the ovary, of low malignancy, with which it is very often confused. Peritoneal pseudomyxomas are rare, mainly of appendicular and not ovarian origin, as demonstrated by recent advances in immunohistochemistry ⁽²⁾. It would seem that the vast majority of pseudomyxomaperitonei are in reality of appendicular origin, and that in women, who also carry a low-grade mucinous ovarian tumor, it is more often an ovarian transplant than an ovarian transplant, a combination of the two ⁽³⁾.

Keywords: Pseudo myxomaperitonei, cytoreduction, ovarian tumor

INTRODUCTION

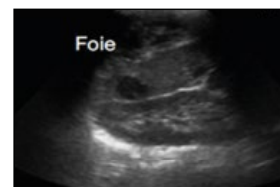
Le pseudo myxome péritonéal ou la maladie gélatineuse de péritoine est une affection rare caractérisée par son évolution lente et récidivante. Il s'agit d'un

état pathologique au cours duquel la cavité péritonéale se remplit d'une substance visqueuse semblable à la gélatine. Les causes ovarienne et appendiculaire se partagent la quasi-totalité des étiologies mais il existe aussi des causes péritonéales cryptogénétiques ^(2,3). C'est une affection ambiguë bénigne par ses caractères histologiques, mais malignes par la rapidité et l'abondance de production de la substance mucoïde, la dissémination péritonéale et le risque de récidive. Le traitement est essentiellement chirurgical. Le traitement sous chimiothérapie a été utilisée avec succès, afin d'éviter les récidives ^(1,3). Cependant, Le pronostic reste péjoratif par son évolution fatale dans la plupart des cas ⁽⁴⁾.

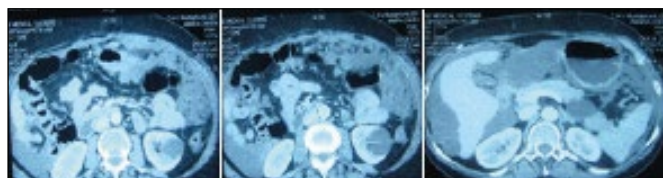
OBSERVATION

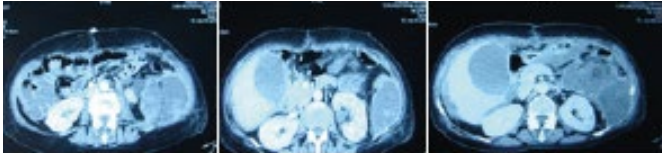
C'est la patiente Cherifa M, âgée de 52 ans, aux antécédents d'hystérectomie subtotale en 2008 pour une tumeur ovarienne (corps utérin, trompe et ovaire droit) dont l'étude anatomo-pathologique retrouve un kyste séreux et mucineux ovariens, admise dans notre service pour exploration des nodules péritonéaux et ascite cloisonnée. Le début de la symptomatologie clinique semble remonter à une année avant son hospitalisation marquée par l'apparition d'une douleur abdominale diffuse, prédominant au niveau de la fosse iliaque droite avec météorisme abdominal important. Une exploration faite en ambulatoire (échographie avec scanner abdominaux) ont objectivé des nodules péritonéaux isolés et un kyste ovarien vide à gauche ce qui a motivé son hospitalisation. L'examen physique retrouve une patiente en état général conservé, apyrétique, pas de signe de présomption tuberculeuse ni de syndrome tumoral. On a noté un ballonnement abdominal important, présence de granité au bas ventre et ascite de moyenne abondance sans signe d'hypertension portale. Le reste de l'examen est sans particularités. Le diagnostic d'une maladie gélatineuse du péritoine a été retenu devant les éléments anamnestiques, cliniques, biologiques et radiologiques suivants : femme de 64 ans, état général conservé, antécédents gynécologiques d'un kyste mucineux ovarien et élévation du taux des marqueurs tumoraux (ACE et CA19.9). L'étude histologique de la pièce opératoire : une formation tumorale multi kystique faite de plusieurs cavités glandulaires adossées les uns aux autres à la lumière distendu et comblée de matériel gélatineux.

Échographie abdominale Épanchement péritonéal hypo écho gène hétérogène séparées par des cloisons épaisses



Tomodensitométrie :Épaississement nodulaire diffus de l'ensemble du péritoine. Ascite gélatineuse intra péritonéale de moyenne abondance prédominant au niveau de la gouttière pariéto-colique droite et en péri hépatique faisant empreinte sur le parenchyme hépatique. Quelques formations kystiques pelviennes d'origine ovarienne probable.





Avant l'intervention : Ascite cloisonnée, multiples masses nodulaires péritonéales

La patiente a bénéficié d'une intervention chirurgicale par cytoréduction. Un complément par chimiothérapie en per opératoire par CIPPI, non effectuée vue l'abondance de la substance gélatineuse et la difficulté technique.

Le compte rendu opératoire :

*Présence de la gélatine au niveau de toute la cavité péritonéale, avec des macros nodules occupant les 02 hémis coupes diaphragmatiques, les gouttières pariéto-coliques, la paroi abdominale antérieure, le grand épiploon.



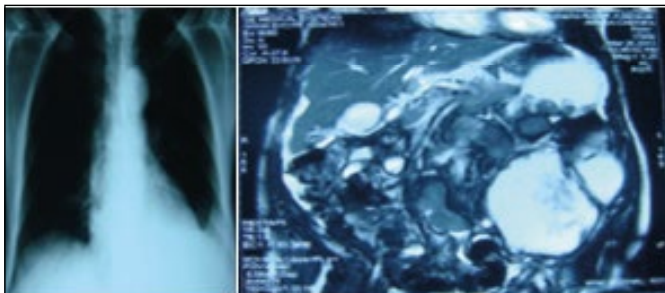
***Le geste réalisé :** omentectomie totale : appendicectomie distendu piri-forme, cholécystectomie antérograde. Décollement colo épiploïque et colo pariétal gauche. Splénectomie après ligatures, section des éléments du pédicule splénique.

*Cytoréduction des nodules péritonéaux au niveau de l'étage sus et sous méso colique.

Les résultats anatomopathologiques de la pièce opératoire :

-Maladie gélatineuse du péritoine

-Adénocarcinome mucineux bien différencié appendiculaire infiltrant la vésicule, la rate, l'omentectomie, une partie du foie et le ligament rond pT4M1b. L'étude histologique retrouve un processus carcinomateux appendiculaire de type adénocarcinome mucineux composé de flaques de mucus entourées ou séparées par des amas épithéliaux d'architecture tubuleuse papillaire avec pseudo stratification et atypies.



L'évolution à court terme : Syndrome infectieux à J15 post opératoire : dyspnée, fièvre à 40°C, syndrome de condensation pulmonaire gauche, hyperleucocytose et thrombocytémie

Au scanner thoraco abdominal: Collection intra péritonéale importante hyperdense bien limitée, à paroi fine, rehaussée après contraste, allant de l'hypochondre gauche jusqu'au flanc. Collection intra hépatique au niveau du segment IV à paroi fine rehaussée après contraste.

Devant ce tableau clinique on a évoqué : Une infection nosocomiale : la symptomatologie survenant dans un intervalle de moins d'un mois en post opératoire. Intervention lourde, compliquée d'une splénectomie et séjour en

réanimation pendant une semaine. Présence de sérosité, écoulement verdâtre au trajet du drain dont l'ECB du pus a mis en évidence : *Klebsiella Pneumoniae*. Prescription d'une antibiothérapie à large spectre adaptée à l'antibiogramme.

*Une pancréatite iatrogène rapidement éliminée devant l'aspect macroscopique du matériel gélatineux, la normalité des enzymes pancréatiques et pancréas de morphologie normale au scanner, pas d'épaississement ni d'infiltration péri pancréatique.

*Les complications à court terme d'une splénectomie per opératoire, après ligatures, devant la présence d'une pneumonie gauche, d'une collection importante intra péritonéale et multiples collections intra hépatiques à paroi fine et thrombocytémie à 1000.000/mm³.

À titre préventif, la patiente a reçu une anti coagulation sous héparine à bas poids moléculaire à dose préventive pendant un mois. Vaccination anti méningocoque anti pneumocoque et anti haemophilus. Antibiothérapie au long cours sous Pén V 2 MUI/j.

Après stabilisation clinique et biologique, la patiente est mise sous chimiothérapie systémique pour les arguments suivants :

*Aspect histologique malin d'un carcinome appendiculaire

*Le reliquat post chirurgical d'une importante collection intra péritonéale dont l'IRM abdominal en faveur de multiples implants péritonéaux périhépatique à l'origine d'un scalloping avec nodules pelviens associés à une volumineuse collection abdomino-pelvienne gauche et une ascite libre de moyenne abondance en rapport avec un pseudo myxome.

IRM abdominale de contrôle

*Volumineuse collection développée

*Multiples implants péri hépatique à l'origine d'un Scalloping

En post opératoire Caractère hypo dense de l'ascite, phénomène de Scalloping sur le foie.

DISCUSSION

Le pseudo myxome péritonéal ou maladie gélatineuse du péritoine est une affection exceptionnelle ⁽⁵⁾, définie comme étant une implantation épithéliale intra péritonéale d'une tumeur mucineuse appendiculaire ou ovarienne ⁽³⁾. L'association des deux origines est constatée dans 18% des cas ⁽¹⁾. Les progrès histologiques indiquent la nature adénomateuse ou adénocarcinomateuse de l'appendice. Le pronostic est plus mauvais que celui des tumeurs mucineuses de l'ovaire, à faible malignité, avec lesquelles il est très souvent confondu. Les pseudomyxomes péritonéaux sont rares, principalement d'origine appendiculaire et non ovarienne, comme l'ont démontré les progrès récents de l'immunohistochimie ^(1, 3, 6). Il semblerait bien que la grande majorité des pseudomyxomes péritonéaux soient en réalité d'origine appendiculaire, et que chez la femme, porteuse également d'une tumeur ovarienne mucineuse de bas grade, il s'agit plus souvent d'une greffe ovarienne que d'une association des deux ^(2,3). Devant tout épanchement ascitique mucineux ou gélatineux comme devant toute lésion mucineuse ovarienne, il est impératif d'explorer la région appendiculaire à la recherche d'une lésion primitive. ^(2,3,6). Paradoxalement, les traitements de ces deux formes sont assez proches, représentés chaque fois que cela est possible par la chirurgie. Ce type de chirurgie permet d'obtenir entre 50 et 70 % de survie à 5 ans. L'association d'une chimio-hyperthermie intrapéritonéale CHIP est essentielle dans les deux cas de figure et permet très vraisemblablement d'améliorer la survie ⁽³⁾.

CONCLUSION

Le pseudo myxome péritonéal est une maladie rare, classiquement dépistée par la découverte de la « gélatine » au cours d'une laparotomie, grâce à l'immunohistochimie. Il s'agit d'une maladie « border line » du fait de son inévitable persistance et progression en l'absence de prise en charge thérapeutique combinant chirurgie de cytoréduction complète et chimiothérapie intra-péritonéale, qui améliore de façon significative le pronostic ⁽¹¹⁾. L'origine appendiculaire de la maladie gélatineuse est la plus fréquente mais une origine ovarienne reste probable ⁽¹³⁾. Ce travail a pour but d'attirer l'attention sur cette affection rare et mal connue, établir les moyens diagnostiques et les modalités thérapeutiques afin de prévenir les récurrences qui font la gravité de cette maladie.

RÉFÉRENCES

1. Mohamed Said, et al. Pseudomyxome péritonéal secondaire à une tumeur mucineuse de l'ovaire : à propos d'un cas. PMC 2019 ; 33 : 283.
2. Diane Goéré, et al. Pseudomyxome péritonéal. TNCD Chapitre 16; RENAPE. 2021.
3. R Loungnarath, S. Causeret, C. Brigand, F.N. Gilly, O Glehen. Pseudomyxome péritonéal ou maladie gélatineuse du péritoine : nouveaux concepts et nouvelle prise en charge thérapeutique. Annales de chirurgie 130 (2014) 63-69.
4. Julien Jarry, Geneviève Belleannée, Antoine Schwartz, Thierry Peycru, Flavien Durand Dastes. Pseudomyxome péritonéal. Presse Med 2008 ; 37: 1348-1349.
5. Beyrouiti MI, Beyrouiti R et al. La maladie gélatineuse du péritoine. Presse Med 2006 ; 36: 1141-7.
6. D. Elias, J-C. Sabourin. Les pseudomyxomes péritonéaux. J.CHIR., 2013, 136, N°6.
7. L. Menassa-Moussa, C Tohmé, T Smayra, C Sader-Ghorra, N Aoun et M Ghossain. Pseudomyxome péritonéal d'origine appendiculaire : diagnostic IRM. J Radiol 2008 ; 89: 1105-8.
8. 1. Agrawal, S. Kazanowski, et al. 'Pseudomyxomaperitonei originating fromurachus-case report and review of the literature', CurrOncol, 2014; 21: e155-65.
9. M., J. Misdraji, et al. 'Acellularmucin in pseudomyxomaperitonei of appendicealorigin: what is adequate sampling for histopathology?', J ClinPathol, 2020. 73: 220-22.
10. Y. Dai, A. Arias, M. L. Samuels, E. et al. 'Genome-wide mutational landscape of mucinous carcinoma-tosisperitonei of appendicealorigin', Genome Med, 2014;6: 43.
11. Arjona-Sanchez, A., J. Esquivel, et al. 'A minimally invasive approach forperitonectomy procedures and hyperthermicintraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in limitedperitoneal carcinomatosis: The American Society of Peritoneal Surface Malignancies(ASPSM) multi-institution analysis', SurgEndosc, 2019. 33: 854-60.
12. B. Laterza, et al. 'Prognostic value of circulating tumor markers in patients with pseudomyxoma peritonei treated with cytoreductive surgery and hyperthermicintraperitoneal chemotherapy', Ann SurgOncol, 2007. 14: 2300-8.
13. M. Milione, F. Pietrantonio, et al. 'PseudomyxomaPeritonei of Extra-Appendiceal Origin: A Comparative Study',Ann SurgOncol, 2016. 23: 4222-30.

Fibrose myocardique au cours du syndrome hyperéosinophilique

à propos d'un cas et revue de la littérature

Myocardial Fibrosis in hypereosinophilic syndrome: A case report and literature review

A. Bachir Cherif, I. Chemlal, Y. Djebbar, A. Taleb

Service de médecine interne – CHU Blida. Faculté de médecine, université de Blida 1

RÉSUMÉ

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une complication rare et redoutable la sclérodémie systémique qui survient dans ~10% des cas. Elle se définit par une élévation de la pression pulmonaire moyenne à partir de 20 mm Hg documentée par un cathétérisme cardiaque droit.

Au moment du diagnostic, la plupart des patients présentent une symptomatologie sévère, une altération fonctionnelle significative avec un pronostic le plus souvent médiocre. Par conséquent, le diagnostic précoce qui s'effectue par un dépistage systématique des patients asymptomatiques permet d'identifier de l'HTAP à un stade précoce. Le dépistage annuel peut inclure une échographie cardiaque qui peut montrer une élévation de la vitesse de la fuite tricuspide et/ou une dilatation des cavités droites). D'autres moyens de dépistage sont proposés comme l'algorithme DETECT ou l'utilisation d'une combinaison des épreuves fonctionnelles respiratoires (ratio de capacité vitale forcée/capacité du transfert du monoxyde de carbone) et une élévation du NT-pro-BNP.

Les patients symptomatiques qui présentent une élévation de la vitesse de la fuite tricuspide et/ou une dilatation des cavités droites et ceux dont le screening est positif au DETECT ou à d'autres algorithmes du dépistage doivent bénéficier d'un cathétérisme cardiaque droit. L'échocardiographie d'effort, la capillaroscopie périunguëale et les biomarqueurs moléculaires sont des options potentielles prometteuses mais pas encore prouvées. D'autres études de dépistage devraient proposer un cathétérisme droit systématique pour définir les véritables valeurs prédictives de l'hypertension pulmonaire.

Mots clés : Sclérodémie systémique, Hypertension artérielle pulmonaire, Hypertension artérielle pulmonaire, Dépistage

ABSTRACT

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a rare and dreaded complication of systemic sclerosis (SSc) that occurs in ~10% of patients. It is defined by an elevation of mean pulmonary arterial pressure above 20 mmHg documented during a right-heart catheterization. Most individuals present with severe symptoms, significant functional impairment and severe haemodynamics at diagnosis, and survival after PAH diagnosis is poor. Therefore, early diagnosis through systematic screening of asymptomatic patients has the potential to identify PAH at an early stage. Annual screening may include echocardiography, but this can miss some patients due to suboptimal visualisation or insufficient tricuspid regurgitation. Other options for screening include the DETECT algorithm or the use of a combination of pulmonary function testing (forced vital capacity/diffusing capacity of the lung for carbon monoxide ratio) and N-terminal-pro-brain natriuretic peptide levels.

Symptomatic patients, those with an elevated tricuspid regurgitation velocity on echocardiogram with or without secondary echocardiographic features of PAH, and those who screen positive on the DETECT or other pulmonary function test algorithms should undergo right heart catheterisation. Exercise echocardiography or cardiopulmonary exercise testing, nailfold capillaroscopy and molecular biomarkers are promising but, as yet, unproven potential options. Future screening studies should employ systematic catheterisation to define the true predictive values for PAH.

Keywords: Systemic sclerosis, Pulmonary hypertension, Pulmonary arterial hypertension, Screening

INTRODUCTION

Les syndromes hypereosinophiliques sont définis par l'association d'une nu-

mération éosinophilique absolue soutenue > 1500/mm³ pendant un mois avec des lésions et/ou une dysfonction d'organes médiées par les éosinophiles ⁽¹⁾. Le SHE est rare, avec une incidence estimée de 0,036 pour 100 000 ; le diagnostic survient généralement entre 20 et 50 ans, avec un ratio homme-femme d'environ 1 ⁽²⁾. La toxicité tissulaire des éosinophiles est médiée par la libération de médiateurs, d'enzymes, de radicaux libres, et surtout de protéines cytotoxiques ⁽³⁾. L'hypereosinophilie primitive englobe divers troubles hématologiques, y compris des formes myéloprolifératives, lymphoprolifératives et non définies. L'hypereosinophilie secondaire, plus fréquente, est souvent attribuée à une infection parasitaire, des allergies et des réactions médicamenteuses, les néoplasmes hématologiques arrivant en troisième position ⁽³⁾. Les caractéristiques épidémiologiques des individus à risque de maladie cardiaque hypereosinophilique varient largement, influencées par les causes sous-jacentes. Le ratio hommes/femmes et les différences ethniques dépendent des conditions spécifiques, soulignant l'absence d'un profil typique, rendant nécessaire le dépistage cardiaque à travers différentes maladies ⁽⁴⁾. Toute hypereosinophilie symptomatique ou asymptomatique nécessite une enquête étiologique approfondie, toujours accompagnée d'une évaluation de l'impact viscéral spécifique à l'éosinophilie. Bien que l'atteinte cardiaque soit rare, elle est la principale cause de mortalité. Ainsi, tous les patients atteints de SHE devraient subir un dépistage cardiaque.

CAS CLINIQUE

Mme C.N âgée de 46 ans, aux antécédents d'hypercholestérolémie familiale, est hospitalisée pour exploration d'une HE majeure et persistante associée à des manifestations cutanées.

La patiente rapporte la notion d'angor d'effort et d'arthralgies d'horaire mixte. L'examen clinique retrouve des œdèmes intéressant le visage et les quatre membres associés à des lésions cutanées urticariennes. Les résultats de laboratoire ont montré une hémoglobine de 12,3 g/dl, une hyperleucocytose avec une hypereosinophilie, et un taux de thrombocytes de $231 \times 10^9/l$, frottis sanguin : 32% d'éosinophiles, 4% de myélocytes. La protéine C-réactive était de 48 mg/l, la créatinine de 7 mg/l (MDRD 95 ml/min/1,73 m²), la troponine T de 0,81 mg/l, la créatine kinase (CK) de 100 U/l, la lactate déshydrogénase de 120 U/l, l'aspartate aminotransférase de 27 U/l, et l'alanine transaminase de 16 U/l. La vitamine B12, la tryptase et le taux d'IgE plasmatique n'étaient pas élevés. Le dépistage des anticorps antinucléaires était négatif. Aucune infection parasitaire, maladie allergique ou pulmonaire n'a été trouvée comme étiologie de l'éosinophilie. La ponction de moelle osseuse a montré un pourcentage normal de blastes et de nombreux mégacaryocytes à différents stades de développement. Aucune caractéristique dysplasique n'était présente, complétée par une biopsie de moelle osseuse où aucune infiltration de mastocytes n'a été visualisée. Un examen de fluorescence in situ (FISH) des cellules de la moelle osseuse a été réalisé. Cependant, la mutation du gène PDGFRA1 générée par une délétion interstitielle sur le chromosome 4q12 était absente. Dans le cadre du dépistage et de l'évaluation de l'atteinte viscérale, une IRM cardiaque a été réalisée, objectivant une fibrose myocardique de motif non-ischémique dans le ventricule gauche. La patiente a été mise sous glucocorticoïdes par voie orale, ce qui a entraîné une amélioration significative de ses symptômes et une normalisation rapide du taux d'éosinophiles.

DISCUSSION

Un syndrome hyperéosinophilique est défini par l'association de l'HE (tel que défini ci-dessus) avec des lésions et/ou dysfonctionnements d'organes mé-

diés par les éosinophiles, à condition que d'autres causes potentielles de ces lésions aient été exclues. Le terme "SH" peut donc être utilisé pour qualifier toute affection caractérisée par des infiltrats éosinophiles et des complications associées, y compris dans les situations où la cause de l'HE est identifiée. L'incidence de ce syndrome est inconnue, l'homme est plus fréquemment touché que la femme (9/1), l'âge de prédilection se situe entre 20 et 50 ans [5,6,7]. L'hyperéosinophilie peut être de découverte fortuite [5] ou se manifester par une dyspnée ou une toux, une urticaire ou un angio-œdème, une asthénie, des myalgies, des signes généraux ou encore une splénomégalie [7]. Le plus souvent, les troubles s'installent insidieusement, parfois des complications cardiaques ou neurologiques peuvent être inaugurales [5,7]. Notre patiente présente un syndrome hyperéosinophilique vu que les manifestations cutanées et cardiaques sont rattachées directement à l'hyperéosinophilie majeure. [8]

Dans la grande majorité des cas, on retrouve une pathologie causale sous-jacente. Les infections parasitaires et les réactions allergiques sont les plus fréquentes et le rôle de l'IL-5 produite par les mastocytes et les lymphocytes Th2 y est établi. Au cours de certaines leucémies, lymphomes ou tumeurs solides, la production de cytokines par les cellules malignes est responsable de l'HE. On rencontre également des HE au cours de connectivites, vascularites, maladies infectieuses ou pathologies cutanées [9].

Ainsi, le spectre des SH englobe des pathologies hétérogènes nécessitant une évaluation multidisciplinaire pour le diagnostic et la prise en charge

Dans certains cas, le bilan exhaustif ne met en évidence aucune explication et on parle alors de SHE idiopathique. Comme dans notre cas où nous avons enquêté sur les causes classiques de l'éosinophilie (médicaments, infections parasitaires) et réalisé des explorations spécialisées pour exclure les SH clonaux et réactifs.

La détection d'une atteinte majeure des organes est cruciale. Les lésions cardiaques médiées par les éosinophiles impliquent une augmentation du nombre d'éosinophiles en conjonction avec d'autres stimuli mal définis qui recrutent et/ou activent les éosinophiles dans les tissus cardiaques. La déposition extracellulaire de protéines granulaires d'éosinophiles et des preuves d'activation des éosinophiles sont présentes aux sites de lésions myocardiques [10]. Les changements clinico-pathologiques dans les tissus cardiaques associés aux SH semblent similaires chez les patients atteints de SH idiopathiques (notre cas étudié) et chez ceux ayant une étiologie sous-jacente connue d'HE persistante, y compris la leucémie éosinophilique, les réactions médicamenteuses et les infections parasitaires [11,12].

Le développement d'une maladie cardiaque dans les SH est imprévisible, mais c'est une cause majeure de morbidité et de mortalité [5,7]. Elle n'est pas corrélée à l'importance de l'éosinophilie. Certains patients avec une éosinophilie soutenue ne développent jamais d'atteinte cardiaque, et la gravité de la lésion cardiaque ne corrèle pas clairement avec le degré d'éosinophilie périphérique [8]. Les manifestations cardiaques, l'électrocardiogramme montre souvent des troubles de la repolarisation diffuse à un stade avancé, alors que celle de notre patiente était sans anomalies. L'outil diagnostique préféré est l'IRM, évaluant l'intensité de la fibrose et son impact. [13]

Initialement décrite par Loëffler dès 1936 [14,15,16], la fibrose endomyocardique (FEM) est l'aspect le plus caractéristique des cardiopathies hyperéosinophiliques (CH) sans pouvoir déterminer avec certitude son origine.

L'approche thérapeutique reste un sujet de débat au sein de la communauté médicale. Une stratégie proactive, principalement centrée sur les corticostéroïdes, est conçue pour atténuer les lésions organiques en gérant le processus inflammatoire et en induisant l'apoptose des éosinophiles. Cependant, les corticostéroïdes impliquent des modalités de traitement spécifiques à la maladie. [13]

L'identification de l'étiologie de l'hyperéosinophilie est cruciale pour adapter les traitements ciblés. Dans les cas d'HE primaire, la connaissance de la variante spécifique du syndrome hyperéosinophilique est essentielle, car le traitement actuel implique de s'attaquer à un processus immunologique distinct. [13]

La découverte du transcrit de fusion FIP1L1-PDGFR α a considérablement modifié le pronostic de la forme myéloproliférative. Ce transcrit de fusion entraîne une production excessive de tyrosine kinase. Environ 10 à 14% des patients atteints de la forme myéloproliférative des SH présentent un transcrit de fusion. Indépendamment du stade clinique, l'imatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase, s'est révélé efficace pour prévenir la progression vers la leucémie éosinophilique chronique et atteindre la rémission chez la plupart des patients. Le taux de succès du traitement varie de 80% à 100%. L'efficacité du traitement par imatinib a été démontrée chez un patient atteint de leucémie éosinophilique chronique et du transcrit de fusion FIP1L1-PDGFR α . [13]

Pour les SHE de cause idiopathique, les corticostéroïdes restent le traitement préféré et peuvent être associés à une thérapie anti-IL5. Le cas étudié a été

mis sous corticoïdes par voie orale seulement avec bonne évolution clinique et biologique. Le nombre des éosinophiles a été contrôlé en septième jour et après un mois.

Dans les cas où une infection parasitaire est confirmée par des investigations cliniques et biologiques sans identification précise du parasite, un traitement antihelminthique à large spectre est recommandé pendant trois mois. L'ajout de corticostéroïdes n'est pas systématiquement prescrit. [13]

CONCLUSION

Le syndrome hyperéosinophilique est une pathologie rare dont la définition et la physiopathologie ont évolué avec les progrès technologiques. L'hyperéosinophilie peut affecter n'importe quel tissu individuellement ou en combinaison, et un bilan d'investigation est essentiel pour rechercher des lésions d'organes. L'atteinte cardiaque devrait être exclue en réalisant un électrocardiogramme, une échocardiographie et, si nécessaire, une IRM cardiaque.

RÉFÉRENCES

1. PNDS Hyper-Eosinophilia and Hyper-Eosinophilic Syndromes. 2022.
2. CME Information: World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2015 Nov; 90(11):1077-89.
3. Curtis C, Ogbogu P. Syndrome d'hyperéosinophilie. ClinRevAllergImmunol. 2016; 50:240-251.
4. Mankad R, Bonnicksen C, Mankad S. Syndrome d'hyperéosinophilie : diagnostic et prise en charge cardiaque. Heart Online First, 2015.
5. Weller PF, Bubley GJ. The idiopathic hyperéosinophilic syndrome. Blood 1994;83(10):2759-79.
6. Cortes J, Ault P, Koller C, Thomas D, Ferrajoli A, Wierda W, et al. Efficacy of imatinibmesylate in the treatment of idiopathic hyperéosinophilic syndrome. Blood 2003;101:4714-6.
7. Spry CJF. The hyperéosinophilic syndrome: clinical features, laboratory findings and treatment. Allergy 1982;37:539-5351.
8. Florence Roufousse, MD, Amy D Klion, MD, Peter F Weller, MD, MACP. Syndromes d'hyperéosinophilie : manifestations cliniques, physiopathologie et diagnostic. UpToDate. 2022.
9. Prin L, Dubucquoi S, Roumier AS. Hyperéosinophilie. Orientation diagnostique. Rev Prat 2000;50:995-1002.
10. Ogbogu PU, Rosing DR, Horne MK 3rd. Manifestations cardiovasculaires des syndromes d'hyperéosinophilie. ImmunolAllergy Clin North Am 2007; 27:457.
11. Weller PF, Bubley GJ. Le syndrome d'hyperéosinophilie idiopathique. Blood 1994; 83:2759.
12. Chew CY, Ziady GM, Raphael MJ, et al. Cardiomyopathie restrictive primaire. Fibrose endomyocardique non tropicale et maladie cardiaque hyperéosinophilique. BrHeart J 1977; 39:399.
13. Kahn J E, Grandpeix Guyodo C, Ackermann F, Charles P, Legrand F, Blétry O. Syndromes d'hyperéosinophilie : mise à jour pathogène et thérapeutique. Rev Médecine Interne Fondée Par Société Nationale Française Médecine Interne 2010; 31 :268 76.
14. Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. The hyperéosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. Medicine 1975;54:1-27
15. Blétry O, Solal P, Herremans G, Brousse N, Chomette G, Bernard JF, et al. Manifestations cardiaques du syndrome hyperéosinophilique (15 observations). Ann Med Interne (Paris) 1981;132:16-25.
16. Oakley C, Olsen EGJ. Eosinophilia and heart disease. BrHeart J 1977;39:233-7.
17. Loëffler W. Endocarditis parietalisfibroplasticamitbuteosinophile. Schweiz Med Wchrschr 1936;66:817-27.

R.A.M.I

REVUE ALGÉRIENNE DE MÉDECINE INTERNE
ORGANE D'EXPRESSION DE LA SOCIÉTÉ ALGÉRIENNE DE MÉDECINE INTERNE

ISSN 139-2335X