

N°15

Juin
2024

www.ramidz.com

R.A.M.I

Revue Algérienne de Médecine Interne

Organe d'expression de la société
algérienne de médecine interne

ISSN 139-2335X

Coordinateurs du numéro

M. Ibrir-Khati, F. Benmediouni

Editorial

Articles originaux

- **Déterminants de la neuropathie périphérique patente dans le diabète de type 2**
MS. Hamdaoui
- **Besoins d'information et d'éducation des patients diabétiques dans une ville d'alger, algérie**
O. Mehenni
- **Facteurs associés au risque de survenue du cancer chez le diabétique de type 2 : etude cas-témoin**
A. Rahou
- **Physiopathologie de la dysfonction diastolique du ventricule gauche chez le patient diabétique de type 2**
T. Bensaada

Mises au point

- **Estimation du débit de filtration glomérulaire**
F. Hamrour
- **Efficacité et sécurité du « ferinject » chez les femmes algériennes souffrant de carence martiale, en période prénatale**
A. Dammene Debbih
- **L'apport de l'intelligence artificielle générative dans la détection du cancer du colon**
F. Chettab

Cas Cliniques

- **Adénopathies métastatiques révélant un mélanome de la gencive inferieur: a propos d'un cas**
M. Hachemi
- **La maladie de castleman : un défi diagnostique entre polymorphisme clinique, radiologique et histologique**
N. Benkhaira
- **Syndrome de turner associé à une hypothyroïdie**
Z. Chikh Salah



REVUE ALGÉRIENNE DE MÉDECINE INTERNE

ORGANE D'EXPRESSION DE LA SOCIÉTÉ ALGÉRIENNE DE MÉDECINE INTERNE

Directeur de la publication
Pr N. Oumnia

Coordinatrice de la RAMI
Pr M. Ibrir-Khati

Coordinateur adjoint
Dr F. Benmediouni

Membre fondateur
Pr A. Tebaibia

Comité de lecture
N. Oumnia, N. Nibouche, A. Taleb, M. Chemli, F. Benmediouni, Y. Chikhi, S. Taharboucht, S. Kitouni, S. Bensalem, M. Lahcene, S. Ali-guechi, M. Ibrir-Khati, M. Fissah, F. Otmani, D. Hakem.

Conseil Scientifique
N. Oumnia, R. Malek, M. Belhadj, F. Bouali, A. Tebaibia, A. Chibane, M. Benameur, N. Boukhris, M. Bachaoui, S. Ayoub, F. Hattab-Nibouche, S. Ali Guechi, M. A Boudjella, Y. Kitouni, N. Laraba, N. Lanasri, A. Bachir Cherif, M. Ibrir Khati, A. Taleb, A. Larbi Bouamrane, L. Makhlouf, F. Benmediouni, S. Taharboucht, F. Hattab-Nibouche

Bureau de la Société Algérienne de médecine interne :

Présidente : **Pr Nadia OUMNIA**

Past president : **Pr. Rachid MALEK**

Vice-président : **Pr. Abdelhalim TALEB**

Vice-présidente : **Pr. Moufida IBRIR KHATI**

Vice-présidente : **Pr. Nadjat BELHADJ**

Secrétaire général : **Dr Lotfi MAKHLOUF**

S.G. adjoint : **Dr Farouk BENMEDIOUNI**

Trésorier : **Dr Abdelkader LARBIBOUAMRANE**

Trésorier adjoint : **Pr. Said TAHARBOUCHT**

Assesseur : **Pr. Yacine KITOUNI**

Assesseur : **Pr. Mahrez FISSAH**

Assesseur : **Pr. Zahira CHIKH SALAH**

Assesseur : **Pr. Tayeb Bensaada**

Site de la RAMI :
www.ramidz.com

E-mail de la revue :
contact@ramidz.com

Conception :
www.sublicom.dz

Sommaire

Editorial

Articles originaux

- 04 • Déterminants de la neuropathie périphérique patente dans le diabète de type 2
MS. Hamdaoui
- 08 • Besoins d'information et d'éducation des patients diabétiques dans une ville d'alger, algérie
O. Mehenni
- 11 • Facteurs associés au risque de survenue du cancer chez le diabétique de type 2 : étude cas-témoin
A. Rahou
- 17 • Physiopathologie de la dysfonction diastolique du ventricule gauche chez le patient diabétique de type 2
T. Bensaada

Mises au point

- 23 • Estimation du débit de filtration glomérulaire
F. Hamrour
- 26 • Efficacité et sécurité du « ferinject » chez les femmes algériennes souffrant de carence martiale, en période prénatale
A. Dammene Debbih
- 33 • L'apport de l'intelligence artificielle générative dans la détection du cancer du colon
F. Chettab

Cas Cliniques

- 40 • Adénopathies métastatiques révélant un mélanome de la gencive inférieure: à propos d'un cas
M. Hachemi
- 42 • La maladie de castleman : un défi diagnostique entre polymorphisme clinique, radiologique et histologique
N. Benkhaira
- 45 • Syndrome de turner associé à une hypothyroïdie
Z. Chikh Salah

Editorial



La médecine interne, en constante évolution, continue de s'enrichir de découvertes et d'innovations qui changent parfois nos pratiques cliniques et nous permettent d'optimiser les soins donnés aux patients.

Dans ce numéro de notre revue, nous abordons une variété de sujets qui, ensemble, Soulignent les défis diagnostiques et thérapeutiques auxquels les médecins internistes sont souvent confrontés :

De l'étude du débit de filtration glomérulaire, à l'impact de l'intelligence artificielle dans le dépistage du cancer du colon , en passant par une maladie rare telle que la maladie de Castelman ou encore le diabète de type 2 mettant en évidence le risque de cancer, de neuropathie et de dysfonction diastolique chez les diabétiques. La littérature croissante sur ce sujet suggère qu'une surveillance plus attentive des patients diabétiques permettrait de détecter plus précocement ces complications. Ces articles mettent en lumière des problématiques médicales, des avancées technologiques et thérapeutiques.

Ce numéro est le reflet d'une diversité des enjeux actuels en médecine interne avec des avancées qui viennent éclairer notre compréhension de toutes ces maladies parfois très complexes.

Chaque article, tout en abordant une thématique particulière, a comme but de mieux comprendre les mécanismes de ces pathologies, de mieux les prendre en charge et ainsi d'améliorer le pronostic des patients.

En tant que praticiens, il est essentiel que nous restions ouverts à tous les progrès tout en maintenant une approche centrée sur le patient surtout en médecine interne vu le large éventail de pathologies parfois très compliquées.

Pr N. Oumnia

Présidente de la société Algérienne de médecine interne

Déterminants de la neuropathie périphérique patente dans le diabète de type 2

Determinants of patent peripheral neuropathy in type 2 diabetes

MS. Hamdaoui, M. Belhadj

Service Médecine Interne-Diabétologie. Université d'Oran ; EHU 1^{er} Novembre Oran, Algérie

RÉSUMÉ

Objectif : Décrire le profil clinique de la neuropathie périphérique et identifier ses principaux facteurs de risque chez les patients atteints de diabète de type 2. **Matériels et Méthodes :** Nous avons analysé 270 dossiers de patients diabétiques de type 2 et comparé 90 patients présentant une neuropathie périphérique à 180 patients indemnes de cette complication. Une analyse statistique a été réalisée à l'aide d'une régression logistique binaire, puis multivariée, à l'aide du logiciel SPSS20.

Résultats : L'âge moyen des patients était de $65,5 \pm 19,4$ ans avec un sex-ratio de 0,64. La majorité des patients étaient sédentaires et obèses. Les fourmillements constituaient le symptôme révélateur le plus fréquent (86,5 %), suivis par l'abolition des réflexes ostéotendineux (51,7 %). Une douleur neuropathique était présente chez plus de 83 % des patients avec un score moyen DN4 de $4,53 \pm 1,61$. Par ailleurs, plus de 83 % des patients atteints de neuropathie diabétique périphérique étaient hypertendus et trois-quarts souffraient d'une maladie cardiovasculaire avérée.

Les facteurs de risque en analyse univariée incluait : la sédentarité (OR = 9,38), l'obésité androïde (OR = 2,43), une HbA1c > 7 % (OR = 4,85), la maladie cardiovasculaire (OR = 5,32), la microalbuminurie des 24 heures (OR = 6,89), la neuropathie autonome (OR = 9,72), la rétinopathie (OR = 5,60), la néphropathie (OR = 7,89), l'hypertension artérielle (OR = 3,49), un taux de triglycérides > 1,50 g/L (OR = 1,89) ainsi que l'insulinothérapie (OR = 3,96).

L'analyse multivariée a retenu comme facteurs indépendants : le déséquilibre glycémique, la sédentarité, l'obésité androïde, la présence d'une maladie cardiovasculaire, l'excrétion urinaire d'albumine sur 24 heures (EUA/24h) et la neuropathie autonome.

Conclusion : Cette étude confirme l'étiologie multifactorielle de la neuropathie diabétique périphérique, impliquant l'interaction de facteurs cliniques, métaboliques, diététiques et médicamenteux.

Mots-clés : Neuropathie périphérique, Sédentarité, HbA1c, Maladie cardiovasculaire, EUA/24h, Neuropathie autonome.

ABSTRACT

Objective: To describe the clinical profile of peripheral neuropathy (PN) and identify its main risk factors in type 2 diabetic patients.

Materials and Methods: We analyzed 270 medical records of type 2 diabetic patients, comparing 90 patients with peripheral neuropathy to 180 without neuropathy. Data were subjected to binary and multivariate logistic regression analysis using SPSS20 software.

Results: The mean age of patients was 65.5 ± 19.4 years with a sex ratio of 0.64. Most were sedentary and obese. Tingling was the most frequently reported symptom (86.5%), followed by abolition of deep tendon reflexes (DTR) in 51.7%. Neuropathic pain was present in more than 83% of cases, with an average DN4 score of 4.53 ± 1.61 . Additionally, over 83% of PN+ diabetic patients were hypertensive, and three-quarters had documented cardiovascular disease.

Univariate analysis identified the following risk factors: sedentary lifestyle (OR = 9.38), android obesity (OR = 2.43), HbA1c > 7% (OR = 4.85), cardiovascular disease (OR = 5.32), 24-hour microalbuminuria (UAE/24h) (OR = 6.89), autonomic neuropathy (OR = 9.72), retinopathy (OR = 5.60), nephropathy (OR = 7.89), hypertension (OR = 3.49), triglyceride levels > 1.50 g/L (OR = 1.89), and insulin therapy (OR = 3.96).

The multivariate model retained the following independent factors: glycemic imbalance, sedentary lifestyle, android obesity, presence of cardiovascular disease, 24-hour urinary albumin excretion (UAE/24h), and autonomic neuropathy.

Conclusion: Our study confirms the multifactorial etiology of diabetic peri-

pheral neuropathy, involving the interaction of clinical, metabolic, dietary, and pharmacological factors.

Keywords: Peripheral neuropathy, Sedentary lifestyle, HbA1c, Cardiovascular disease, UAE/24h, Autonomic neuropathy.

INTRODUCTION

La neuropathie périphérique diabétique est la complication la plus courante du diabète. Au moins 50% des personnes atteintes de diabète vont la développer [1,2] ; Sa prévalence varie de 0 à 93% selon les études [3] et augmente avec la durée d'évolution du diabète, 7% lorsque la découverte du diabète remonte à moins de 1 an, 50% après 20 ans d'évolution du diabète [4]. Quel que soit l'équilibre glycémique, environ 50% des patients ne développent pas de neuropathie clinique, même après 20 ans d'évolution. Par ailleurs, des patients ayant un bon contrôle métabolique peuvent présenter une neuropathie invalidante précocement après le diagnostic du diabète. Cela suggère l'existence de facteurs indépendants de l'état d'hyperglycémie dans la physiopathologie de la neuropathie. Ces facteurs pourraient être génétiques, mais également liés à l'environnement, et notamment nutritionnels [5]. Les principales caractéristiques cliniques de NDP comprennent des déficits symétriques, principalement sensoriels, dans les membres inférieurs distaux et des douleurs neuropathiques [6,7]. De plus, la DSPN est un facteur de risque essentiel d'ulcération du pied diabétique en raison de la perte de sensibilité superficielle protectrice [7-9]. La durée du diabète et le taux d'HbA1c sont des prédicteurs majeurs de la neuropathie diabétique [10]. Ces deux facteurs prédictifs s'associent couramment à d'autres facteurs métaboliques corrélés à la neuropathie diabétique, en particulier dans le DT2, tels que la résistance à l'insuline et l'hypertension artérielle (>130/85mmHg). L'obésité est fréquente chez les patients atteints de neuropathie dans des études basées sur la population dans plusieurs pays, dont les États-Unis, le Danemark, la Chine et les Pays-Bas [11-16]. Indépendamment des niveaux de l'HbA1c, le nombre de composants du syndrome métabolique, tels que l'hypertriglycéridémie, l'hypertension, l'obésité abdominale et les faibles taux de lipoprotéines de haute densité (HDL), est systématiquement associé à la neuropathie diabétique chez les patients atteints de DT2 [12,13] et dans certaines cohortes de DT1 [17]. D'autres facteurs de risque indépendants pour le développement de la neuropathie diabétique comprennent le tabagisme, l'abus d'alcool, l'augmentation de la taille et l'âge avancé [18].

L'objectif principal de notre travail est d'implémenter une stratégie de prévention primaire ciblée de la population diabétique à risque, et d'améliorer la prise en charge en limitant les conséquences liées à la douleur et surtout au pied diabétique.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective cas-témoins appariée sur le sexe, réalisée au niveau de l'Etablissement hospitalier et universitaire d'Oran (EHUO) entre décembre 2019 et décembre 2021, qui a pour objectif d'identifier et de mesurer les principaux facteurs de risque de la neuropathie périphérique du diabétique de type 2.

CONSIDÉRATION ÉTHIQUE

Comité universitaire d'éthique et de déontologie - Université Oran1- Ahmed Ben Bella Comité universitaire d'éthique et de déontologie (<https://univ-oran1.dz/comite-universitaire-dethique-et-dethique/>). L'investigateur a expliqué l'étude à chaque patient et leur a donné des informations détaillées sur l'étude et son objectif. De plus, nous les avons informés de leur droit de mettre fin à leur participation à l'étude à tout moment sans encourir de pénalité. Les sujets concernés ayant donné un consentement signé après en avoir été dûment in-

formés. Parfois, le consentement était donné oralement après avoir expliqué le but des visites et collecte des données.

On a colligé plus de 400 patients et retenu 270 dossiers complets, Les critères d'inclusion étaient : Age ≥ 18 ans, les deux sexes avec un diabète de type 2, et les critères d'exclusion : patients atteints de pathologie psychiatrique, amputés ou sous traitements pouvant induire une douleur neurologique et les femmes enceintes. Les informations collectées par un interrogatoire direct des patients d'une part : Age, sexe, origine et lieu de résidence, profession, situation matrimoniale, niveau socio-économique et couverture sociale, taille, poids, tour de taille, et IMC, Année de découverte, traitement du diabète, et antécédents familiaux de diabète, tabagisme; éthyliisme et activité physique. D'autre part, chaque patient a subi un examen clinique complet : mesure de la pression artérielle au repos en position couchée ou demi-assise à l'aide d'un sphygmomanomètre ou un tensiomètre électronique validé. Les chiffres pour parler d'une HTA correspondent à une : PAS > 130 mm Hg et/ou une PAD > 85 mm Hg. Le fond d'œil à l'aide d'une photographie rétinienne a été réalisé chez tous les patients. La maladie coronarienne était définie par la présence d'une angine de poitrine, des séquelles d'infarctus du myocarde, ou de changements ischémiques sur un électrocardiogramme de repos standard ou à l'échographie de stress ou la coronarographie. Mesures biochimiques incluses HbA1c par méthode HPLC, glycémie à jeun, cholestérol total, triglycérides, haute densité (HDL) cholestérol (méthode colorimétrique par précipitation). Le cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL) a été calculé en utilisant la formule de Friedwald. La protéinurie a été déterminée à l'aide d'une bandelette et la néphropathie manifeste était définie. Le débit de filtration glomérulaire (DFG) a été estimé à l'aide de l'équation MDRD [19]. La néphropathie diabétique ou IRC (maladie rénale chronique) était considérée si le DFG était < 90 ml/min/1,73 m² pour les hommes et < 80 ml/min/1,73 m² pour les femmes ; La protéinurie a été déterminée à l'aide d'une bandelette réactive et la néphropathie manifeste a été définie par le dosage de la micro-albuminurie/24 heures (> 30 mg/24 heures ou > 20 mg/L). Les investigations neurologiques consistaient en des questionnaires sur des symptômes sensoriels, moteurs et autonomes. La neuropathie périphérique était définie par des symptômes cliniques (pares-thésies) et/ou des anomalies à la sensation du toucher, de piqure d'épingle, à la douleur et au mono filament (Semmes Weinstein à 10g) une abolition des ROT à la cheville ou la rotule et une allodynie au diapason (128 MHz) ou sens de position du gros orteil. La dysautonomie patente était définie par les symptômes de gastroparésie ou de vessie neurogène, diarrhée, hypotension posturale symptomatique (baisse de la PAS > 20 mmHg et/ou de la PAD > 10 mm après 1 minute d'orthostatisme), dysfonction érectile ou troubles de sudation sans autre explication. Le Questionnaire DN4 a permis de coter le degré de la douleur neuropathique.

ANALYSE STATISTIQUE

Les paramètres sociodémographiques, cliniques et biologiques ainsi que les complications ont été recueillis à l'aide d'un questionnaire standardisé. Les données ont été exprimées sous forme de moyenne et de pourcentages. Les liens entre les caractéristiques des patients feront appel aux tests statistiques : Les tests utilisés sont : le test χ^2 d'indépendance ou d'homogénéité, corrigé de Yates, le test exact de Fisher, le test Kruskal-Wallis pour deux groupes, avec la détermination des seuils de signification. Le test de Student pour deux échantillons indépendants et l'analyse de la variance (ANOVA) ont été utilisés pour la comparaison des variables continues. Pour l'analyse bivariée, la comparaison des variables discontinues entre groupes a été effectuée par les tests non paramétriques, le test χ^2 de conformité et d'homogénéité pour la recherche d'association statistiques entre deux variables qualitatives ; le test exact non paramétrique de Fisher pour comparaison des petits groupes. Nous avons utilisé les tests de corrélation de Pearson r pour estimer la relation entre deux variables quantitatives. Une relation est considérée comme significative si le seuil était de $p < 0,05$. Des tableaux croisés 2 x 2 à double contingence ont été établis pour le calcul des Odds Ratio (OR) comme facteur d'association épidémiologique et l'établissement des intervalles de confiance autour du risque. Une régression linéaire a été utilisée pour rechercher une relation linéaire entre la neuropathie périphérique et les autres variables explicatives avec régressions logistiques multiples utilisant le maximum de vraisemblance et des intervalles de confiance (IC) à 95 %. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide des logiciels suivants : EpiData 3.0 et SPSS 20.

RÉSULTATS

La comparaison générale des cas et des témoins retrouve une différence statistiquement significative pour l'âge, l'IMC et le tour de taille. Les cas étaient plus âgés avec une moyenne d'âge de $65,5 \pm 19,4$ ans ($p < 10^{-6}$). Le Sex-ratio (M/F) chez les cas de NDP est de 0,63, tandis que chez les témoins il est de

0,91 témoignant d'une prédominance féminine. Les fourmillements sont les symptômes révélateurs les plus fréquents (86,5%) avec des signes cliniques suivants : l'abolition des ROT (51,7%), les anomalies du test au diapason (48,3%), et la non sensibilité au mono filament (27%). La douleur touche plus de 83% des cas avec un score moyen DN4 = $4,53 \pm 1,61$. Il n'existe pas de différence significative pour la taille ($p = 0,49$), la taille moyenne des hommes est de $1,72 \pm 0,07$ m contre une taille moyenne de $1,58 \pm 0,06$ m chez les femmes. Les cas sont plus obèses ($p = 0,002$), avec un tour de taille de $108 \pm 10,20$ cm pour les hommes et de $107,51 \pm 12,83$ cm pour les femmes, avec une différence significative entre cas et témoins ($p = 0,004$). Le groupe des cas avec NDP est plus sédentaire que celui des témoins ($p < 10^{-8}$). En revanche, aucune différence significative n'est rapportée pour le mode de vie, le niveau de scolarité, le tabagisme et les antécédents familiaux de diabète entre les deux groupes. L'ancienneté du diabète est plus conséquente chez les patients ayant une NDP ($13,83 \pm 9,57$ ans VS $7,36 \pm 6,54$ ans chez les témoins ; $p < 10^{-3}$). 83,33% des patients ayant une neuropathie périphérique sont hypertendus, et 76,67% ont au moins une complication cardiovasculaire, tandis que 90% souffrent d'une complication microvasculaire (autre que la neuropathie périphérique). Les patients avec NDP ont une fonction rénale plus basse que les témoins ($p < 10^{-7}$) avec un taux de micro-albuminurie des 24 heures largement supérieur à celui retrouvé chez les témoins ($p < 10^{-8}$).

Il existe une différence significative entre les diabétiques avec NDP et les témoins concernant le profil glycémique : GAJ et HbA1c ($p < 0,0001$), par contre cette différence n'est pas rapportée concernant les taux du cholestérol total, du LDL et du HDL. Néanmoins, il existe une différence significative à propos du taux des triglycérides ($p = 0,029$). Plus de 75% des cas prenaient une statine vs 45,55% des témoins ($p = 0,46$). On note que 90% des cas sont en déséquilibre glycémique : HbA1c $> 7\%$ ($p < 0,0001$), et cela en dépit du fait que 71% d'entre eux bénéficient d'une insulinothérapie ($p < 10^{-6}$) (Tab.1). Les facteurs de risque statistiquement liés à la NDP selon l'analyse univariée sont : l'âge [OR = 2,94] ($p < 0,0001$), la durée du diabète [OR = 2,68] ($p < 0,001$), la sédentarité [OR = 9,38] ($p < 0,0000001$), l'obésité androïde [OR = 2,43] ($p < 0,004$), une HbA1c $> 7\%$ [OR = 4,85] ($p < 0,0001$), l'atteinte cardiovasculaire [OR = 5,32] ($p < 0,0000001$), la rétinopathie [OR = 5,60] ($p < 0,000001$), la néphropathie [OR = 7,89] ($p < 0,000001$), la

Facteurs explicatifs	NDP + (n=90)	NDP - (n=180)	p
Age (ans)	65,5 $\pm$ 19,4	58,02 $\pm$ 10,5	$< 10^{-4}$
Sexe M/F	35/55	86/94	0,166
Taille (m)	1,64 $\pm$ 0,1	1,65 $\pm$ 0,1	0,49
IMC	Normal	9	31
	Sur poids	26	75
	Obésité	55	73
TT (cm)	108,00 $\pm$ 10,20	100,59 $\pm$ 13,42	
M/F	107,51 $\pm$ 12,83	100,71 $\pm$ 10,49	0,004
Sédentarité	32	10	$< 10^{-8}$
Antécédents familiaux de DST2	71	140	0,934
Tabagisme	17	25	0,285
Durée du DT2 (ans)	13,81 $\pm$ 9,57	7,36 $\pm$ 6,54	$< 10^{-3}$
HTA	75	106	$< 10^{-3}$
Micro -albuminurie (mg/24h)	105,66 $\pm$ 188,7	19,98 $\pm$ 25,50	$< 10^{-8}$
Clairance de créatinine (ml/min)	62,20 $\pm$ 22,50	85,25 $\pm$ 20,13	$< 10^{-7}$
Macroangiopathie	69	62	$< 10^{-8}$
Microangiopathie (sauf : NDP)	86	113	$< 10^{-8}$
GAJ (g/l)	1,71 $\pm$ 0,58	1,41 $\pm$ 0,40	$< 10^{-4}$
HbA1c (%)	8,75 $\pm$ 1,70	7,60 $\pm$ 1,42	$< 10^{-4}$
HbA1c > 7%	81	117	$< 10^{-4}$
Chol T (g/l)	1,68 $\pm$ 0,50	1,60 $\pm$ 0,37	0,15
LDL (g/l)	0,97 $\pm$ 0,42	0,95 $\pm$ 0,30	0,65
HDL (g/l)	0,38 $\pm$ 0,11	0,39 $\pm$ 0,11	0,91
M/F	0,46 $\pm$ 0,15	0,44 $\pm$ 0,12	0,52
TG (g/l)	1,47 $\pm$ 0,70	1,23 $\pm$ 0,56	0,029
Insuline	64	69	$< 10^{-6}$

Tableau. 1 : Comparaison des caractéristiques générales de l'échantillon cas

microalbuminurie des 24 heures [OR = 6,89] ($p < 0,0000001$), la neuropathie autonome [OR = 9,72] ($p < 0,0000001$), l'HTA [OR = 3,49] ($p < 0,001$), un taux de triglycérides $> 1,50$ g/L [OR = 1,89] ($p < 0,029$) ainsi que l'insulinothérapie [OR = 3,96] ($p < 0,00001$) (Tab.2). Il n'existe aucune relation statistiquement significative entre le sexe, la taille et la dyslipidémie dans la survenue de la NDP dans notre population.

Le modèle multivarié retient les facteurs suivants : Déséquilibre glycémique (HbA1c $> 7\%$), la sédentarité, l'obésité androïde, la macroangiopathie, la micro albuminurie des 24 heures et la neuropathie autonome (Fig.1).

DISCUSSION

Les résultats de notre étude ont permis d'identifier un certain nombre de facteurs de risques liés à la survenue de la neuropathie périphérique. L'hyperglycémie est indéniablement un facteur de risque majeur de neuropathie périphérique bilatérale et symétrique (DSPN). Il a été calculé que chaque augmentation de 1% de l'HbA1c est associée à une fréquence de DSPN environ 10 à 15 % plus élevée [6]. Par conséquent, l'efficacité d'un contrôle glycémique strict pour réduire l'incidence et la progression de la DSPN a fait l'objet de plusieurs études ambitieuses dans les deux types de diabète [20-27]. Selon les résultats d'une étude sur une population diabétique algéroise, le déséquilibre glycémique a une influence négative sur la survenue de la neuropathie [28] ; Le poids et le tour de taille sont des facteurs de risque indépendants, à la fois de DSPN et de DSPN douloureuse chez les patients diabétiques de l'étude

Facteurs de risque	NPD +	NPD -	OR brut	IC _{95%}	p
Age ≥ 61 ans	61	75	2,94	[1,66 – 5,23]	< 10 ⁻⁴
Obésité (Kg/m ²)	55	74	2,25	[1,29 – 3,93]	0,002
Tour de taille (cm)	74	118	2,43	[1,25 – 4,78]	0,004
Durée DST2 ≥ 8 ans	60	77	2,68	[1,52 – 4,73]	< 10 ⁻³
HbA1c > 7%	81	117	4,85	[2,16 – 11,19]	< 10 ⁻⁴
Insulinothérapie	64	69	3,96	[2,21 – 7,14]	< 10 ⁻⁶
Sédentarité	32	10	9,38	[4,08 – 22,03]	< 10 ⁻⁸
HTA	75	106	3,49	[1,78 – 6,93]	< 10 ⁻³
Triglycérides > 1,5g	37	50	1,89	[1,02 – 3,19]	0,029
Micro-albuminurie/24h	49	27	6,89	[3,66 – 13,04]	< 10 ⁻⁸
Neuropathie autonome	71	50	9,72	[5,09 – 18,73]	< 10 ⁻⁸
Cardiomyopathie	60	53	4,8	[2,78 – 8,25]	< 10 ⁻⁵
Coronaropathie	34	18	5,46	[2,72 – 11,07]	< 10 ⁻⁷
AOMI	26	12	5,69	[2,55 – 12,88]	< 10 ⁻⁴
Artérite cervicale	22	10	5,50	[2,31 – 13,32]	< 10 ⁻⁵
Rétinopathie	62	51	5,60	[3,10 – 10,2]	< 10 ⁻⁸
MRC *	80	87	7,89	[3,45 – 18,55]	< 10 ⁻⁷

Tableau. 2 : Les Facteurs de risque de la NDP après régression univariée

populationnelle de cohorte MONICA/Enquêtes KORA du sud de l'Allemagne [29-31]. Une faible activité physique a été associée à la présence de DSPN dans la population du sud de l'Allemagne [29, 30] avec un OR= 6,36 IC [2,94 – 13,78] (p <

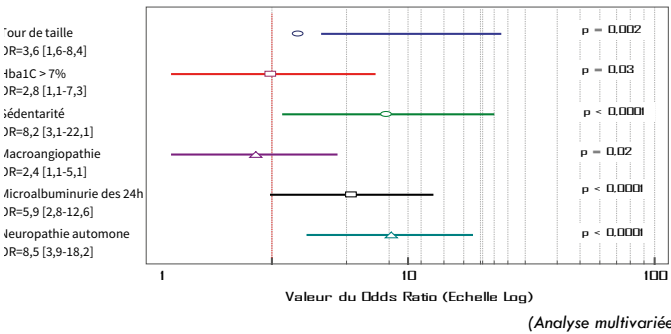


Figure.1 : Les Facteurs de risque indépendants de NDP

0,001) ce qui conforte les résultats de notre série où la sédentarité a été identifiée comme étant un facteur fortement corrélé au développement de la NDP rejoignant également les résultat en univariée de l'étude Chikh et al (OR=4.22 p<10-6) [28]. La Neuropathie bilatérale et symétrique est fréquemment associée aux maladies cardiovasculaires [32-34], ce qui fait de l'atteinte cardiovasculaire un facteur indépendant du développement de la neuropathie après 10 ans d'évolution du diabète (OR = 2,32, IC à 95 % : 1,03–5,22) [35]. Comparativement à l'hyperglycémie qui est un facteur de risque majeur dans le développement de

la polyneuropathie diabétique, des preuves ont émergé suggérant que les facteurs vasculaires semblent aussi jouer un rôle primordial pour sa pathogenèse et son phénotype clinique [10, 36]. Les résultats de l'étude prospective EURODIAB (Tesfaye et al. 2005) ont prouvé que l'hypertension artérielle systolique était un prédictateur indépendant de la neuropathie après ajustement sur l'âge, la durée du diabète et le contrôle métabolique [10]. Dans la série tunisienne de Sebai et al. La présence d'une NPD était corrélée à l'excrétion urinaire d'albumine > 30mg/24heures (r = 0,325, p = 0,005). Zigler et al. ainsi que Chikh et al ont démontré une association significative chez les diabétiques avec le taux d'excrétion de l'albumine avec respectivement un OR =1.24 [1,09 –1,42] (p = 0,001) et OR = 2.83 (p<10-6) [28, 29]. Globalement nos résultats concordent avec ceux de l'étude algérienne d'Ayad et al. mené sur une population de diabétiques oranais, et qui a démontré une relation statistiquement forte entre NDP et NAC (p <0,0001), aussi ils suggèrent le rôle important joué par l'hyperactivité sympathique dans le développement des complications microvasculaires via les désordres hémodynamique qu'elle entraîne [37]. La coexistence de la NDP et NA augmente crescendo avec la durée du diabète et un mauvais contrôle métabolique. Aussi, la présence concomitante de neuropathie végétative est importante pour le pronostic, étant donné qu'il s'agit d'un facteur de risque de mortalité par maladie cardiovasculaire [32]. D'autres facteurs décrits dans la littérature comme la taille et le tabac, ne présentent aucune relation statistique avec la NDP selon nos résultats (p = 0,49 : NS ; OR = 1,44 [0,69–3,00], p = 0,285 : NS) respectivement ; Les données des méta-analyses systématiques sont controversées sinon contradictoires : la taille serait plutôt un facteur de risque chez le DT1, alors qu'on constate un effet plutôt protecteur du tabagisme chez certaines population au états unis [6, 38, 39].

Une récente étude tunisienne Sur le plan biologique, parmi les facteurs aggravants le risque de la PNDS, on trouve un taux élevé d'HbA1c (p=0,001), par ailleurs Elleuch et al. Dans le même travail ont démontré que la présence d'une PNDS est corrélée à la présence de la rétinopathie, de la néphropathie, de l'AVC, de l'IDM, de l'HTA, et de la dyslipidémie chez nos patients [40]. Par ailleurs ils existent plusieurs gènes liés à la neuropathie diabétique, comme les polymorphismes ACE (codant pour l'enzyme de conversion de l'angiotensine) et MTHFR (codant pour la méthyltétrahydrofolate réductase) qui pourraient expliquer certaines spécificités ethniques. Beaucoup plus de recherches sont nécessaires pour mieux comprendre le rôle de la génétique dans le développement de la neuropathie diabétique, et plusieurs études de cohortes existantes sont actuellement en cours [41]. La thérapeutique spécifique de la neuropathie diabétique reste à découvrir pour que seuls les traitements symptomatiques puissent être utilisés en pratique. Ainsi, la gravité de la neuropathie diabétique fournit un argument supplémentaire pour la détection et le traitement précoce, diététique ou médicamenteux, du diabète [42].

LIMITE DE L'ÉTUDE

Les études rétrospectives sont généralement limitées par la validité et l'exhaustivité des données. En particulier les doses quotidiennes exactes d'insuline prescrites, ainsi que le diagnostic exact de l'apparition du diabète, mais nous avons plutôt utilisé les données du premier diagnostic de diabète enregistrées dans la base de données. En conclusion, en utilisant des données de vie réelle, la prévalence de la neuropathie diabétique au moment du diagnostic de diabète de type 2 était faible dans l'ouest algérien faute de dépistage ciblé. Par ailleurs notre étude n'est pas dépourvue de certains biais qui peuvent compromettre l'interprétation exacte des résultats ; cependant l'analyse multivariée permet de contrôler essentiellement certains biais de confusion : Certains facteurs ne deviennent plus significativement corrélés avec le développement de la NPD alors que d'autres y sont indépendamment associés. Une étude prospective multicentrique de plus grands effectifs est nécessaire en tenant compte de l'ensemble des facteurs de risque explicatifs, comme les facteurs de croissance, la résistance à l'insuline et la génétique, et va nous permettre de renforcer la pertinence des résultats de ce travail.

CONCLUSION

Les facteurs de risque identifiés dans cette étude sont en accord avec les données de la littérature, confirmant leur rôle dans la survenue de la neuropathie diabétique périphérique. Certains de ces facteurs étant modifiables, ils doivent être particulièrement pris en compte par les cliniciens afin de prévenir cette complication. Cette étude a permis d'établir un profil des patients diabétiques de type 2 les plus à risque de développer une neuropathie périphérique, tout en offrant une vision plus claire des facteurs de risque spécifiques à notre population. Enfin, la mise en place de recommandations cliniques adaptées en santé pri-

maire est primordiale pour optimiser la prise en charge du diabète de type 2 et réduire l'incidence des complications neurologiques, telles que la neuropathie périphérique, qui restent un enjeu majeur de santé publique.

Conflits d'intérêt : Aucun

RÉFÉRENCES

- 1 Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:1-18.
- 2 Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:42-.
- 3 Vinik AI, Holland MT, Beau JML, et al. Diabetic neuropathies. *Diabetes Care*. 1992;15:1926-75.
- 4 Young M, Boulton A, MacLeod A, et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia*. 1993;36:150-4.
- 5 Raccach D. Épidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. *EMC-Endocrinol*. 2004;1:29-42.
- 6 Ziegler D, Papanas N, Vinik AI, Shaw JE. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. *Handb Clin Neurol*. 2014;126:3-22.
- 7 Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010;33:2285-93.
- 8 Boulton AJ. The diabetic foot: grand overview, epidemiology and pathogenesis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24 Suppl 1:S3-6.
- 9 Papanas N, Maltezos E. The diabetic foot: established and emerging treatments. *Acta Clin Belg*. 2007;62:230-8.
- 10 Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 2005;352:341-50.
- 11 Andersen ST, Witte DR, Dalsgaard EM, et al. Risk factors for incident diabetic polyneuropathy in a cohort with screen-detected type 2 diabetes followed for 13 years: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care*. 2018;41:1068-75.
- 12 Callaghan BC, Gao L, Li Y, et al. Diabetes and obesity are the main metabolic drivers of peripheral neuropathy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018;5:397-405.
- 13 Callaghan BC, Xia R, Banerjee M, et al. Metabolic syndrome components are associated with symptomatic polyneuropathy independent of glycemic status. *Diabetes Care*. 2016;39:801-7.
- 14 Callaghan BC, Xia R, Reynolds E, et al. Association between metabolic syndrome components and polyneuropathy in an obese population. *JAMA Neurol*. 2016;73:1468-76.
- 15 Hanewinkel R, Drenthen J, Ligthart S, et al. Metabolic syndrome is related to polyneuropathy and impaired peripheral nerve function: a prospective population-based cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:1336-42.
- 16 Lu B, Hu J, Wen J, et al. Determination of peripheral neuropathy prevalence and associated factors in Chinese subjects with diabetes and pre-diabetes-Shanghai Diabetic neuropathy Epidemiology and Molecular Genetics Study (SH-DREAMS). *PLoS One*. 2013;8:e61053.
- 17 Tesfaye S, Selvarajah D. The Eurodiab study: what has this taught us about diabetic peripheral neuropathy? *Curr Diabetes Rep*. 2009;9:432-4.
- 18 Callaghan BC, Price RS, Feldman EL. Distal symmetric polyneuropathy: a review. *JAMA*. 2015;314:2172-81.
- 19 Livio F, Biollaz J, Burnier M. Estimation de la fonction rénale par l'équation MDRD: intérêt et limites pour l'adaptation des doses de médicaments. *Rev Med Suisse*. 2008;4:2596-600.
- 20 Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, et al. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care*. 2010;33:1090-6.
- 21 Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R, et al. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. 2014;37:31-8.
- 22 Ziegler D, Behler M, Schroers-Teuber M, Roden M. Near-normoglycaemia and development of neuropathy: a 24-year prospective study from diagnosis of type 1 diabetes. *BMJ Open*. 2015;5:e006559.
- 23 The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977-86.
- 24 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.
- 25 Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-72.
- 26 Duckworth W, Abairra C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129-39.
- 27 Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010;376:419-30.
- 28 Chikh Salah Z, Otmani F. Fréquence de l'influence de la neuropathie chez des patients présentant un pied diabétique dans une population d'Alger centre. Université Constantine 3 Salah Bounider, Faculté de médecine; 2022.

- 29 Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, et al. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy. *Diabetes Care*. 2008;31:464-9.
- 30 Ziegler D, Rathmann W, Meisinger C, et al. Prevalence and risk factors of neuropathic pain in survivors of myocardial infarction with pre-diabetes and diabetes. *Eur J Pain*. 2009;13:582-7.
- 31 Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, et al. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance. *Pain Med*. 2009;10:393-400.
- 32 Vinik AI, Maser RE, Ziegler D. Neuropathy: the crystal ball for cardiovascular disease? *Diabetes*. 2010;59:1688-90.
- 33 Brownrigg JR, de Lusignan S, McGovern A, et al. Peripheral neuropathy and the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus. *Heart*. 2014;100:1837-43.
- 34 Charles M, Ejksjaer N, Witte DR, et al. Prevalence of neuropathy and peripheral arterial disease and the impact of treatment in people with screen-detected type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:2244-9.
- 35 Ybarra-Muñoz J, Jurado-Campos J, Garcia-Gil M, et al. Cardiovascular disease predicts diabetic peripheral polyneuropathy in subjects with type 2 diabetes. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2016;15:248-54.
- 36 Cameron NE, Eaton S, Cotter MA, Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 2001;44:1973-88.
- 37 Ayad F, Belhadj M, Périés J, et al. Association between cardiac autonomic neuropathy and hypertension and its potential influence on diabetic complications. *Diabet Med*. 2010;27:804-11.
- 38 Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, et al. Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy: results of the Seattle Prospective Diabetic Foot Study. *Diabetes Care*. 1997;20:1162-7.
- 39 Franklin GM, Shetterly SM, Cohen JA, et al. Risk factors for distal symmetric neuropathy in NIDDM: the San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1994;17:1172-7.
- 40 Elleuch M, Souhir M, Houda H, et al. Predictive factors for distal and symmetric polyneuropathy in diabetic patients. *Endocr Abstr*. 2022;81:P195.
- 41 Franko B. Évaluation de polymorphismes de p22phox, RAGE et ALOX12 dans la survenue de la néphropathie diabétique chez les patients atteints de diabète de type 1: projet NEPHRODIANOX. Université de Lyon; 2022.
- 42 Bauduceau B, Bordier L. Les formes douloureuses de la neuropathie diabétique. *Médecine Mal Métab*. 2024;18:125-31.

Besoins d'information et d'éducation des patients diabétiques dans une commune d'Alger, Algérie

Information and education needs of diabetic patients in a district of Algiers, Algeria

O. Mehenni¹, FZ. Djoudi²

¹ Service d'épidémiologie et de médecine préventive, CHU Mustapha. Département de médecine, faculté de médecine, université d'Alger 1, 16 000 Alger, Algérie.
² Service d'épidémiologie et de médecine préventive, CHU Bab El Oued. Département de médecine, faculté de médecine, université d'Alger 1, 16 000 Alger, Algérie.

RÉSUMÉ

Introduction : La prise en charge d'un patient diabétique nécessite des compétences spécifiques en éducation thérapeutique adaptées à cette pathologie chronique. Elle permet aux patients de mieux gérer leur quotidien avec la maladie. Cependant, la mise en pratique de l'éducation thérapeutique reste encore limitée, voire inexistante, au sein des unités de soins primaires en Algérie assurant la prise en charge du diabète de type 2. L'objectif de notre étude était d'explorer les dimensions de l'information et de l'éducation des personnes diabétiques.

Matériels et Méthodes : Les données de cette étude proviennent de l'enquête de prévalence du diabète menée auprès de la population adulte de la commune de Bab El Oued. Tous les patients diabétiques connaissant leur statut ont été inclus dans cette étude durant la période du 1er janvier au 30 mars 2013. La collecte des informations a été réalisée à l'aide d'un questionnaire administré en entretien avec les patients diabétiques. Ce questionnaire comprenait un module « information et soutien » portant notamment sur la perception de la maladie, les sources et les besoins d'information, ainsi que sur l'éducation thérapeutique reçue et attendue.

Résultats : Plus de neuf patients sur dix (93,7%) étaient atteints de diabète de type 2. Parmi eux, 73% se disaient bien informés sur leur maladie, leur principal canal d'information étant leur médecin (95,1%). Toutefois, 68,3% souhaitaient obtenir des informations complémentaires. Les patients atteints de diabète de type 1 exprimaient principalement un besoin d'informations sur l'auto-surveillance glycémique et les complications (27,3% chacun). Pour les patients atteints de diabète de type 2, les attentes étaient légèrement différentes : ils souhaitaient en priorité des informations sur les complications liées au diabète (26,7%), sur l'alimentation (20,3%) et sur l'auto-surveillance glycémique (18,6%). Parmi l'ensemble des patients diabétiques interrogés, seuls 8,6% avaient bénéficié d'un complément éducatif en plus de leur prise en charge médicale habituelle. À l'avenir, plus de 80% des patients diabétiques souhaiteraient bénéficier d'un complément éducatif, principalement sous forme d'accompagnement individuel.

Conclusion : Une majorité de patients diabétiques souhaitent davantage d'informations (68,3%). L'alimentation, les complications et l'auto-surveillance glycémique sont les thématiques prioritaires sur lesquelles ils expriment un besoin accru d'information. Ce constat met en évidence une insuffisance en matière d'éducation thérapeutique, soulignant ainsi l'importance de promouvoir cette activité dans toutes les structures de soins.

Mots-clés : Diabète, information, attentes, éducation du patient, besoins.

ABSTRACT

Introduction: Managing a diabetic patient requires specific therapeutic education skills adapted to this chronic disease. It enables patients to better manage their daily lives with the condition. However, therapeutic education remains limited, or even absent, in primary healthcare units in Algeria providing care for type 2 diabetes. The aim of our study was to explore the dimensions of information and education for people with diabetes.

Materials and Methods: The data for this study were derived from a diabetes prevalence survey conducted among the adult population of Bab El Oued. All diabetic individuals aware of their condition were included in the study between January 1 and March 30, 2013. Information was collected using a questionnaire administered through interviews with diabetic patients. This questionnaire included an «information and support» module, focusing on disease perception, sources and needs for information, as well as the educational approach received and expected.

Results: More than nine out of ten patients (93.7%) were diagnosed with type 2 diabetes. Among them, 73% considered themselves well informed about

their condition, with their primary source of information being their physician (95.1%). However, 68.3% expressed a desire for additional information. Type 1 diabetic patients most frequently requested information on blood glucose self-monitoring and complications (27.3% each). Expectations were slightly different for type 2 diabetics, who primarily sought information on diabetes-related complications (26.7%), diet (20.3%), and self-monitoring (18.6%). Among all surveyed diabetic patients, only 8.6% had received additional educational support alongside their usual medical care. In the future, more than 80% of diabetic patients expressed interest in receiving additional educational support, preferably on an individual basis.

Conclusion: A majority of diabetic patients seek more information (68.3%). The most requested topics are diet, complications, and blood glucose self-monitoring. These findings highlight the inadequacy of therapeutic education, underscoring the need to promote this activity across all healthcare structures.

Key words: Diabetes, information, expectations, patient education, needs.

1- INTRODUCTION

Le diabète est une maladie de longue durée qui ne peut être guérie définitivement et qui nécessite un suivi médical, un changement du mode de vie et apprentissages. Une prise en charge optimale du diabète passe en effet par une bonne connaissance de la maladie et des conseils pratiques, et ceci par l'éducation du patient [1,2]. Qu'il s'agisse du diabète de type 1 (DT1) ou du diabète de type 2 (DT2), l'intérêt d'une démarche éducative individuelle ou en groupe a été démontré [3,4]. L'OMS a défini le concept d'éducation thérapeutique du patient (ETP) comme un «processus visant à aider les patients à acquérir ou à maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique» [5]. L'éducation thérapeutique du patient diabétique fait partie intégrante du traitement comme dans toutes les autres maladies chroniques, elle offre au patient les outils nécessaires pour mieux gérer son diabète [6,7,8]. L'historique du développement des pratiques d'éducation du patient a bien montré qu'informer et prescrire ne suffisait pas, et que le problème aujourd'hui était d'outiller et d'accompagner les patients dans ce travail quotidien [9]. Cependant, la pratique d'une éducation thérapeutique fondée sur des données probantes et adaptée aussi bien à la culture locale (type dominant de cuisine, ramadan) qu'à la personnalité du patient est encore peu généralisée voire inexistante au niveau des unités de soins de santé primaires en Algérie assurant la prise en charge du diabète de type 2. En effet, la personne diabétique doit être partenaire de sa maladie : par le biais d'une meilleure éducation au diabète, d'une meilleure sensibilisation ainsi que par la promotion de l'autogestion. L'objectif principal de notre étude était d'explorer les dimensions de l'information et de l'éducation des personnes diabétiques, l'objectif secondaire était d'analyser les besoins en éducation thérapeutique du patient.

2- MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude transversale descriptive auprès d'un échantillon représentatif de personnes diabétiques de la commune de Bab El Oued. Le recueil des informations s'est fait sur un questionnaire par interview du sujet durant la période allant du 01 janvier au 30 mars 2013. Ont été inclus dans l'étude les sujets âgés de 18 ans et plus, diagnostiqués depuis plus d'un an, traités par régime seul, antidiabétiques oraux ou insuline et présents dans le ménage durant la période de l'enquête. Les femmes enceintes, les malades mentaux et les diabètes secondaires n'étaient pas inclus dans l'étude.

La taille de cet échantillon a été estimé en prenant en considération une prévalence de 12,3 % (enquête nationale TAHINA) [10], une précision de 2%, un effet de grappe égal à 2 et avec un risque d'erreur de 5%. La base de sondage est la liste des ménages à partir de laquelle l'échantillon était tiré au sort. Les

grappes primaires sont les districts du recensement général de la population et de l'habitat (RGPH) réalisé en 2008 [11]. Au deuxième degré la grappe considérée est les ilots. Le tirage des ménages a été mené à partir du «fichier district» du recensement. Sachant que le ménage ordinaire et collectif était composé, en moyenne, de 3,9 personnes âgées de 18 ans et plus, 340 ménages étaient à enquêter. Il était décidé de tirer aléatoirement 17 districts, dans la commune de Bab El Oued et un effectif de 20 ménages, par district.

Le questionnaire a été élaboré en s'inspirant des questionnements figurant dans les grandes études internationales : l'étude ENTRED (échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques) conduite en 2001 et 2007 chez les personnes diabétiques âgées de 18 ans et plus [12], l'étude International Diabetes Management Practice Study (Idmps) [13,14] qui est une enquête quinquennale documentant les changements dans la pratique du traitement et de la prise en charge du diabète dans les régions en développement. Le questionnaire comprenant un module « information et soutien » de 23 questions, portant notamment sur la perception, les sources et les besoins d'information, ainsi que sur la démarche éducative reçue et attendue. L'existence d'une démarche « éducative » était appréhendée à travers trois questions sur ses modalités : « Au cours des 12 derniers mois, en complément du suivi médical habituel de votre diabète, avez-vous bénéficié d'entretiens individuels approfondis avec un médecin (ou infirmier, diététicien...) consacrés à la gestion du diabète et à son traitement au quotidien ? De séances collectives (cours, conférence, atelier avec plusieurs personnes diabétiques) ? D'un accompagnement téléphonique ? ».

3- RÉSULTAT

Population étudiée : Au total, 268 diabétiques ont participé à l'enquête. La répartition des enquêtés par sexe montre que 43,5% sont de sexe masculin et 56,5% sont de sexe féminin soit un sex ratio (H/F) de 0,77. Plus de neuf personnes sur 10 (93,7%) sont des diabétiques de type 2. La durée moyenne d'évolution du diabète était de 11,4±9,8 ans, l'HbA1c moyenne était à 7,1% ± 1,4. Une personne sur deux est analphabète, 39,2% ont un niveau primaire et moyen et 10,8% ont un niveau secondaire et plus. Les personnes diabétiques étaient en surpoids pour 36% d'entre elles et obèses pour 48% ; 63% sont hypertendues ; 37% ont une comorbidité ; 28% étaient traitées par insuline ; 7% avaient présenté au moins une hyperglycémie sévère au cours de l'année passée ; 42,5% rapportaient une complication microvasculaire, 17% une complication macrovasculaire ; 3,4% avaient consulté un psychiatre ou un psychologue et 4% avaient été hospitalisées dans l'année précédente.

Recours, besoins et attentes des personnes diabétiques en matière d'information et d'éducation

Bien que 73% des personnes diabétiques se disent bien ou très informées sur leur diabète, plus des deux tiers (68,3%) souhaitent des informations complémentaires.

Les personnes diabétiques de type 1 souhaitent le plus souvent des informations sur l'auto-surveillance glycémique et les complications (27,3% chacune). L'alimentation, les lieux où trouver de l'information, l'activité physique et l'hémoglobine glyquée sont cités encore plus rarement, à égalité avec les droits et le remboursement des soins (9,1%).

Ces attentes sont légèrement différentes chez les personnes diabétiques de type 2, lesquelles souhaitent en premier lieu des informations sur les complications liées au diabète, sur l'alimentation et sur l'auto-surveillance (respectivement ; 26,7%, 20,3%, 18,6%). Elles en souhaitent plus rarement sur leurs

droits (santé, travail, assurances...) et le remboursement des soins, sur les lieux où trouver de l'information, sur l'hémoglobine glyquée, ou sur les effets indésirables des médicaments (respectivement ; 6,4%, 8,7%, 9,3%, 5,2%), fig 1. Les personnes diabétiques trouvent des informations principalement auprès de leur médecin (95,1%). L'entourage représente la 2ème source d'information citée pour 20,9% des personnes alors que 10,4% des diabétiques en trouvent dans les médias. Les autres professionnels de santé sont cités encore plus rarement (4,5%). Enfin les associations de patients, réseaux et maisons du diabète ne sont cités que par 1,1% des personnes (fig 2).

Un peu plus d'un quart (27,6%) des personnes diabétiques se sont renseignées elles-mêmes sur le diabète. En cas de démarche active de recherche d'information, les personnes ont recours à des livres ou documents écrits dans 9,7% ; utilisent rarement Internet (6,7%), les associations de patients, réseaux

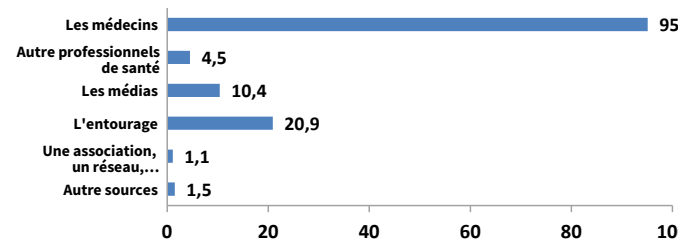


Figure 2. Sources d'information.

ou Maisons du diabète (4,5%) et exceptionnellement une plate-forme téléphonique (0,7%). Presque deux diabétiques sur 5 (38,1%) ont déjà reçu un régime alimentaire ou des conseils par écrit pour leur alimentation.

Près des trois quarts (72,5%) des diabétiques se disent bien ou très bien informés sur leur diabète. Toutefois, plus de 2 diabétiques sur 3 souhaitent des informations supplémentaires, et ceci quel que soit le type de diabète.

Parmi l'ensemble des personnes diabétiques interrogées, 8,6% seulement déclarent avoir bénéficié d'un complément au suivi médical habituel de leur diabète au cours des 12 derniers mois, plus des trois quarts (79,1%) répondent n'en avoir pas bénéficié et 12,3% déclarent ne pas savoir.

Les compléments dont ont bénéficié les personnes diabétiques sont le plus souvent des entretiens individuels approfondis avec un médecin (ou infirmier, diététicien...) consacrés à la gestion du diabète et à son traitement au quotidien (5,2%). Les séances collectives (cours, conférence, atelier avec plusieurs personnes diabétiques) dans 4,5% et exceptionnellement d'un accompagnement téléphonique (0,4%).

Plus de 90% des personnes diabétiques ayant bénéficié d'entretiens et/ou de séances éducatives collectives estiment d'une part que ces entretiens ou séances ont répondu à leurs attentes et d'autre part que ces entretiens ou séances les ont aidés à mieux vivre avec leur diabète (fig.3).

Plus des deux tiers des diabétiques (70,9%) souhaiteraient bénéficier à l'avenir d'entretiens individuels approfondis avec un médecin au cours de leur consultation, 63,4% de séances collectives et 51,5% d'un accompagnement téléphonique. Au total, plus de 80% des personnes diabétiques souhaiteraient bénéficier à l'avenir de l'une ou l'autre de ces formes d'éducation ou d'accompagnement.

DISCUSSION

Une prise en charge optimale du diabète passe en effet par une bonne connaissance de la maladie et des conseils pratiques, et ceci par l'éducation du patient [2,15]. Notre étude met en évidence le rôle central du médecin dans la délivrance de l'information concernant le diabète, aussi bien pour les personnes DT1 que DT2. Même si les personnes diabétiques sont bien informées, leurs attentes en matière d'information restent importantes. Le même constat est observé dans l'étude ENTRED de 2007 [16]. Ainsi, seuls 8,6% des patients diabétiques déclarent avoir reçu un complément éducatif, en plus de leur suivi médical classique, et ils sont nombreux à souhaiter bénéficier d'une prise en charge éducative supplémentaire, principalement individuelle. Nos résultats sont comparables avec ceux retrouvés dans certains pays [17,18]. Il se pourrait que les diabétiques ne soient pas au courant de la présence et de l'intérêt de ces approches. Selon l'enquête Diabasis [19], le moment du diagnostic est une période où les personnes diabétiques ressentent à la fois un besoin important et un manque d'information.

Concernant la hiérarchie des thèmes d'information souhaités, il existe des priorités différentes entre personnes diabétiques de type 1 (auto-surveillance

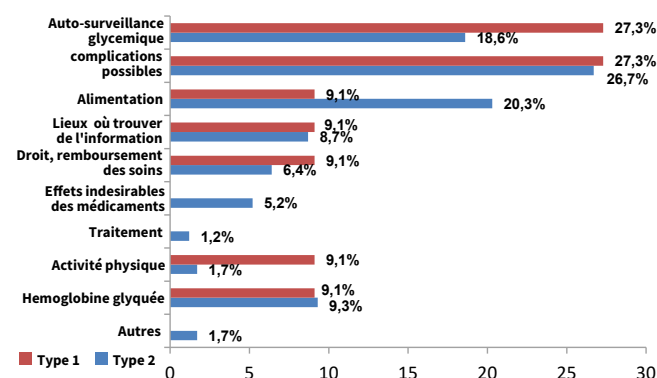


Figure 1. Les principaux sujets liés au diabète à propos desquels les diabétiques souhaitent être plus informés.

glycémique, complications, droits et remboursement des soins et l'activité physique) et diabétiques de type 2 (complications, alimentation et l'auto-surveillance glycémique). Ceci pourrait être lié à la complexité de gestion spéci-

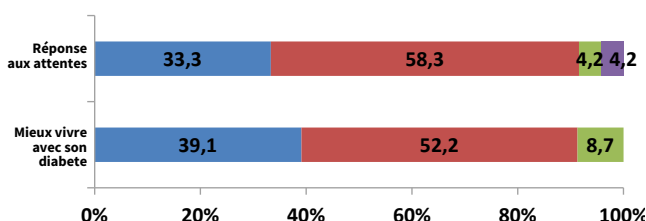


Figure 3. Opinions des diabétiques sur les apports de l'éducation thérapeutique de chaque pathologie.

La faible demande d'information concernant l'activité physique par les patients atteints de diabète de type 2 pourrait être due au fait que ces derniers ne comprennent pas son importance dans la gestion de leur diabète ou qu'ils ne voient plutôt pas le besoin d'informations sur ce sujet.

L'étude souligne l'importance primordiale accordée au médecin dans la transmission des informations sur le diabète. En effet, les personnes diabétiques trouvent des informations principalement auprès de leur médecin. Des résultats comparables ont été observés dans l'étude ENTRED^[16], qui montre que les personnes diabétiques trouvent des informations très majoritairement auprès de leur médecin (80%). Une enquête, réalisée en France, en 2011, auprès des usagers de médecine générale montre que leurs principales préoccupations concernent la relation médecin-patient et, en particulier, l'échange d'informations^[20]. En tenant compte de ces résultats, il est nécessaire de développer l'accès à l'information auprès d'autres sources (autres soignants, associations...) vers lesquels les médecins peuvent orienter les patients. L'un des fondements de l'éducation thérapeutique est la mise en place d'une relation soignant-soigné de qualité favorisant la création d'une alliance thérapeutique. Il s'agit, à chaque rencontre, d'évaluer avec le patient où il en est, puis de convenir de ce qui pourrait éventuellement l'aider à mieux se prendre en charge^[21].

Par ailleurs, un diabétique sur quatre (27,6%) déclare se renseigner sur le diabète, principalement dans des supports d'information écrits, bien avant internet ou d'autres sources. Il serait intéressant de développer des supports d'informations écrits.

Les diabétiques sont dans une situation où les traitements ne peuvent pas résoudre complètement leur problème de santé. Ils sont donc soumis au quotidien à un traitement complexe, dans lequel leurs habitudes de vie sont à considérer. Le développement des pratiques d'éducation du patient a démontré que l'information et la prescription ne suffisaient pas, et que le problème aujourd'hui était d'outiller et d'accompagner les patients dans leur travail quotidien^[4].

5. CONCLUSION

Les patients pensent être bien informés, mais ils recherchent encore des conseils, surtout sur leur vie quotidienne. Comme les médecins sont leur principale source d'information, il serait utile d'impliquer d'autres professionnels de santé et des associations de patients. L'éducation thérapeutique du diabète doit permettre aux patients de mieux comprendre leur maladie, d'apprendre les gestes essentiels et d'adapter leur mode de vie. Pour cela, la collaboration entre différents professionnels de santé est essentielle, que ce soit en consultation individuelle ou en séances collectives. La qualité de l'information reçue joue un rôle clé dans l'évolution de la maladie. Une approche éducative multidisciplinaire est donc un levier important pour mieux gérer le diabète et prévenir ses complications.

DÉCLARATION D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêt en relation avec cet article.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient toutes les personnes que nous avons enquêtées et l'ensemble des enquêteurs pour leur contribution active à la réalisation de cette étude.

RÉFÉRENCES

- Colagiuri R, Eigenmann CA. A national consensus on outcomes and indicators for diabetes patient education. *Diabet Med*. 2009;26:442-6.
- Scain SF, Friedman R, Gross JL. A structured educational program improves metabolic control in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Educ*. 2009;35:603-11.
- Duke SA, Colagiuri S, Colagiuri R. Individual patient education for people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;21(1):CD005268.
- Deakin T, McShane CE, Cade JE, Williams RD. Group-based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;18(2):CD003417.
- Organisation mondiale de la santé. Éducation thérapeutique du patient : programme de formation continue pour professionnels de soins dans le domaine de la prévention des maladies chroniques. Recommandations d'un groupe de travail de l'OMS. 1998.
- Tan E, Khoo J, Gani LU, Malakar RD, Tay TL, Tirukonda PS, et al. Effect of multidisciplinary intensive targeted care in improving diabetes mellitus outcomes: a randomized controlled pilot study - the Integrated Diabetes Education, Awareness and Lifestyle modification in Singapore (IDEALS) Program. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;20:110.
- Gucciardi E, Xu C, Vitale M, Lou W, Horodezny S, Dorado L, et al. Evaluating the impact of onsite diabetes education teams in primary care on clinical outcomes. *BMC Fam Pract*. 2020;21:1-10.
- Clement S. Diabetes self-management education. *Diabetes Care*. 1995;18:1204-14.
- Aujoulat I. L'empowerment des patients atteints de maladies chroniques. Des processus multiples : auto-détermination, auto-efficacité, sécurité et cohérence identitaire [thèse]. Louvain-la-Neuve : Université catholique de Louvain; 2007. p. 182.
- Abuyassin B, Laher I. Diabetes epidemic sweeping the Arab world. *World J Diabetes*. 2016;7(8):165-74.
- 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;63:225-32.
- Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:412-9.
- Agardh E, Allebeck P, Hallqvist J, Moradi T, Sidorchuk A. Type 2 diabetes incidence and socioeconomic position: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2011;40(3):804-18.
- Agardh E, Agardh CD, Hansson-Lundblad C. The five-year incidence of blindness after introducing a screening programme for early detection of treatable diabetic retinopathy. *Diabet Med*. 1993;10:555-9.
- Agarwal D, et al. Risk factors of non-communicable diseases in India: a systematic review. *Int J Med Res Prof*. 2016;2(5):6-10.
- Fournier C, Chabert A, Mosnier-Pudar H, Aujoulat I, Fagot-Campagna A, Gautier A. Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques traitées (ENTRED) 2007-2010 [Internet]. 2011. Disponible sur: www.inpesante.fr/etudes/pdf/rapport-entred.pdf
- Maesa AC, Baudrant-Boga M, Debati I, Benhamou PY. Une offre éducative spécifique durant le temps d'hospitalisation ? Analyse des besoins éducatifs des patients diabétiques de type 2 hospitalisés comparés à ceux perçus par les soignants. *Le Pharm Hosp Clin*. 2014;49:e29-e196e164.
- Pienkowska A, Ang CS, Mammadova M, Azlan Mahadzir DM. A diabetes education app for people living with type 2 diabetes: co-design study. *JMIR Form Res*. 2023;7:e45059.
- Mosnier-Pudar H, Hochberg G, Eschwege E, Virally ML, Halimi S, Guillausseau PJ, et al. How do patients with type 2 diabetes perceive their disease? Insight from the French DIABASIS survey. *Diabetes Metab*. 2009;35:220-7.
- Krucien N, Le Vaillant M, Pelletier-Fleury N. Les transformations de l'offre de soins correspondent-elles aux préoccupations des usagers de médecine générale ? *Questions Econ Santé*. 2011;163:6.
- Meillet L, Combes J, Penfornis A. Prise en charge du diabète de type 2 : l'éducation thérapeutique. *Presse Med*. 2013;42:880-5.

Facteurs associés au risque de survenue du cancer chez le diabétique de type 2 : Etude cas-témoin

Risk Factors for Cancer in Type 2 Diabetes: A Case-Control Study

A. Rahou, N. Midoun, M. Belhadj

Médecine Interne EHU 1^{er} Novembre 1954 Oran

RÉSUMÉ

Introduction : Actuellement, le lien entre le cancer et le diabète est bien établi, du moins d'un point de vue épidémiologique. Cependant, peu de données sont rapportées dans la littérature sur les facteurs prédictifs de la survenue d'un cancer chez les patients atteints de diabète de type 2.

Sur cette base, nous avons mené une étude descriptive avec un recueil rétrospectif visant à identifier les facteurs prédictifs de la survenue du cancer chez les patients diabétiques de type 2, dans le cadre d'une expérience au sein de l'EHU d'Oran.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude cas-témoin monocentrique. Les cas étaient des patients diabétiques de type 2 atteints de cancer, vus avant toute intervention thérapeutique, et les témoins étaient des patients diabétiques de type 2 recrutés au sein du service de médecine interne. Après la collecte des données, une analyse uni- et multivariée a été réalisée.

Résultats : Au total, 484 patients ont été inclus, dont 185 cas et 299 témoins. L'âge moyen des deux groupes était de $61,48 \pm 11,29$ ans, avec une durée moyenne du diabète de $10,29 \pm 7,99$ ans et une HbA1c moyenne de $7,97 \pm 1,78$. L'analyse multivariée a mis en évidence plusieurs facteurs prédictifs : sexe masculin (OR ajusté : 2,058), antécédents familiaux de diabète (OR ajusté : 2,187), obésité (OR ajusté : 1,605), neuropathie (OR ajusté : 1,988), microalbuminurie (OR ajusté : 2,404), tension artérielle $\geq 130/85$ mm Hg (OR ajusté : 1,604) et traitement par insuline (OR ajusté : 1,467).

Conclusion : Malgré la complexité des interactions entre les facteurs d'exposition liés au diabète et le risque de cancer, cette étude a permis d'évaluer ces risques dans une population particulière, encore peu étudiée dans la littérature. Ce travail met en évidence des associations inédites qui pourraient faire l'objet d'études ultérieures.

Mots-clés : Cancers solides, diabète de type 2, obésité, facteurs de risque, étude cas-témoin.

ABSTRACT

Introduction: The link between cancer and diabetes has been well established, at least from an epidemiological perspective. However, little data has been reported in the literature regarding predictive factors for cancer occurrence in type 2 diabetic patients.

Based on this rationale, we conducted a descriptive study with retrospective data collection to identify predictive factors for cancer in type 2 diabetic patients within the framework of an investigation at the University Hospital Establishment of Oran (EHUO).

Materials and Methods: This is a monocentric case-control study. The cases consisted of type 2 diabetic patients diagnosed with cancer, seen before any therapeutic intervention, while the controls were type 2 diabetic patients recruited from the internal medicine department. After data collection, a univariate and multivariate analysis was performed.

Results: A total of 484 patients were included, comprising 185 cases and 299 controls. The mean age in both groups was 61.48 ± 11.29 years, with an average diabetes duration of 10.29 ± 7.99 years and a mean HbA1c of 7.97 ± 1.78 . Multivariate analysis identified several predictive factors: male sex (adjusted OR: 2.058), family history of diabetes (adjusted OR: 2.187), obesity (adjusted OR: 1.605), neuropathy (adjusted OR: 1.988), microalbuminuria (adjusted OR: 2.404), blood pressure $\geq 130/85$ mm Hg (adjusted OR: 1.604), and insulin treatment (adjusted OR: 1.467).

Conclusion: Despite the complexity of associations between diabetes-related exposure factors and cancer risk, this study allowed us to assess these risks in a specific population that has been little analyzed in the literature. Our findings highlight novel associations that may be the subject of further research.

Key words: Solid cancers, type 2 diabetes, obesity, risk factors, case-control study.

INTRODUCTION :

L'incidence du diabète et du cancer a considérablement augmenté ces dernières années surtout dans les régions à moyen et à faible revenu ⁽¹⁾. Mais ce qui est inquiétant encore plus c'est l'augmentation de l'incidence du cancer et son taux de mortalité chez les patients diabétiques, particulièrement les diabétiques de type 2 ⁽²⁾.

Un grand nombre de preuves épidémiologiques ont indiqué que le diabète est considéré comme un facteur de risque indépendant pour le développement du cancer ^(2,3). Une méta analyse, regroupant plus de 250 000 patients a montré une augmentation de 10% du risque relatif de développer un cancer en présence d'un diabète sucré avec un RR =1,10 [1,04-1,17] (7-9). En 2012, 280 100 cas de cancer dans le monde étaient directement liés au diabète ^(7,10), malgré l'existence de nombreux facteurs de confusion communs au diabète et au cancer tel que l'obésité, la sédentarité, le tabagisme et le vieillissement. Dans la région du MENA (middle east north africa), les estimations de la prévalence sont passées de 7.3% à 11.6% chez les hommes et de 3,7% à 5,8% chez les femmes ⁽¹⁰⁾.

Les associations ou les taux étaient significatifs sont le cancer du sein et de l'endomètre chez les femmes et le cancer colorectal et le foie chez les deux sexes ^(11,12). Le diabète semble être un facteur protecteur pour le cancer de la prostate grâce à une méta-analyse qui a montré une réduction minimale du risque de cancer de la prostate, mais significative de 9 % (IC 95 % 4-14%) ⁽¹³⁾.

Il y a peu de données qui sont rapportées dans la littérature sur les facteurs prédictifs de survenue de cancer chez le patient diabétique. Sur ce rationnel, nous avons mené une étude dont l'objectif était d'identifier les facteurs prédictifs de survenue de cancer dans une population de patients diabétiques de type 2.

PATIENTS ET MÉTHODES :

- Type de l'étude :

Il agit d'une étude analytique rétrospective mono centrique de type cas -témoin réalisée sur une période allant de janvier 2014 au 30 septembre 2021.

- Population de l'étude et déroulement de l'étude :

Les patients inclus sont des patients diabétiques de type 2 âgés d'au moins 18 ans, suivis ou orientés à la consultation de diabétologie.

Le groupe des cas est représenté par des patients diabétiques de type 2 passés en oncologie médicale pour un cancer solide, diagnostiqué et confirmé histologiquement. Les données recueillies sont celles enregistrées au moment du diagnostic du cancer et avant toute intervention thérapeutique afin d'éviter toutes sortes de biais. Ont été exclus les diabétiques type 2 dont le diagnostic du cancer a précédé le diabète et toute pathologie intercurrente pouvant gêner le recueil ou l'analyse des données.

Dans certaines situations, l'information est complétée par le médecin traitant (diabétologue ou oncologue) ou par un contact téléphonique avec le patient. On a utilisé la classification CIM10 et CIMO3 pour le codage des cancers selon leur topographie.

Les témoins sont sélectionnés en même temps que les cas. Deux témoins sont choisis pour chaque cas. Ces témoins sont des patients diabétiques types 2 indemnes de cancer, suivis en unité diabétologie à l'hôpital de jour où un questionnaire était rempli avec les mêmes modalités effectuées pour les cas. Ce questionnaire comportant 4 parties renseignant respectivement sur les facteurs sociodémographiques, paramètres anthropométriques et mode de vie (taille, poids, BMI, tour de taille, activité sportive, consommation de tabac, consommation d'alcool), les antécédents personnels et familiaux (HTA et diabète, bilan de toutes les complications micro-angiopathies et macro angiopathies, HbA1c, bilan lipidique) et la dernière partie réservée uniquement aux cas (date de diagnostic du cancer, localisation, type histologique et classification TNM).

- Analyse statistique :

L'analyse statistique a été réalisée sur le logiciel SPSS version 20. Une analyse descriptive a d'abord été faite permettant le calcul des moyennes avec leur écart-type pour les variables quantitatives et un calcul des proportions pour les variables qualitatives. Une analyse univariée a été réalisée afin de préciser les facteurs possiblement associés au cancer dans la population de l'étude au seuil de 0,10. Les facteurs retenus dans le modèle final ont été obtenus par analyse multi variée au seuil de 0,05.

RÉSULTATS :

1- Analyse descriptive :

Les caractéristiques de la population étudiée sont données dans le tableau 1 et 2.

484 patients ont été inclus : 185 cas de cancer et 299 témoins. L'âge moyen était 61,48±11,29 ans, l'ancienneté de diabète (années) était 10,29±7,99, la majorité des patients avait un IMC pathologique (>25 Kg/m²), 81,4% des patients avaient une obésité abdominale et 77,8% avaient un syndrome métabolique.

L'hypertension artérielle était présente chez 57% de l'ensemble des patients. La prévalence des complications vasculaires était : l'AOMI 8,8%, l'AVC 7,2%, la cardiopathie ischémique 13% et pour les complications microangiopathiques : rétinopathie 23%, microalbuminurie 40,4%, neuropathie périphérique 30%.

Presque la moitié des patients était sous insuline, plus de 70% sous metformine et 1% seulement étaient sous les nouvelles classes thérapeutiques.

Dans cette étude les cancers digestifs étaient les plus fréquents avec deux localisations majoritaires de l'ensemble des localisations digestifs : colon 38,8% et pancréas 36,1%.

Les cancers gynécologiques occupent la deuxième place. Le cancer du sein représente 78,8% de l'ensemble des localisations gynécologiques.

Plus de la moitié des cancers urologiques (52,2%) était des cancers de la prostate.

Au moment du diagnostic, 67,7% des cancers tous types confondus étaient localement avancés, 37,2% des cancers étaient métastatiques et 29,5% étaient avec un envahissement ganglionnaire.

2- Analyse univariée :

Dans l'analyse univariée, ont été étudiés les caractères démographiques des patientes, niveau d'instruction, statut marital, les habitudes de vie des patients (Sédentarité, tabagisme, alcoolisme), les facteurs de risque cardio-vasculaires (HTA, dyslipidémie, obésité), les données concernant le diabète et ses complications (ancienneté, HbA1c, rétinopathie diabétique, néphropathie diabétique et les antécédents d'ECV).

L'analyse a permis de retenir de manière significative ou à la limite de la significativité (tableau 3) : le sexe masculin, l'obésité, l'antécédent familial de diabète, l'ancienneté du diabète, le déséquilibre glycémique, une tension artérielle ≥130/85 mm Hg mais aussi les complications microvasculaires et le traitement par insuline.

3- Analyse multivariée :

Les méthodes utilisées sont :

La méthode ascendante dite "pas à pas"

La méthode "Entrée" qui consiste à bloquer toutes les variables du modèle logistique.

Les facteurs prédictifs retrouvés lors de l'analyse multi variée sont (Tableau 4) : Sexe masculin [OR 2,058], antécédent familial de diabète [OR 2,187], obésité [OR 1,605], neuropathie [OR 1,988], micro albuminurie [OR 2,404], tension artérielle ≥ 130/85 mm Hg [OR 1,604] et traitement par insuline [OR 1,467].

DISCUSSION

Dans cette étude, le sexe masculin semble être un facteur lié au risque de cancer avec un OR ajusté à 2.058 [1,32-3,19] p = 0.001. Ce risque associé au sexe masculin peut être lié à la fréquence de l'incidence du DT2 chez l'homme qui est supérieure à celle des femmes après ajustement sur l'âge ^(3,15), donc cette prédisposition est liée au diabète.

Pour les facteurs liés directement aux caractéristiques du diabète, l'antécédent familial de DT2 était fortement lié au risque de survenue du cancer dans cette étude avec un OR ajusté 2,187 [1,394-3,43] et un P < 10⁻³

L'implication des facteurs génétiques dans les deux pathologies a bien été démontrée et il existe des facteurs environnementaux sur rajouté qui déclenchent la maladie dans les deux cas ⁽¹⁶⁾. Le point commun entre le cancer et le diabète c'est qu'il existe des anomalies génétiques responsables d'altération des voies de signalisations impliquées à la fois dans le métabolisme glucidique et dans la croissance cellulaire (prolifération cellulaire et apoptose) ⁽¹⁷⁾.

Dans l'analyse uni variée, on a constaté qu'un diabète évoluant depuis au moins

15 ans était associée au risque de survenue du cancer toutes localisations confondues (ceux retrouvées dans notre série) avec un OR à 1,44 [0,92-2,23] et un P à la limite de la significativité (P = 0.086). Logiquement plus le délai d'exposition est important plus le risque augmente et d'un point de vue physiopathologique, l'exposition aux facteurs hormonaux et à l'hyperglycémie augmente le risque de survenue du cancer ⁽¹⁸⁾.

Certaines études dans la littérature suggèrent qu'il existe une relation négative entre le cancer et la durée du diabète et ceci pour certaines localisations. Une étude cas-témoins menée à Washington a montré que indépendamment des autres facteurs de risque, le diabète était fortement lié au cancer de l'endomètre OR = 1,7 [1,2-2,3] et les diabétiques dont l'évolution est de moins de cinq ans (< 5 ans) ont un risque deux fois plus élevé que ceux dont l'évolution est élevée (≥ 5 ans) (2,19). Le cas particulier du cancer du pancréas ou les études ont indiqué que l'association entre le diabète et le cancer pancréatique (CP) est bidirectionnelle et qu'il existe un risque inverse de diabète et de CP en fonction de la durée ⁽²⁾.

Néanmoins, d'autres études ont constaté une relation positive entre la durée du diabète et l'apparition du cancer, c'est le cas d'une étude cas-témoins évaluant le risque de survenue du cancer de la vessie chez le diabétique et qui suggère que le risque de cancer augmente avec la durée du diabète (OR = 1,92 pour 1-5 ans, 1,63 pour 5-10 ans, 2,39 pour 10-15 ans et 2,58 pour ≥ 15 ans) ⁽²⁰⁾. Parmi les caractéristiques de cette étude, c'est qu'elle n'était composée que de patients atteints de diabète de type 2 et on a choisit d'utiliser le taux d'HbA1c comme critère de jugement ce qui renseigne le mieux sur l'équilibre glycémique contrairement à d'autres études qui se sont basées sur des glycémies à jeun et des glycémies provoqués par voie orale (HGPO) ^(21,22).

On a constaté qu'une HbA1c ≥ 7% était liée à un risque de cancer multiplié par 1,44 [0,94-2,21] avec un P = 0,075 en analyse uni variée, ce constat est compatible avec le fait que l'hyperglycémie joue un rôle important dans l'oncogénèse, à titre de rappel beaucoup d'études menées in vitro ont indiqué que l'hyperglycémie accélère le dysfonctionnement mitochondrial et qu'elle est à l'origine de la production des radicaux libres et les espèces réactives de l'oxygène (ROS) ⁽²³⁾. Ces derniers sont fortement impliqués dans les dommages de l'ADN, ce qui est à l'origine de mutations des gènes responsables de la prolifération, la migration et l'adhésion cellulaire ⁽²⁴⁾.

Les études réalisées sur l'association entre l'équilibre glycémique et le risque de cancer ont donné des résultats contradictoires. Aucune méta-analyse n'a encore été publiée qui consolide le risque de différents types de cancers avec différentes fourchettes de HbA1c ⁽²⁵⁾. Néanmoins, une analyse post hoc regroupant plusieurs études réalisées entre 1960 et 2014 ⁽²⁵⁾ a révélé que l'hyperglycémie chronique, telle que quantifiée par les taux d'HbA1c, était corrélée à un risque accru de cancers digestifs (colorectal, gastrique, hépatique et pancréatique) et éventuellement du cancer du sein ⁽²⁵⁾. Ces tendances observées différaient selon les types de cancer ⁽²⁵⁾.

Dans cette étude également, le risque de survenue de cancer était multiplié par 1,69 [1,14-2,50] chez les patients diabétiques sous insuline avec un P = 0.009.

A titre de rappel, les analogues ont une affinité plus importante pour le récepteur de l'IGF-1, donc un pouvoir mitogène plus important ^(26,27).

notre étude s'ajoute aux autres études observationnelles qui retrouvaient un risque accru de cancer tous sites confondus associés à l'utilisation d'insuline ⁽²⁸⁾. Ces études au nombre de 15 ont été regroupées dans une méta analyse (562 043 patients diabétiques de type 2) qui a démontré qu'il y avait un RR = 1,23 [1,13-1,33] lié à l'utilisation de l'insuline ⁽²⁸⁻³⁰⁾.

D'un autre côté, le projet (CARING) ⁽³¹⁾ et l'étude ORIGIN n'ont mis en évidence aucun risque supplémentaire sous analogues lents par rapport aux autres traitements, particulièrement la Glargine U100 ^{(32) (33)}.

Les controverses ayant suivies les publications de ces études ont conduit l'Agence européenne du médicament (EMA), ainsi que la Food and Drug Administration (FDA), à souhaiter des études complémentaires de type pharmaco-épidémiologiques pour mieux évaluer ce lien ^(28,34).

Notre étude a montré que l'obésité définie par un IMC > 30 kg/m² était fortement liée au risque de cancer. Ce risque était multiplié par 1,6 avec un P très significatif (P = 0.036).

A noter aussi que dans cette étude la majorité des patients avait un IMC pathologique, supérieur ou égal à 25 Kg/m² dans les deux groupes, la moyenne de l'IMC dans le groupe des cas était 29,07 ± 5,64 kg/m² et dans le groupe des témoins : 28,15 ± 6,14 kg/m².

Dans le monde, environ 6 % des cas de cancer en 2012 étaient attribuables au diabète et à un IMC élevé, ceci est en rapport avec l'augmentation continue de la prévalence de ces deux facteurs de risque depuis 2002. Les estimations de la prévalence du cancer lié à IMC élevé dans la région du MENA sont passées de 9.1 % à 14.6% chez les hommes et de 10.1 % à 14.3% chez les femmes ⁽¹⁰⁾.

Nos constatations convergent avec ces données de la littérature qui affirment

que les pays à faible et moyen revenu ont connu les plus fortes augmentations du nombre de cas de cancer attribuables à la fois au diabète et à un IMC élevé ⁽¹⁰⁾.

Dans cette étude contrairement aux complications macro vasculaires, les complications micro vasculaires étaient associées de manière significative au risque de cancer. La seule étude à laquelle on pouvait se comparer était une étude réalisée, à partir des données d'une cohorte « SURDIAGENE », dans le cadre d'un projet de thèse intitulé « Cancer, diabète et complications vasculaires : approche épidémiologique de cohortes oncogériatrique et diabétique » réalisé par Evelyne Liuu ⁽⁷⁾. l'analyse à partir de cette cohorte ne montrait pas de relation entre les complications vasculaires et la fréquence des cancers, aussi bien prévalents qu'incidents ⁽⁷⁾.

Il faut savoir que les inhibiteurs du mTOR (pour mammalian target of rapamycin) sont utilisés non seulement en oncologie comme facteurs anti angiogénique ^(35,36), mais aussi en diabétologie principalement au cours de la rétinopathie proliférante ⁽³⁷⁾. La voie PI3K/Akt/mTOR est impliquée en grande partie dans la perturbation du métabolisme glucidique dans le tissu rétinien et l'inhibition de cette voie de signalisation pourrait bloquer la progression d'une rétinopathie diabétique ⁽³⁷⁾, comme elle pourrait aussi avoir des effets protecteurs sur la néphropathie diabétique dans les modèles animaux de diabète de type 1 et de type 2 ^(38,39).

Toutes ces données de la littérature représentent une preuve solide de l'implication de la voie du mTOR dans la progression du diabète (complications micro vasculaire) et dans la prolifération tumorale.

Enfin on a retrouvé dans notre échantillon trois types de cancers parmi les cinq cités comme les plus fréquents dans le monde et dans les pays du MENA chez le patient diabétique et qui sont par ordre décroissant : cancer du sein 28,1%, cancer colorectal 16,7% et le cancer du pancréas 15,6%.

Nos résultats confirment encore une fois la fréquence du cancer du sein chez la femme et le cancer colorectal et pancréatique chez les deux sexes ⁽¹²⁾.

Un autre constat, le caractère avancé et agressif des cancers retrouvés selon la classification TNM puisque au moment du diagnostic, 67,7% étaient des cancers localement avancés (T3, T4), 37,2% des cancers étaient métastatiques (M1) et presque 30% étaient avec un envahissement ganglionnaire (N2, N3). dans la littérature, le cancer est plus sévère chez le diabétique ⁽⁴⁰⁾ et il y a un hasard ratio de 1,25 de décès par cancer chez les diabétiques, en comparaison avec des personnes non diabétiques ⁽⁴⁰⁾.

CONCLUSION

Malgré la complexité des interactions entre les facteurs d'exposition liés au diabète et le risque de cancer, cette étude a atteint ses objectifs en permettant d'évaluer ces risques dans une population spécifique, encore peu analysée dans la littérature. Ce travail a confirmé certains facteurs de risque de cancer associés au diabète de type 2 et a mis en évidence des associations inédites, ouvrant ainsi la voie à de futures recherches.

Certains facteurs de risque sont non modifiables, tels que le sexe masculin, l'ancienneté du diabète et les antécédents familiaux. D'autres, en revanche, sont modifiables et pourraient être intégrés dans les recommandations de prise en charge courante afin de réduire le risque de cancer chez les patients diabétiques.

Par ailleurs, les voies de signalisation, notamment celle de mTOR, pourraient constituer un point de départ prometteur dans le domaine de la recherche en biologie moléculaire. Une meilleure compréhension de ces mécanismes pourrait aboutir au développement de nouvelles molécules thérapeutiques, notamment des thérapies ciblées en diabétologie.

Déclaration de liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Tableau1 : Analyse descriptive de la population étudiée : variables quantitatives

Variables	Cas (n=185)		Témoins (n=299)		Total (n=484)	
	moyenne	Ecart-type	moyenne	Ecart-type	moyenne	Ecart-type
Age (années)	60,20	12,28	62,27	10,58	61,48	11,29
IMC (kg/m2)	29,07	5,64	28,15	6,14	28,50	5,96
Tour de taille (cm)	101,47	12,68	97,46	11,76	152,33	12,26
Ancienneté du diabète	11,01	9,24	9,85	7,09	10,29	7,99
(ans)	78,49	23,21	80,05	22,37	79,46	22,68
Clairance créatinine	132,60	22,41	128,03	21,04	129,78	21,66
(ml/mn)	75,97	12,65	72,90	11,21	74,08	11,86
Pression systolique	0,43	0,14	0,44	0,16	0,43	0,16
(PAS)	1,00	0,39	1,03	0,40	1,02	0,40
Pression diastolique	1,36	0,75	1,37	0,61	1,37	0,66
(PAD)	8,31	1,93	7,75	1,65	7,97	1,78
HDL-C (g/l)						
LDL-C (g/l)						
Triglycérides (g/l)						
HbA1c						

Tableau2 : Analyse descriptive de la population étudiée : variables qualitatives

Variables	Cas (n=185)		Témoins (n=299)		Total (n=484)	
	nombre	%	nombre	%	nombre	%
<u>Sexe</u>						
- Masculin	86	46,5	116	38,8	202	41,7
- Féminin	99	53,5	183	61,2	282	56,2
<u>Niveau d'instruction</u>						
- Illettré	44	23,7	81	27	125	25,8
- Primaire	71	38,3	83	27,7	154	31,8
- Secondaire	52	28,1	94	31,4	146	30,1
- Universitaire	18	9,7	41	13,7	59	12,1
<u>Mode de vie</u>						
- Sédentarité	66	35,6	119	39,7	185	38,2
- Marche à pieds	92 27	49,7 14,5	134 46	44,8 15,3	226 73	46,6 15
- Activité physique	17	9,1	30	10	47	9,7
<u>Tabagisme</u>	168	90	269	89,9	437	90,2
- Oui						
- Non	49	26,4	104	34,7	153	31,6
<u>Traitement du diabète</u>	143	77,2	225	75,2	368	76
- Régime	45	24,3	61	20,4	106	21,9
- Metformine	102	55,1	119	39,7	221	45,6
- Sulfamides	23	12,4	23	7,6	46	9,5
- Insuline	145	78,3	188	62,8	333	68,8
- Autres	40	21,6	111	37,1	151	31,1

Tableau3 : Analyse uni variée des facteurs liés au diabète de type 2 pouvant être à l'origine de survenue du cancer (P<0.10)

Variables	OR	IC à 95%	P à 10%
Sexe : Masculin	1,37	[0,93-2,03]	0,095 Limite S
Antécédent familial de DT2	2,14	[1,37-3,35]	< 10 ⁻³ S
obésité	1,44	[0,95-2,15]	0,059 Limite S
PA ≥ 130/85	1,80	[1,21-2,67]	0,002 S
Rétinopathie diabétique	1,59	[1,01-2,50]	0,033 S
Micro albuminurie	2,48	[1,65-3,74]	< 10 ⁻⁵ S
Neuropathie diabétique	1,71	[1,15-2,52]	0,044 S
Au moins une complication MICRO	1,45	[0,97-2,17]	0,053 Limite S
Ancienneté DT2 ≥ 15	1,44	[0,92-2,23]	0,086 Limite S
HbA1c ≥ 7%	1,44	[0,94-2,21]	0,075 Limite S
Traitement par Insuline	1,86	[1,26-2,75]	< 10 ⁻³ S

Tableau4 : Analyse multi variée des facteurs liés au diabète de type 2 et leur rôle dans la survenue du cancer (P<0.05)

Variables	OR ajusté	IC à 95%	P à 5%
Sexe : Masculin	2,05	[1,32-3,19]	0.001
Antécédent familial de DT2	2,18	[1,39-3,43]	0.001
obésité	1,60	[1,03-2,49]	0,036
PA ≥ 130/85	1,60	[1,07-2,40]	0.022
Neuropathie	1,98	[1,01-3,91]	0,047
Micro albuminurie	2,40	[1,59-3,63]	< 10⁻³
Traitement par Insuline	1,69	[1,14-2,50]	0.009

RÉFÉRENCES

- 1 Home, Resources, Diabetes L with, Acknowledgement, FAQs, Contact, et al. IDF Diabetes Atlas 2021 | IDF Diabetes Atlas [Internet]. Disponible sur : <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
- 2 Wang M, Yang Y, Liao Z. Diabetes and cancer: Epidemiological and biological links. *World J Diabetes*. 2020 Jun 15;11(6):227-38.
- 3 Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care*. 2010 Jul;33(7):1674-85.
- 4 Perspectives on comorbidity and cancer in older patients: approaches to expand the knowledge base - PubMed [Internet]. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11181680/>
- 5 Renehan AG, Yeh HC, Johnson JA, Wild SH, Gale EA, Møller H, et al. Diabetes and cancer (2): evaluating the impact of diabetes on mortality in patients with cancer. *Diabetologia*. 2012 Jun;55(6):1619-32.
- 6 Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, Pears KS, Stein KB, Derr RL, et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008 Dec 17;300(23):2754-64.
- 7 Liuu E. Cancer, diabète et complications vasculaires : approche épidémiologique de cohortes oncogériatrique et diabétique. Université de Poitiers; 2020.
- 8 Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012 Mar 20;7(3):e33411.
- 9 Johnson JA, Carstensen B, Witte D, Bowker SL, Lipscombe L, Renehan AG. Diabetes and cancer (1): evaluating the temporal relationship between type 2 diabetes and cancer incidence. *Diabetologia*. 2012;55(6):1607-18.
- 10 Pearson-Stuttard J, Zhou B, Kontis V, Bentham J, Gunter MJ, Ezzati M. Worldwide burden of cancer attributable to diabetes and high body-mass index: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Jun;6(6):e6-15.
- 11 International Diabetes Federation. IDF-ATLAS-FRENCH-BOOK.pdf.
- 12 Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, Ntzani EE, Ioannidis JP. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMJ*. 2015;350:g7607.
- 13 Masson E. Aspects épidémiologiques de l'association diabète et cancer [Internet]. EM-Consulte. [cité 2022 Jan 11]. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/282725/aspects-epidemiologiques-de-lassociation-diabete-e>
- 14 Schiel R, Beltschikow W, Steiner T, Stein G. Diabetes, insulin, and risk of cancer. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2006;28(3):169-75.
- 15 National Diabetes Statistics Report | Diabetes | CDC [Internet]. Disponible sur : <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics-report/index.html>
- 16 Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2009;16(4):1103-23.
- 17 Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling at a glance. *J Cell Sci*. 2009 Oct 15;122(Pt 20):3589-94.
- 18 Godsland IF. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in the development and progression of cancer. *Clin Sci*. 2010;118(5):315-32.
- 19 Saltzman BS, Doherty JA, Hill DA, Beresford SA, Voigt LF, Chen C, et al. Diabetes and endometrial cancer: an evaluation of the modifying effects of other known risk factors. *Am J Epidemiol*. 2008 Mar 1;167(5):607-14.
- 20 Turati F, Polesel J, Di Maso M, Montella M, Libra M, Grimaldi M, et al. Diabetes mellitus and the risk of bladder cancer: an Italian case-control study. *Br J Cancer*. 2015;113(1):127-30.
- 21 Stattin P, Björ O, Ferrari P, Lukanova A, Lenner P, Lindahl B, et al. Prospective study of hyperglycemia and cancer risk. *Diabetes Care*. 2007 Mar;30(3):561-7.
- 22 Rapp K, Schroeder J, Klenk J, Ulmer H, Concin H, Diem G, et al. Fasting blood glucose and cancer risk in a cohort of more than 140,000 adults in Austria. *Diabetologia*. 2006;49(5):945-52.
- 23 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
- 24 Masur K, Vetter C, Hinz A, Tomas N, Henrich H, Niggemann B, et al. Diabetogenic glucose and insulin concentrations modulate transcriptome and protein levels involved in tumour cell migration, adhesion, and proliferation. *Br J Cancer*. 2011 Jan 18;104(2):345-52.
- 25 de Beer JC, Liebenberg L. Does cancer risk increase with HbA1c, independent of diabetes? *Br J Cancer*. 2014 Apr;110(9):2361-8.
- 26 Kurtzhals P, Schäffer L, Sørensen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes*. 2000;49(6):999-1005.
- 27 Liefvendahl E, Arnqvist HJ. Mitogenic effect of the insulin analogue glargine in malignant cells in comparison with insulin and IGF-I. *Horm Metab Res*. 2008;40(6):369-74.
- 28 Faillie JL, Bringer J. Le risque de cancer associé aux médicaments du diabète de type 2 (metformine, sulfonylurées et insulines). *Médecine Mal Métaboliques*. 2014;8(4):365-71.
- 29 Janghorbani M, Dehghani M, Salehi-Marzjarani M. Systematic review and meta-analysis of insulin therapy and risk of cancer. *Horm Cancer*. 2012;3(4):137-46.
- 30 Colmers IN, Bowker SL, Tjosvold LA, Johnson JA. Insulin use and cancer risk in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes Metab*. 2012;38(6):485-506.
- 31 Cignarelli A, Genchi VA, Caruso I, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, et al. Diabetes and cancer: Pathophysiological fundamentals of a «dangerous affair». *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Sep;143:378-88.
- 32 But A, De Bruin ML, Bazelier MT, Hjellevik V, Andersen M, Auvinen A, et al. Cancer risk among insulin users: comparing analogues with human insulin in the CARING five-country cohort study. *Diabetologia*. 2017;60(9):1691-703.
- 33 Borgeleau N, Yakubovich N, Dagenais GR, Rosenstock J, Probstfield J, Yu PC, et al. The association of basal insulin glargine and/or n-3 fatty acids with incident cancers in patients with dysglycemia. *Diabetes Care*. 2014;37(5):1360-6.
- 34 Pocock SJ, Smeeth L. Insulin glargine and malignancy: an unwarranted alarm. *Lancet*. 2009;374(9689):511-3.
- 35 Guertin DA, Sabatini DM. Defining the role of mTOR in cancer. *Cancer Cell*. 2007;12(1):9-22.
- 36 Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell*. 2012;149(2):274-93.
- 37 Jacot JL, Sherris D. Potential therapeutic roles for inhibition of the PI3K/Akt/mTOR pathway in the pathophysiology of diabetic retinopathy. *J Ophthalmol*. 2011;2011:Article ID 589813.
- 38 Mroueh FM. Diabetes and colorectal cancer: epidemiological and physiopathological studies. Université de Strasbourg; 2017.
- 39 Lloberas N, Cruzado JM, Franquesa M, Herrero-Fresneda I, Torras J, Alperovich G, et al. Mammalian target of rapamycin pathway blockade slows progression of diabetic kidney disease in rats. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(5):1395-404.
- 40 Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 2011;364(9):829-41.

Physiopathologie de la dysfonction diastolique du ventricule gauche chez le patient diabétique de type 2 : Mise au point

Pathophysiology of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Type 2 Diabetic Patients : update !

T. Bensaada, R. Bali-Tabet Aoul, AM. Tani

Faculté de médecine de Tlemcen, Service de Cardiologie – CHU Tlemcen

RÉSUMÉ

La complexité de la fonction cardiaque repose sur une synergie segmentaire et nécessite un équilibre métabolique fondé sur une grande adaptabilité énergétique. Les anomalies fonctionnelles, en particulier celles affectant la compliance et la relaxation, altèrent le remplissage ventriculaire et définissent ainsi la dysfonction diastolique. Ce phénomène est particulièrement marqué chez le patient diabétique.

Les mécanismes impliqués dans la genèse de la dysfonction diastolique du ventricule gauche (DDVG) chez le patient diabétique de type 2 sont multiples. Les principaux facteurs sont d'origine métabolique, incluant la perte de la capacité d'adaptation du myocarde, la glucotoxicité, l'inflammation chronique infra-clinique accompagnée de fibrose, ainsi que la toxicité lipidique, notamment celle des triglycérides, entraînant une stéatose myocardique. Par ailleurs, les comorbidités fréquemment associées au diabète, telles que l'hypertrophie ventriculaire gauche, l'obésité, l'hypertension artérielle et les microangiopathies, contribuent à altérer davantage la fonction diastolique.

Mots-clés : Dysfonction diastolique, relaxation, compliance, flexibilité métabolique, glucotoxicité, lipotoxicité, stéatose myocardique, inflammation de bas grade, fibrose, hypertension artérielle, hypertrophie ventriculaire gauche.

ABSTRACT

The complexity of cardiac function relies on segmental synergy and requires a balanced metabolic state with high energy adaptability. Functional abnormalities, particularly those affecting compliance and relaxation, impair ventricular filling, thereby defining diastolic dysfunction. This phenomenon is especially pronounced in diabetic patients.

Multiple mechanisms contribute to the development of left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) in type 2 diabetic patients. The primary factors are metabolic in nature, including the loss of myocardial adaptive capacity, glucotoxicity, chronic subclinical inflammation associated with fibrosis, and lipid toxicity, particularly due to triglycerides, leading to myocardial steatosis. Additionally, comorbidities frequently associated with diabetes, such as left ventricular hypertrophy, obesity, arterial hypertension, and microangiopathies, play a significant role in further deteriorating diastolic function.

Key words: Diastolic dysfunction, relaxation, compliance, metabolic flexibility, glucotoxicity, lipotoxicity, myocardial steatosis, low-grade inflammation, fibrosis, arterial hypertension, left ventricular hypertrophy.

INTRODUCTION

Physiologiquement, le cœur présente une grande flexibilité métabolique, c'est-à-dire une capacité à utiliser les substrats disponibles selon leur abondance, et cela afin de préserver sa fonction contractile essentielle. En condition de jeûne, 60 à 90 % de l'énergie du cœur proviennent de la bêta-oxydation mitochondriale des acides gras (AG), à l'origine de la production d'adénosine triphosphate (ATP), une molécule hautement énergétique permettant d'assurer la contraction cardiaque⁽¹⁾.

En état postprandial, lorsque les niveaux sanguins de glucose et d'insuline s'élèvent, un changement métabolique se produit : l'insuline induit dans le cardiomyocyte la translocation du récepteur du glucose GLUT4 ainsi que l'activation de la 6-phosphofructo-2-kinase (PFK-2), favorisant ainsi la captation du glucose et son utilisation pour la glycolyse et la production d'ATP par le cycle de Krebs⁽²⁾.

L'une des caractéristiques de la cardiomyopathie diabétique réside dans la perte de cette flexibilité métabolique, avec une baisse de ses capacités à utili-

ser le glucose et une plus grande dépendance vis-à-vis des AG⁽³⁾. En effet, dans un contexte dans lequel les niveaux d'AG circulants sont élevés, une augmentation de leur internalisation et un dépôt ectopique de lipides au niveau myocardique sont observés chez des patients diabétiques et dans des modèles de souris obèses et diabétiques.

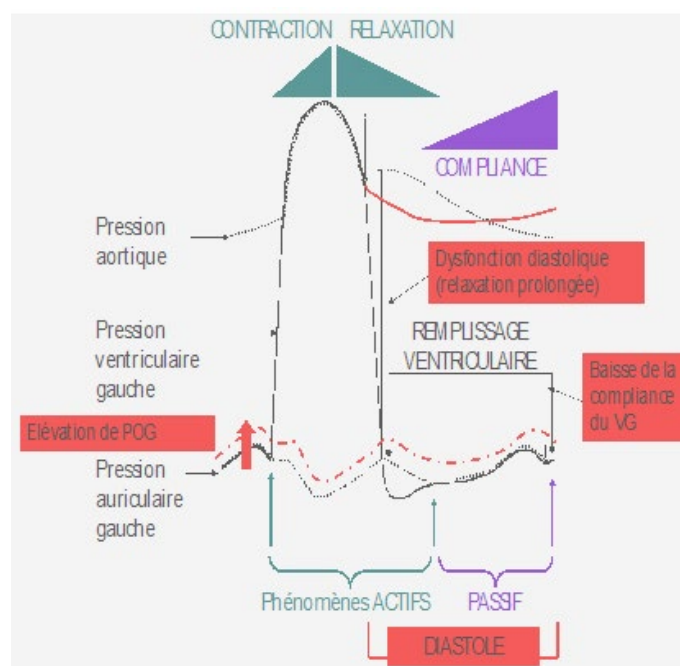
L'accumulation de lipides au niveau myocardique survient lorsqu'il y a inadéquation entre internalisation des AG par les cellules cardiaques et oxydation de ces lipides. L'accumulation d'AG favorise alors la production d'espèces lipidiques réactives (céramides et diacylglycérol) qui contribuent à altérer l'action de l'insuline par des mécanismes de lipotoxicité^{(4) (5)}, elle-même impliquée dans le développement de l'insulino-résistance cardiaque, du stress oxydant et de la dysfonction mitochondriale.

Le métabolisme du glucose est lui aussi fortement altéré dans la cardiomyopathie diabétique. L'hyperglycémie et l'insulino-résistance altèrent la capacité du cœur à utiliser le glucose comme source d'énergie par glycolyse. Elles sont ainsi à l'origine d'une surcharge en glucose qui contribue à la dysfonction cardiaque : c'est le phénomène de glucotoxicité⁽⁶⁾.

Selon la série de Diamand et al⁽⁷⁾, un taux de glycémie à jeun élevé avait une relation statistiquement significative avec la présence d'une dysfonction diastolique.

Par ailleurs, le débat reste en cours concernant les critères de DDVG et les seuils à utiliser pour les paramètres échocardiographiques. De plus, la physiopathologie exacte sous-jacente à la DDVG et à l'HFpEF n'a pas encore été élucidée.^{(8), (9)} Il a été bien reconnu que l'HFpEF survient généralement chez les patients présentant des comorbidités, notamment le diabète de type 2, ce qui est conforme aux conclusions de cette revue montrant taux de prévalence très élevés de LVDD chez les patients diabétiques de type 2.^{(10), (11), (12), (13)}

Figure n° 1 : Représentation schématique résumant les différentes phases de la diastole ventriculaire gauche et ses anomalies principales⁽¹⁴⁾.



I. RÔLE CENTRAL DE LA GLUCOTOXICITÉ CARDIAQUE : ⁽¹⁵⁾

Les mécanismes de médiation de la dysfonction diastolique induite par le diabète restent inconnus, empêchant le développement d'une thérapie cardiaque spécifique. Des preuves anecdotiques suggèrent que le glycogène s'accumule dans le myocarde diabétique malgré une altération de l'absorption du glucose. Cela peut être lié à une perturbation de l'autophagie spécifique au glycogène - la « glycophagie », qui implique le recrutement de glycogène sur une protéine Atg8, GABARAP1, sur la membrane de l'autophagosome. ⁽¹⁶⁾ Plusieurs éléments, qui laissent supposer que la glucotoxicité joue un rôle majeur dans le développement des anomalies cardiaques associées au diabète, semblent exister. Une étude clinique récente montre ainsi que, chez les patients diabétiques atteints d'insuffisance cardiaque, ceux dont le contrôle glycémique est meilleur présentent un taux de mortalité plus faible ⁽¹⁷⁾.

En utilisant des biopsies cardiaques de patients atteints de DT2 et/ou obèses, il a pu être montré que les anomalies fonctionnelles des fibres cardiaques étaient plus corrélées avec le taux d'HbA1c (hémoglobine glyquée, reflétant l'histoire proche de la glycémie) qu'avec l'indice d'insulino-résistance (HOMA-IR pour homeostasis model assessment of insuline resistance), ou l'indice de masse corporelle (IMC), suggérant que l'hyperglycémie est un élément clé dans le développement de la cardiomyopathie ⁽¹⁸⁾.

Le glucose peut altérer directement les propriétés des cardiomyocytes, notamment en diminuant la formation de myofibrilles, en particulier ceux de la chaîne lourde de myosine et de l'isoforme alpha de l'actine cardiaque ⁽¹⁹⁾. De plus, des concentrations élevées de glucose sont à l'origine d'un stress cellulaire, par l'activation de la voie de signalisation mTOR (mammalian target of rapamycin) ⁽²⁰⁾ pouvant conduire à une augmentation de l'apoptose des cellules cardiaques ⁽²¹⁾.

Trois voies majeures impliquées dans les effets toxiques du glucose au niveau cardiaque existent (Figure 07). En effet, la surcharge en glucose facilite :

- (1) les phénomènes de glycation, altérant le fonctionnement des protéines cardiaques participant à la signalisation calcique, et donc à la relaxation myocardique ^{(22) (23)} ;
- (2) la formation de radicaux libres de l'oxygène, contribuant au stress oxydatif : par la voie des pentoses phosphates, le glucose-6-P est à l'origine de la production de substrats de la NADPH (reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) oxydase, un complexe enzymatique multiprotéique et cytosolique, capable de produire des espèces réactives de l'oxygène ⁽²⁴⁾ ;
- (3) au niveau cardiaque, cette surcharge entraîne une activation chronique de la voie des hexosamines.

Cette voie permet, à partir du glucose, de synthétiser des molécules d'UDP-GlcNAc (uridine diphosphate-N-acétylglucosamine) qui seront liées aux protéines de manière covalente. La O-GlcNAcylation est une modification post-traductionnelle physiologique. Elle est impliquée dans différentes voies de signalisation et modifie l'activité des protéines ciblées. Au contraire de la glycation, il s'agit d'une réaction enzymatique conduisant à l'addition d'une molécule de N-acétylglucosamine (GlcNAc) sur le groupement hydroxyle d'une sérine ou d'une thréonine d'une protéine ⁽²⁵⁾. L'activation chronique de cette voie a été impliquée dans le développement des anomalies cardiaques associées au diabète. La O-GlcNAcylation participe en effet à l'altération de la contractilité cardiaque ⁽²⁶⁾, de la signalisation calcique ⁽²⁷⁾ ainsi qu'à la diminution de la consommation en oxygène ⁽²⁸⁾.

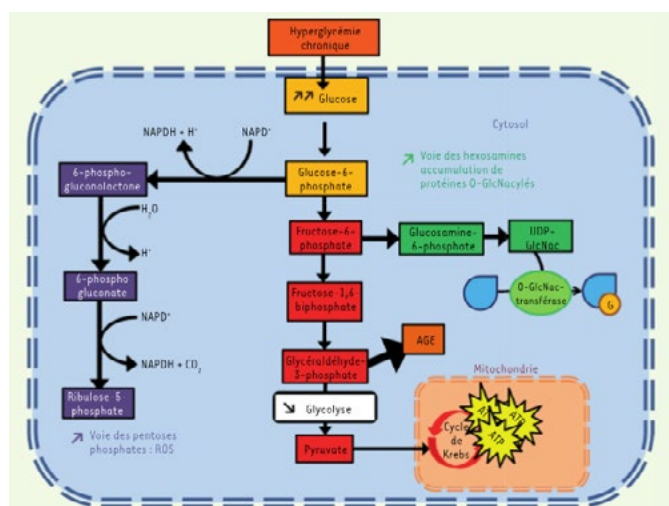


Figure n° 2 : Mécanismes de la glucotoxicité au niveau cellulaire cardiaque. Au cours du diabète, il y a une diminution de l'internalisation du glucose par la cellule, mais aussi une diminution de la glycolyse. Il en résulte une activation chronique de la voie des hexosamines avec une augmentation de la O-GlcNAcylation des protéines pouvant altérer la signalisation calcique et la contractibilité cardiaque et une activation de la voie des pentoses phosphates créant des radicaux libres. ROS : espèces réactives de l'oxygène ; AGE : produits avancés de glycation ; ATP : adénosine triphosphate ; NADP⁺ : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate forme oxydée ; NADPH : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate forme réduite ; (G) : groupement N-acétylglucosamine ⁽¹⁵⁾

II. RÔLE DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE :

Nombreux travaux se sont intéressés aux comorbidités souvent associées à la dysfonction diastolique et leur éventuelle implication dans son développement. Nous pouvons en citer l'hypertension artérielle (HTA), l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), le surpoids et la néphropathie chronique ; qui sont souvent amplifiés dans le cas du diabète sucré type 2.

Un certain nombre d'études antérieures ont exploré l'impact du diabète et de l'hypertension sur la fonction VG. La preuve d'une association entre le dysfonctionnement ventriculaire gauche précoce et morbidité cardiovasculaire est bien établie ^{(29), (30)}. La cardiopathie diabétique précoce a également été démontrée être associée à la dépression VG dans plusieurs analyses ^{(31), (32)}. Dans une étude, la réduction de la fonction systolique longitudinale ventriculaire gauche observée chez les diabétiques normotendus était similaire à celle observée chez les hypertendus non diabétiques, alors que cette baisse était plus marquée chez les diabétiques hypertendus. Cela suggère un effet additif négatif, plutôt que synergique, entre l'hypertension et le diabète sur la fonction systolique longitudinale ⁽³³⁾.

Dans cette étude, la masse ventriculaire gauche était le principal déterminant des indices de fonction longitudinale, avec un impact négatif plus marqué dans la population hypertendue diabétique par rapport à la population hypertendue non diabétique. Des paramètres autres que la masse du VG ont été impliqués tel que la dysrégulation autonome, déséquilibre dans la régulation de calcium, de l'insuline etc ^{(34), (35)}.

Les résultats de cette étude suggèrent l'importance particulière de l'étude de la fonction systolique longitudinale chez les patients hypertendus diabétiques, en particulier ceux ayant une HVG afin de permettre une stratification du risque et une détection précoce des signes d'insuffisance cardiaque et d'instaurer un traitement plus agressif et un contrôle plus strict de la glycémie ⁽³⁶⁾.

Un certain nombre d'études antérieures ont exploré l'impact du diabète et de l'hypertension sur la fonction VG. La preuve d'une association entre le dysfonctionnement ventriculaire gauche précoce et morbidité cardiovasculaire est bien établie ^{(37) (38)}. La cardiopathie diabétique précoce a également été démontrée être associée à la dépression VG dans plusieurs analyses ^{(39) (40)}. Dans une étude, la réduction de la fonction systolique longitudinale ventriculaire gauche observée chez les diabétiques normotendus était similaire à celle observée chez les hypertendus non diabétiques, alors que cette baisse était plus marquée chez les diabétiques hypertendus. Cela suggère un effet additif négatif, plutôt que synergique, entre l'hypertension et le diabète sur la fonction systolique longitudinale.

Dans cette étude, la masse ventriculaire gauche était le principal déterminant des indices de fonction longitudinale, avec un impact négatif plus marqué dans la population hypertendue diabétique par rapport à la population hypertendue non diabétique. Des paramètres autres que la masse du VG ont été impliqués tel que la dysrégulation autonome, déséquilibre dans la régulation de calcium, de l'insuline etc ^{(41) (42)}.

Les résultats de cette étude suggèrent l'importance particulière de l'étude de la fonction systolique longitudinale chez les patients hypertendus diabétiques, en particulier ceux ayant une HVG afin de permettre une stratification du risque et une détection précoce des signes d'insuffisance cardiaque et d'instaurer un traitement plus agressif et un contrôle plus strict de la glycémie ⁽⁴³⁾.

III. L'HYPERTROPHIE VENTRICULAIRE GAUCHE (HVG) :

Ces différents mécanismes, dont certains restent hypothétiques, expliquent globalement de quelle façon la dysfonction diastolique peut s'installer, par le développement d'une hypertrophie myocardique à l'origine de la diminution de la compliance ventriculaire.

L'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), est l'anomalie morphologique la plus fréquente ⁽⁴⁴⁾, cliniquement silencieuse au stade précoce mais pouvant se compliquer à long terme aussi bien par une diminution de la compliance ventriculaire gauche (dysfonction diastolique), que par une perturbation de la

contractilité myocardique (dysfonction systolique), voire d'une insuffisance cardiaque. Par conséquent, c'est un facteur prédictif indépendant de la mortalité cardiaque⁽⁴⁵⁾

L'HVG représente une réponse d'adaptation à une augmentation du travail cardiaque résultant d'une surcharge de volume ou de pression.⁽⁴⁷⁾ Chez l'insuffisant rénal chronique, la surcharge de volume peut résulter de la présence d'une fistule artério-veineuse, d'une rétention hydro-sodée ou d'une anémie⁽⁴⁸⁾ alors que la surcharge pressive peut résulter d'une hypertension artérielle⁽⁴⁹⁾.

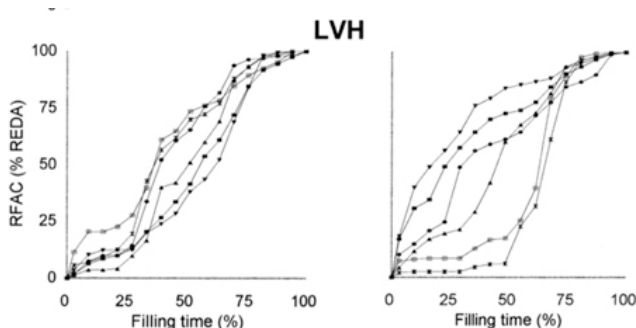


Figure n° 3 : Impact de l'hypertrophie ventriculaire gauche sur le remplissage du VG. (46)

A plus long terme, cette réponse d'adaptation qui peut être initialement réversible, peut conduire à la mort du myocyte avec fibrose (stade irréversible)⁽⁵⁰⁾. Cette fibrose myocardique peut également être aggravée par les toxines urémiques, les carences vitaminiques et l'hyperparathyroïdie qui sont des facteurs spécifiques du patient urémique⁽⁵¹⁾

Il est important de souligner que la régression écho-cardiographique de l'HVG est possible au début, avant le stade de fibrose, ce qui réduirait la probabilité d'une insuffisance cardiaque et diminuerait le risque de mortalité.⁽⁵²⁾

IV. LES MICRO-ANGIOPATHIES :

Il existe une atteinte de la fonction diastolique bien avant le stade des manifestations cliniques. L'interaction avec la neuropathie autonome reste une nouvelle fois difficile à évaluer et certains auteurs ont mis en évidence une altération de la fraction d'éjection chez les diabétiques avec neuropathie autonome.⁽⁵³⁾ De nombreux facteurs ont été incriminés dans le développement de cette cardiomyopathie diabétique : anomalies de la microcirculation, dysfonction du système nerveux autonome, augmentation de la rigidité ventriculaire gauche associée à un épaississement périvasculaire des membranes basales et à une accumulation interstitielle de collagène et de glycoprotéines, modifications des organites intracellulaires contrôlant les mouvements calciques.⁽⁵⁴⁾

IV.1. La néphropathie chronique :

La pathologie cardiovasculaire prédominante chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique est une cardiomyopathie urémique, terme utilisé pour décrire des modifications structurales et fonctionnelles du cœur qui surviennent en association avec l'IRC.

De telles modifications incluent une augmentation de la masse ventriculaire gauche. Cette augmentation s'accompagne fréquemment d'anomalies vasculaires à type d'artériosclérose, de rigidité et de calcifications artérielles.⁽⁵⁵⁾

IV.2. La neuropathie diabétique :

Souvent intriquée avec l'HVG, elle se présente sous forme d'une neuropathie autonome cardiaque (NAC).

Les données de la littérature plaident de plus en plus en faveur de son rôle dans la genèse de la cardiomyopathie diabétique^{(56), (57)}.

V. Perte de l'élasticité et augmentation de la rigidité du myocarde :

Outre des troubles de la relaxation précoce, la dysfonction diastolique se caractérise par une altération de la diastole tardive avec une perte d'élasticité et une élévation de la rigidité myocardique et donc une élévation des pressions de remplissage du ventricule. Le retour à une longueur de repos des sarcomères, à la suite de la fixation de l'ATP au niveau des myofilaments, est entraîné par la plus grosse protéine connue : la titine. Elle représente près de 10 % de la masse des myofibrilles⁽⁵⁸⁾

VI. L'OBÉSITÉ :

L'obésité s'associe à une augmentation de la morbidité cardiovasculaire essentiellement par l'intermédiaire de sa forte association avec une hypertension artérielle (HTA) et à des anomalies endocrinométaboliques. Cependant, un effet indépendant de l'obésité sur le risque cardiovasculaire a été mis en évidence grâce à l'étude Framingham⁽⁵⁹⁾. Il a été démontré que l'obésité constitue un facteur indépendant de risque de survenue d'une insuffisance cardiaque. Une surcharge pondérale supérieure à 30 % du poids idéal double le risque d'insuffisance cardiaque dans les deux sexes.

L'obésité favorise l'apparition d'une insuffisance cardiaque par trois mécanismes : 1) l'augmentation de la précharge ventriculaire, entraînée par les conséquences hémodynamiques de l'obésité ;

2) l'augmentation de la post-charge ventriculaire, secondaire à l'association fréquente à une hypertension artérielle ;

3) l'altération de la fonction systolique ventriculaire gauche, en cas de maladie coronaire engendrée par les facteurs de risque d'athérosclérose, dyslipidémies, anomalies de la glycorégulation, hypertension artérielle, qui sont aggravés par l'obésité elle-même.

La « cardiomyopathie de l'obèse » se manifeste principalement par une dysfonction diastolique et un remodelage ventriculaire gauche. La dysfonction ventriculaire gauche systolique de l'obèse dépend non seulement du degré de surcharge pondérale, mais également de l'ancienneté de l'obésité. L'association d'une hypertension artérielle à l'obésité entraîne une augmentation simultanée de la pré- et de la post-charge du ventricule gauche. Cette action synergique qui accroît le travail cardiaque favorise l'apparition d'une altération de la fonction ventriculaire gauche. L'épidémie d'obésité pourrait bien conduire dans les années qui viennent à aggraver la prévalence et l'incidence de l'insuffisance cardiaque dans de nombreux pays.⁽⁶⁰⁾

Chez les hommes, un IMC plus élevé était indépendamment associé aux deux sous-types d'IC (HR : 1,34 ; IC à 95 % : 1,18 à 1,52 ; p < 0,0001 pour l'HFpEF ; et HR : 1,24 ; IC à 95 % : 1,14 à 1,35 ; p < 0,0001 pour l'HfREF). En revanche, chez les femmes, l'IMC était associé à une HFpEF mais pas à une HfREF (HR : 1,38 pour ; IC à 95 % : 1,24 à 1,54 ; p < 0,0001 pour HFpEF vs HR : 1,09 ; IC à 95 % : 0,96 à 1,24 ; p = 0,18 pour HfREF p pour différence 0,01)⁽⁶¹⁾.

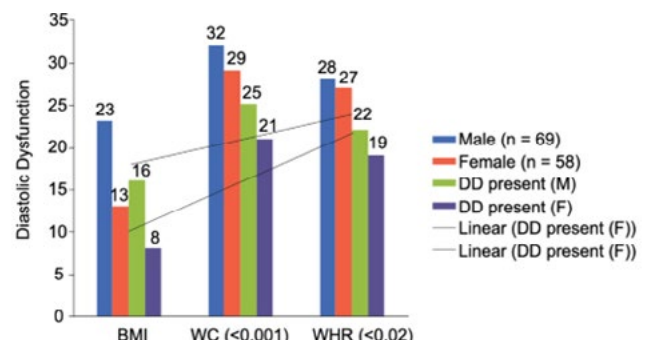


Figure n° 4 : Relation entre DDVG et indices de l'obésité chez les diabétiques de type 2. (62)

WC : waist circumference ou tour de taille ; WHR : waist-hip ratio ou rapport taille sur hanche.

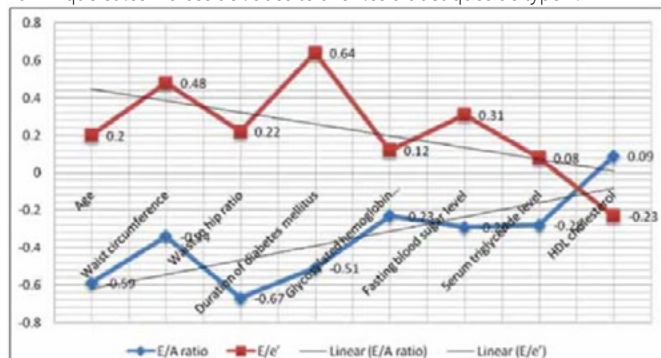
Les sujets avec un tour de taille élevé et un rapport taille sur hanche élevé avaient une dysfonction diastolique statistiquement significative.

Predictor	Outcome	Men		Women		Sex* Covariate
		HR (95% CI)	p Value	HR (95% CI)	p Value	
BMI	Incident HFpEF	1.34 (1.18-1.52)	<0.0001	1.38* (1.24-1.54)	<0.0001	0.37
	Incident HfREF	1.24 (1.14-1.35)	<0.0001	1.09 (0.96-1.24)	0.18	0.03
WC	Incident HFpEF	1.31 (1.16-1.49)	<0.0001	1.35* (1.20-1.51)	<0.0001	0.42
	Incident HfREF	1.23 (1.13-1.33)	<0.0001	1.11 (0.96-1.27)	0.15	0.09
WHR	Incident HFpEF	1.17 (1.11-1.24)	<0.0001	1.17 (1.06-1.30)	0.003	0.42
	Incident HfREF	1.13 (1.06-1.20)	0.0003	1.07 (0.94-1.21)	0.32	0.40
HOMA-IR	Incident HFpEF	1.24* (1.02-1.51)	0.03	1.17 (0.98-1.39)	0.08	0.65
	Incident HfREF	1.02 (0.89-1.17)	0.78	0.88 (0.71-1.11)	0.29	0.44
Log-TG	Incident HFpEF	0.88 (0.75-1.04)	0.14	1.08 (0.94-1.26)	0.29	0.23
	Incident HfREF	0.98 (0.87-1.09)	0.68	1.08 (0.92-1.26)	0.34	0.18
HDL	Incident HFpEF	0.93 (0.83-1.05)	0.26	0.93 (0.84-1.04)	0.21	0.83
	Incident HfREF	0.88 (0.81-0.97)	0.01	0.87 (0.76-1.00)	0.05	0.91
Fasting glucose	Incident HFpEF	1.10 (0.97-1.20)	0.12	1.17 (1.08-1.26)	<0.0001	0.14
	Incident HfREF	1.07 (0.98-1.17)	0.12	1.08 (0.92-1.26)	0.36	0.15
SBP	Incident HFpEF	1.18 (1.06-1.32)	0.003	1.21 (1.09-1.35)	0.001	0.49
	Incident HfREF	1.13 (1.04-1.23)	0.006	1.28 (1.14-1.44)	<0.0001	0.048

*p value for difference <0.05 using Lunn-McNeil method to compare HR for HFpEF vs. HfREF. HRs are reported as 1-SD increase in continuous predictor. HOMA-IR, triglycerides, and TG:HDL ratio were log-transformed. The multivariable model was adjusted for age, SBP (except SBP analysis), hypertension treatment, diabetes, smoking, prevalent myocardial infarction, total cholesterol, HDL (except TG:HDL analysis), left bundle branch block, or left ventricular hypertrophy. HOMA-IR analyses excluded participants with diabetes.

Tableau n° 1 : Association des paramètres relatifs à l'obésité et les sous-types de l'insuffisance cardiaque chez les deux sexes selon Nazir Zanjani for the JACC 2018 ⁽⁶¹⁾.

Figure n° 5 : Corrélation des paramètres de la DDVG avec le profil biochimique et les indices de l'obésité chez les diabétiques de type 2. ⁽⁶²⁾



Dans l'étude de Patil VC et al ⁽⁶²⁾, le tour de taille était négativement corrélé au rapport E/A ; et, positivement avec le rapport E/e'. Le rapport taille sur hanche était corrélé négativement avec le rapport E/A ; et, positivement avec le rapport E/e'. Le taux sérique de triglycérides était corrélé négativement avec le rapport E/A ; et, positivement avec le rapport E/e'. Les taux de cholestérol HDL sérique étaient négativement corrélés avec le rapport E/e' ; et, positivement avec le rapport E/A.

VII. DYSLIPIDÉMIE :

L'accumulation des triglycérides et des lipides estérifiés jouerait un rôle central, en induisant cette insulino-résistance et en majorant le stress oxydatif par la production de radicaux superoxydes cytotoxiques ⁽⁶³⁾. Ces mécanismes altèrent la contractilité cellulaire myocardique et peuvent même conduire à une apoptose cellulaire ;

Une mortalité prématurée et une dysfonction diastolique exacerbée (augmentation de 70 % de E/e', $p < 0,05$) étaient présentes chez les rats femelles avec diabète et HFpEF par rapport aux rats mâles du même profil. La fibrose était inchangée chez les deux sexes. L'analyse protéomique a révélé une régulation à la baisse des processus mitochondriaux chez les hommes et les femmes, ainsi qu'une régulation à la baisse du transport et du traitement des lipides chez les femmes HFpEF avec diabète uniquement. Par conséquent, l'accumulation de lipides était plus marquée chez les femmes diabétiques HFpEF (125 %, $p < 0,05$) par rapport aux hommes diabétiques HFpEF. Une corrélation positive entre l'accumulation de lipides cardiomyocytaires et le dysfonctionnement diastolique n'a été observée que dans les cœurs féminins HFpEF ($r = 0,72$, $p < 0,05$), établissant un lien entre les lipides intracellulaires et la dysfonction diastolique. ⁽⁶⁴⁾

D'autres études ont démontré que l'accumulation des triglycérides dans le tissu myocardique, appelée aussi stéatose myocardique, serait un facteur de détérioration de la fonction diastolique. ⁽⁶⁵⁾

VIII. MALADIE HÉPATIQUE STÉATOSIQUE ASSOCIÉE À UN DYSFONCTIONNEMENT MÉTABOLIQUE (MASLD) :

Anciennement appelée stéato-hépatite non-alcoolique (NASH), La MASLD, dont la stéatose hépatique constitue l'anomalie primaire, est associée à une surcharge graisseuse au niveau du myocarde. La stéatose hépatique est associée à la présence d'altérations de la perfusion myocardique en population générale, et à une dysfonction diastolique chez des patients diabétiques avec fonction systolique préservée ⁽⁶⁶⁾. Une association entre la stéatose cardiaque et la dysfonction diastolique a été rapportée dans le DT2. De plus, des données antérieures similaires ont été observées chez des enfants avec NASH (pour la plupart avec obésité) qui présentaient une dysfonction ventriculaire gauche à l'échocardiographie par comparaison à un groupe contrôle sans NASH, indépendamment des facteurs de risque CV conventionnels ⁽⁶⁷⁾.

Ces observations sont intéressantes, car les altérations myocardiques sont notées chez ces adolescents bien avant la survenue d'une fibrose hépatique, et ne peuvent donc pas être la conséquence de modifications hémodynamiques intra-hépatiques. Enfin, il a été montré que la présence d'une stéatose hépatique est prédictive chez les sujets DT2 d'un risque augmenté de fibril-

lation atriale. ⁽⁶⁸⁾

Les patients atteints de DT2 présentant des marqueurs de fibrose hépatique liée au MASLD présentent une FE inférieure et présentent des indicateurs de dysfonctionnement diastolique et d'hypertrophie cardiaque. De plus, l'indice de masse du ventricule gauche et le diamètre auriculaire gauche. ⁽⁶⁹⁾

IX. RÔLE DU TISSU FIBREUX MYOCARDIQUE :

Les patients atteints de HFNEF ont montré une teneur accrue en collagène myocardique de type I, une réticulation accrue du collagène et une expression de LOX, qui étaient associées à des paramètres Doppler tissulaires diastoliques altérés ⁽⁷⁰⁾.

Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection normale (HFNEF) présentent une quantité accrue de collagène, colorée par le rouge Sirius, et une expression accrue du collagène de type I et de la lysyl-oxydase par rapport au témoin ⁽⁷⁰⁾.

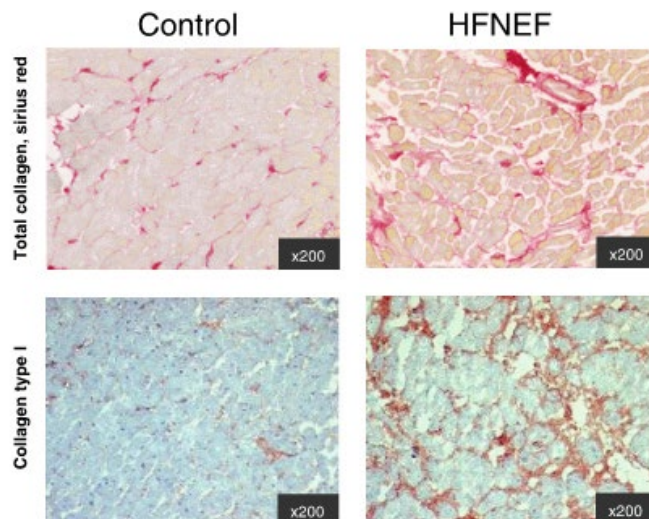


Figure n° 6 : Coloration histologique représentative des biopsies endomyocardiques chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque avec une fraction d'éjection normale HFNEF (Heart Failure with Normal Ejection Fraction) ⁽⁷⁰⁾.

X. MÉCANISMES BIOCHIMIQUES ET CELLULAIRES ⁽⁷¹⁾:

La multiplicité des explications mécanistiques rend malaisée la compréhension des phénomènes à l'origine de la dysfonction ventriculaire. Les acteurs incriminés ne s'excluent d'ailleurs pas entre eux ^{(72), (73)} :

X.1. L'hyperinsulinémie :

Conséquence de l'insulino-résistance, elle pourrait entraîner une hypertrophie des cardiomyocytes et le développement de la matrice extracellulaire à l'origine de l'hypertrophie myocardique ⁽⁷⁴⁾ ;

X.2. Les propriétés vasomotrices des petites artères du myocarde :

Elles peuvent être diminuées par la dysfonction endothéliale, très fréquente et très précoce au cours du diabète ;

X.3. Les qualités structurales des protéines :

sont susceptibles d'être altérées par l'accumulation des produits de la glycation. Une anomalie de la synthèse et une dégradation accélérée des protéines assurant la contractilité des cellules myocardiques ont également été mises en évidence chez l'animal ;

X.4. L'inflammation de bas grade :

Marquée par une élévation de la protéine C réactive (CRP) ou de l'interleukine-6 (IL-6), l'inflammation peut également jouer un rôle, puisqu'elle est associée de façon indépendante à l'incidence de l'insuffisance cardiaque et ce, dès le stade du « prédiabète » ^{(75), (76)} ;

Les complications à long terme du diabète semblent aussi portées par un processus inflammatoire. Ceci a été prouvé pour le rôle d'IL-1b dans les complications cardiovasculaires. Les hypothèses initiales précliniques ont été confirmées par l'étude « Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study » (CANTOS) ^{(77), (57)} ;

Cette étude a pour critère principal le nombre des événements cardiovasculaires, sur plus de 10 000 patients, et a montré que l'administration de canakinumab, un anticorps anti-IL-1b, réduit significativement le nombre des évé-

nements cardiovasculaires par rapport au placebo. Une sous-analyse s'est focalisée sur les paramètres métaboliques (78)

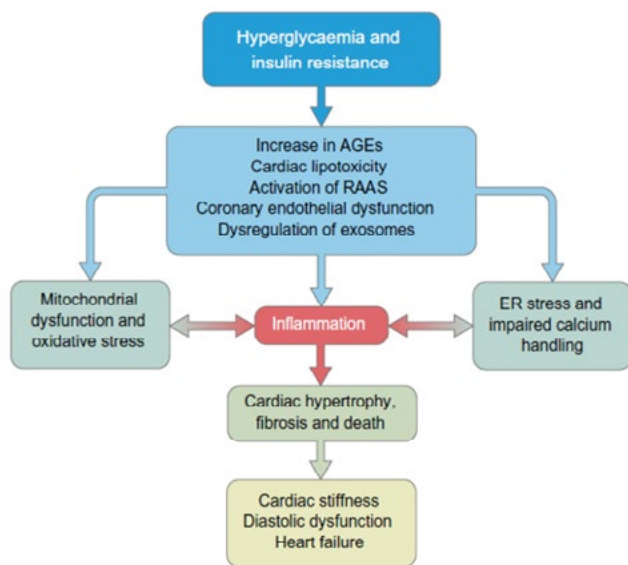


Figure n° 7 : Schéma des différents mécanismes impliqués dans la physiopathologie de la cardiomyopathie diabétique, selon Jia G et al 2018 dans Diabetologia (79)

Evolution vers l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFep)

L'ICFep est caractérisée par une variété de symptômes plutôt que par une singularité malade. Elle se caractérise par une diversité de manifestations cliniques, et est souvent lié à plusieurs comorbidités avec une physiopathologie systémique affectant plusieurs organes. Même si la dysfonction diastolique est presque toujours présente, l'erreur fréquemment commise est de considérer qu'elle est suffisante pour caractériser entièrement une ICFep. (58)

CONCLUSION

La dysfonction diastolique du ventricule gauche (DDVG) repose sur des mécanismes physiopathologiques complexes et multiples. Parmi eux, les désordres métaboliques jouent un rôle prépondérant, impliquant une altération des capacités adaptatives du myocarde, une glucotoxicité, une fibrose myocardique associée à une inflammation chronique infraclinique, ainsi qu'une toxicité lipidique contribuant à la rigidité ventriculaire. L'impact de ces mécanismes est exacerbé par la présence de comorbidités telles que le diabète, l'hypertension artérielle (HTA), l'obésité et les microangiopathies, qui agissent en synergie pour accentuer la détérioration de la fonction diastolique. L'évolution de la DDVG se fait de manière progressive et cumulative, rendant son installation insidieuse et souvent asymptomatique pendant une longue période, ce qui retarde sa détection et sa prise en charge. Une meilleure compréhension de ces mécanismes et une prise en charge précoce des facteurs de risque pourraient permettre de ralentir la progression de la DDVG et d'améliorer le pronostic des patients.

RÉFÉRENCES

GD. *Physiol Rev*, 2005. 85 : 1093-129.
2. Insulin signalling in the heart. Bertrand L, Horman S, Beauloye C, et al. *Cardiovasc Res*, 2008. 79 : 238-48.
3. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes. Part II: potential mechanisms. Young ME, McNulty P, Taegtmeyer H. *Circulation*, 2002. 105 : 1861-70.
4. Insulin resistance: metabolic mechanisms and consequences in the heart. Abel ED, O'Shea KM, Ramasamy R. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012. 32 : 2068-76.
5. Lipotoxicity in obesity and diabetes-related cardiac dysfunction. Zlobine I, Gopal K, Ussher JR. *Biochim Biophys Acta*, 2016. 1861 : 1555-68.
6. Glucose metabolism and cardiac hypertrophy. Kolwicz SC, Tian R. *Cardiovasc Res*, 2011. 90 : 194-201.
7. Diastolic dysfunction is associated with altered myocardial metabolism in asymptomatic normotensive patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. Diamant M, Lamb HJ, Groeneveld Y, Endert EL, Smit JW, Bax JJ, Romijn JA, de Roos A, Radder JK. *s.l. : J Am Coll Cardiol*, 2003 Jul. 16;42(2):328-35.
8. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. WJ., Seferovic PM and Paulus. *s.l. : Eur Heart J*, 2015. 36: 1718-1727, 1727a-1727c.
9. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. C, Paulus WJ and Tschope. *s.l. : J Am Coll Cardiol*, 2013. 62: 263-271.
10. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. Van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, et al. *s.l. : Eur J Heart Fail*, 2016. 18: 242-252.

11. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. WJ., Seferovic PM and Paulus. *s.l. : Eur Heart J*, 2015. 36: 1718-1727, 1727a-1727c.
12. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. C, Paulus WJ and Tschope. *s.l. : J Am Coll Cardiol*, 2013. 62: 263-271.
13. The prevalence of left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction in men and women with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Selma Bouthoorn, Gideon B Valstar, Aisha Gohar, Hester M den Ruijter, Hans B Reitsma, Arno W Hoes and Frans H Rutten and Consortium, on behalf of the RECONNECT and Queen of Hearts. *Diabetes & Vascular Disease Research*, 2018. Vol. 15(6) 477-493.
14. Fonction diastolique et pressions de remplissage du ventricule gauche. Vignon, P. *s.l. : DIU TUSAR - CIC 1435 - CHU Limoges*, 2017.
15. Au cœur de la cardiomyopathie diabétique. Les souris lipodystrophiques SKO comme modèle d'étude de la glucotoxicité. Alexandre Lugat, Michael Joubert, Bertrand Cariou, Xavier Prieur. *medecine / science*, 2018. 34 : 563-70.
16. Diabetes-induced diastolic dysfunction is associated with myocardial glycogen accumulation and disrupted autophagy signalling. U. Varma, C.L. Curl, J.V. Janssens, K.M. Mellor, L.M. Delbridge. *s.l. : Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2018. 05,083.
17. Mean HbA1c and mortality in diabetic individuals with heart failure: a population cohort study. Elder DHJ, Singh JSS, Levin D, et al. *Eur J Heart Fail*, 2016. 18 : 94-102.
18. Myocardial contractile dysfunction is associated with impaired mitochondrial function and dynamics in type 2 diabetic but not in obese patients. Montaigne D, Marechal X, Coisne A, et al. *Circulation*, 2014. 130 : 554-64.
19. High glucose alters cardiomyocyte contacts and inhibits myofibrillar formation. Dyntar D, Sergeev P, Klisic J, et al. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91 : 1961-7.
20. Glucose regulation of load-induced mTOR signaling and ER stress in mammalian heart. Sen S, Kundu BK, Wu HC, et al. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis*, 2013. 2 : e004796.
21. Hyperglycemia-induced apoptosis in mouse myocardium: mitochondrial cytochrome c-mediated caspase-3 activation pathway. Cai L, Li W, Wang G, et al. *Diabetes*, 2002. 51 : 1938-48.
22. Reactive carbonul species and their roles in sarcoplasmic reticulum Ca2+ cycling defect in the diabetic heart. Tian C, Alomar F, Moore CJ, et al. *Heart Fail Rev*, 2014. 19 : 101-12.
23. Dyssynchronous (non-uniform) Ca2+ release in myocytes from streptozotocin-induced diabetic rats. Shao CH, Rozanski GJ, Patel KP, et al. *J Mol Cell Cardiol*, 2007. 42 : 234-46.
24. My Sweetheart is broken: role of glucose in diabetic cardiomyopathy. Brahma MK, Pepin ME, Wende AR. *Diabetes Metab J*, 2017. 41 : 1-9.
25. O-GlcNAcylation and cardiovascular disease. Wright JN, Collins HE, Wende AR, et al. *Biochem Soc Trans*, 2017. 45 : 545-53.
26. O-linked GlcNAc modification of cardiac myofibrillar proteins: A novel regulator of myocardial contractile function. Ramirez-Correa GA, Jin W, Wang Z, et al. *Circ Res*, 2008. 103 : 1354-8.
27. Dyssynchronous (non-uniform) Ca2+ release in myocytes from streptozotocin-induced diabetic rats. Shao CH, Rozanski GJ, Patel KP, et al. *J Mol Cell Cardiol*, 2007. 42 : 234-46.
28. Increased enzymatic O-GlcNAcylation of mitochondrial proteins impairs mitochondrial function in cardiac myocytes exposed to high glucose. Hu Y, Suarez J, Fricovsky E, et al. *J Biol Chem*, 2009. 284 : 547-55.
29. Bello VD, Talini E, Dell'omo G, Giannini C, Delle Donne MG, Canale ML et al. Early left ventricular mechanics abnormalities in prehypertension: a two-dimensional strain echocardiography study. 2010. *Am J Hypertens*. 23(4): 405-12.
30. Sciarretta S, Paneni F, Ciavarella GM, De Biase L, Palano F, Baldini R, et al. Evaluation of systolic properties in hypertensive patients with different degrees of diastolic dysfunction and normal ejection fraction. 2009. *Am J Hypertens*. 22: 437- 43.
31. Masugata H, Senda S, Goda F, Yamagami A, Okuyama H, Kohno T, et al. Influences of hypertension and diabetes on normal age-related changes in left ventricular function as assessed by tissue Doppler echocardiography. 2009. *Clin Exp Hypertens*. 31: 400-14.
32. Russo C, Jin Z, Homma S, Rundek T, Elkind MS, Sacco RL, et al. Effect of diabetes and hypertension on left ventricular diastolic function in a high-risk population without evidence of heart disease. Effect of diabetes and hypertension on left ventricular diastolic function in a high-risk population without evidence of heart disease. 2010. *Eur J Heart Fail*. 12(5): 451- 61.
33. Bendib-Soufi, N Taleb. EVALUATION DE LA FONCTION LONGITUDINALE PAR LE 2D STRAIN DANS LA DETECTION PRECOCE DE L'ATTEINTE CARDIAQUE CHEZ L'HYPERTENDU. Tlemcen : Université Aboubekr Belkaid, 2017-2018.
34. Acar G, Akcay A, Sokmen A, Ozkaya M, Guler E, Sokmen G, et al. Assessment of atrial electromechanical delay, diastolic functions, and left atrial mechanical functions in patients with type 1 diabetes mellitus. 2009. *J Am Soc Echocardiogr*. 22: 732-8.
35. Lebeche D, Davidoff AJ, Hajjar RJ. Interplay between impaired calcium regulation and insulin signaling abnormalities in diabetic cardiomyopathy. 2008. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 5: 715-24.
36. Muller-Brunotte R, Kahan T, Malmqvist K, Ring M, Edner M. Tissue velocity echocardiography shows early improvement in diastolic function with irbesartan and atenolol therapy in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. Results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation v. 2006. *Am J Hypertens*. 9: 927- 36.
37. Early left ventricular mechanics abnormalities in prehypertension: a two-dimensional strain echocardiography study. BelloVD, TaliniE, Dell'omoG, GianniniC, DelleDonneMG, CanaleML, et al. *Am J Hypertens*, 2010. 23(4): 405-12.
38. Evaluation of systolic properties in hypertensive patients with different degrees of diastolic dysfunction and normal ejection fraction. Sciarretta S, Paneni F, Ciavarella GM, De Biase L, Palano F, Baldini R, et al. *s.l. : Am J Hypertens*, 2009. 22: 437- 43.
39. Influences of hypertension and diabetes on normal age-related changes in left ventricular function as assessed by tissue Doppler echocardiography. Masugata H, Senda S, Goda F, Yamagami A, Okuyama H, Kohno T, et al. *s.l. : Clin Exp Hypertens*, 2009. 31: 400-14.
40. Effect of diabetes and hypertension on left ventricular diastolic function in a high-risk population without evidence of heart disease. Russo C, Jin Z, Homma S, Rundek T, Elkind MS, Sacco RL, et al. *s.l. : Eur J Heart Fail*, 2010. 12(5): 451- 61.
41. Assessment of atrial electromechanical delay, diastolic functions, and left atrial mechanical functions in patients with type 1 diabetes mellitus. AcarG, AkcayA, SokmenA, OzkayaM, GulerE, SokmenG, et al. *s.l. : J Am Soc Echocardiogr*, 2009. 22: 732-8.
42. Interplay between impaired calcium regulation and insulin signaling abnormalities in diabetic cardiomyopathy. Lebeche D, Davidoff AJ, Hajjar RJ. *s.l. : Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2008. 5: 715-24.
43. Tissue velocity echocardiography shows early improvement in diastolic function with irbesartan and atenolol therapy in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. Results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation v. Muller-Brunotte R, Kahan T, Malmqvist K, Ring M, Edner M. *s.l. : Am J Hypertens*, 2006. 9: 927- 36.
44. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD et al. *s.l. : Kidney Int*, 1995. 47, 186-192.
45. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD. *s.l. : Kidney Int*, 1989. 32 : 286-290.
46. Quantitative Evaluation of Global and Regional Left Ventricular Diastolic Function With Color Kinesis. Philippe Vignon, Victor Mor-Avi, Lynn Weinert, Rick Koch, Kirk T. Spencer, and Roberto M. Lang. *s.l. : Circulation*, 1998. 97:1053-1061.
47. Pathophysiology of cardiovascular damage in the early renal population. G. London. *s.l. : Nephrol Dial Transplant*, 2001. 16, 3-6.

48. Left ventricular mass index increases in early renal disease, Impact of decline in haemoglobin. Levin A, Thompson CR, Jatal E. s.l. : Am J Kidney Dis, 1999. 34, 125-134.
49. Left ventricular hypertrophy and ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal failure. Tucker B, Fabbian F, Giles M et al. s.l. : Nephrol Dial Transplant, 1997. 12, 724-728.
50. Diffuse intermyocardial fibrosis in uraemic patients. Mall G, Huther W, Schneider J et al. s.l. : Nephrol Dial Transplant, 1990. 5, 39-44.
51. Parathyroid hormone, vitamin D and cardiovascular disease in chronic renal failure. Rostand SG, Drucke TB. s.l. : Kidney Int, 1999. 56, 383-392.
52. La cardioprotection : une composante essentielle du traitement de l'IRC dès le stade pré-dialytique. P Jungers, Z.Oualim, T.Nguyen-Khoa, Z.Massyet et G. London. s.l. : Néphrologie, 2003, Vol. vol 24 n° 22. P : 79-88.
53. Abnormal cardiac function in diabetic patients with autonomic neuropathy in the absence of ischemic heart disease. Zola B., Kahn J.K., Juni J.E., Vinik A.L. s.l. : J Clin Endocrinol Metab, 1986. 63 : 208-14.
54. The diabetic heart : metabolic causes for the development of a cardiomyopathy. Rodrigues B., McNeill J.H. s.l. : Cardiovasc Res, 1992. 26 : 913-22.
55. L. Kara, R Grari, M Benmansour. Insuffisance cardiaque diastolique chez l'insuffisant rénal chronique. s.l. : Néphrologie & Thérapeutique, 2019. 07.249.
56. Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies. Voulgari C, Papadogiannis D, Tentolouris N. Vasc Health Risk Manag, 2010. 6:883-903.
57. L'inflammation dans la physiopathologie et le traitement du diabète de type 2 et de ses complications. Donath, Marc Y. Med Mal Metab, 2021. 15: 661-668.
58. De la dysfonction diastolique à l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée : quels mécanismes physiopathologiques ? M. Monmirel, J. Fauconnier. s.l. : Archives des maladies du coeur et des vaisseaux pratique, 2024, Vols. Volume 2024, Issue 327,.
59. Combination of the Framingham risk score and carotid intima-media thickness improves the prediction of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. Yoshida M, Mita T, Yamamoto R, Shimizu T, Ikeda F, Ohmura C, Kanazawa A, Hirose T, awamori R, Watada H. Diabetes Care, 2012. 35:178-80.
60. Obésité et insuffisance cardiaque. Jérôme Roncalli, Atul Pathak, Michel Galinier. s.l. : John Libbey Eurotext, 2007. 10.1684.
61. The Association of Obesity and Cardiometabolic Traits With Incident HFpEF and HFrEF. Nazir Savji, Wouter C. Meijers, Traci M. Bartz, MS and al. JACC: HEART FAILURE, 2018. VOL. 6, NO. 8.
62. Diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetes mellitus with normal systolic function. Patil VC, Patil HV, Shah KB, Vasani JD, Shetty P. s.l. : J Cardiovasc Dis Res, 2011. 2:213-22.
63. Glycaemia and heart failure in diabetes types 1 and 2. LH, Opie. Lancet, 2011. 378:103-4.
64. HFpEF with diabetic comorbidity is linked to cardiac lipid accumulation with severe diastolic dysfunction in female but not male hearts. Antonia Raaijmakers, Claire Curl, Johannes Janssens, Upasna Varma, Stephen Harrap, Kate Weeks, Kimberley Mellor, James Bellc, Lea Delbridge. s.l. : Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 2022. 08.156.
65. Cardiac steatosis in diabetes mellitus: a 1H-magnetic resonance spectroscopy study. McGavock JM, Lingway I, Zib I, Tillery T, Salas N, Unger R et al. s.l. : Circulation, 2007. 116:1170-5.
66. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with early left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes. Mantovani A, Pernigo M, Bergamini C, et al. s.l. : PLoS One, 2015. 10:e0135329.
67. Left ventricular dysfunction in obese children and adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. Pacifico L, Di Martino M, De Merulis A, et al. s.l. : Hepatology, 2014. 59:461-70.
68. Bonnet, F. La NASH augmente-t-elle le risque cardiovasculaire ? Décembre 2017, Vols. 11 - N°8.
69. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease-associated fibrosis and cardiac dysfunction in patients with type 2 diabetes. Cernea S, Onisor D, Roiban AL, Benedek T, Rat N. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease-associated fib. Cernea S, Onisor D, Roiban AL, Benedek T, Rat N. s.l. : World J Cardiol, 2024. 16(10): 580-594.
70. Diastolic Tissue Doppler Indexes Correlate With the Degree of Collagen Expression and Cross-Linking in Heart Failure and Normal Ejection Fraction. Mario Kasner, Dirk Westermann, Begonia Lopez, Regina Gaub, Felicitas Escher, Uwe Kühl, Heinz-Peter Schultheiss, Carsten Tschöpe. Journal of the American College of Cardiology, 2011. 977-85.
71. Une complication mal connue du diabète : la cardiomyopathie diabétique. B. Bauduceau, L. Bordier, X. Chanudet. Médecine des maladies Métaboliques, 2011. Vol. 5 - N°6.
72. Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis. Poornima IG, Parikh P, Shannon. Circ Res, 2006. 98:596-605.
73. Diabetic cardiomyopathy revisited. Boudina S, Abel ED. Circulation, 2007. 115:3213-23.
74. Diabetic cardiomyopathy : a metabolic perspective. Avogaro A, Vigili de Kreutzenberg S, Negut C, et al. Am J Cardiol, 2004. 93(Suppl.8A):13A- 16A.
75. Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. Bahrami H, Bluemke DA, Kronmal R, et al. J Am Coll Cardiol, 2008. 51:1775-83.
76. Diabetes and inflammation: fundamental aspects and clinical implications. Garcia C, Fève B, Ferré P, et al. Diabetes Metab, 2010. 36:327-38.
77. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al., CANTOS Trial Group. N Engl J Med, 2017. 377:1119-31.
78. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for the prevention and management of diabetes. Everrett BM, Donath MY, Pradhan AD, et al. J Am Coll Cardiol, 2018. 71:2392-401.
79. Diabetic cardiomyopathy : a hyperglycaemia and insulin resistance induced heart disease. Jia G, Whalley-Connell A, Sowers JR. s.l. : Diabetologia, 2018 Jan. 61(1):21-28.
80. Hypertension artérielle : nouvelles recommandations. Jean-Michel Pochet, Alexandre Persu. Louvain Med, 2019. 139 (5): 274-278.
81. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood Pressure Control. SPRINT, The. New Engl J Med, 2015. 373 :2103-2116.
82. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosell EA, Azizi M, Burnier M et al. J Hypertens, 2018. 36 : 1953-2041.

Estimation du débit de filtration glomérulaire

Estimation of glomerular filtration rate

F. Hamrou, R. Guermaz, A. Chibane.

RÉSUMÉ

L'évaluation de la fonction rénale par l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) est l'approche la plus couramment adoptée. Il s'agit d'une évaluation quantitative, permettant le diagnostic et la classification de la maladie rénale chronique (MRC). Cette estimation repose sur la mesure sérique de la créatinine par la méthode de Jaffé. Bien que cette dernière soit peu spécifique et plus sujette aux interférences, elle demeure la plus utilisée en raison de sa simplicité et de son faible coût, contrairement à la méthode enzymatique, qui, bien que plus spécifique, est réservée aux situations particulières. En pratique, plusieurs équations d'estimation du DFG ont été développées. Par ordre chronologique, on retrouve les formules de Cockcroft et Gault, la Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), le Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) et l'équation Berlin Initiative Study (BIS). L'objectif de ces équations est de mieux représenter la corrélation non linéaire mais exponentielle entre la créatinine sérique et le DFG.

Mots clés : DFG estimé – Créatinine

ABSTRACT

The assessment of renal function through glomerular filtration rate (GFR) estimation is the most widely adopted approach. It is a quantitative assessment used to diagnose and classify chronic kidney disease (CKD). This estimation is based on serum creatinine measurement using the Jaffé method. Although the Jaffé method is less specific and more prone to interference, it remains the most commonly used due to its simplicity and low cost, unlike the enzymatic method, which, although more specific, is reserved for special situations. In clinical practice, several GFR estimation equations have been developed. Chronologically, these include the Cockcroft and Gault formula, the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation, the Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) equation, and the Berlin Initiative Study (BIS) equation. The goal of these equations is to better represent the non-linear but exponential correlation between serum creatinine levels and GFR.

Keywords: Estimated GFR – Serum Creatinine – Estimation formulas.

I. INTRODUCTION

Depuis la classification KDOQI de 2002⁽¹⁾, révisée récemment en 2012 KDIGO^(2,3), l'évaluation de la fonction rénale a connu une véritable révolution. Cette classification de la MRC, basée sur le degré de sa sévérité, a permis de faire une évaluation objective de la fonction rénale, en faisant appel plutôt à l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) qu'au calcul de la valeur seule de la créatinine. Les avancées significatives observées au cours de ces dernières années, principalement dans le domaine de l'estimation du DFG a permis une démarche diagnostique plus précise.

II. DÉBIT DE LA FILTRATION GLOMÉRULAIRE

1. Définition

Le DFG est la variable quantitative définissant le mieux la fonction rénale. Il correspond au volume de sang débarrassé des déchets azotés (urée, créatinine, acide urique) par les reins chaque minute. Il s'exprime en millilitre par minute par surface corporelle⁽⁴⁾.

2. Estimation du débit de filtration glomérulaire

La méthode de référence pour évaluer l'atteinte rénale demeure la mesure du DFG qui consiste à calculer la clairance urinaire de substances exogènes librement filtrées et non secrétées ou réabsorbées par le tubule rénal, tels que l'inuline ou l'acide éthylène-diamine-tétra-acétique marqué au Chrome 51 (EDTA51Cr). Cependant, en raison de la complexité et du coût de cette méthode, son utilisation reste restreinte aux centres spécialisés et dans des situations cliniques particulières telles que la dénutrition sévère, la nutrition parentérale prolongée et l'insuffisance hépatocellulaire. Ainsi, en pratique clinique, on procède plutôt à l'estimation du DFG qu'à sa mesure. Cette estimation repose sur la mesure sérique de la créatinine, substance endogène qui est loin d'être le bio marqueur idéal pour l'évaluation du DFG^(5,6,7).

En effet, un bio marqueur parfait du DFG doit répondre aux critères suivants⁽⁸⁾:

- sa production et sa concentration plasmatique devraient être constantes en l'absence de variation du DFG,
- il devrait être libre au niveau plasmatique (non lié aux protéines) et entièrement filtré au niveau glomérulaire,
- il ne devrait être ni sécrété, ni réabsorbé, ni métabolisé au niveau tubulaire;
- il devrait, être physiologiquement inerte et non toxique,
- son excrétion devrait être exclusivement rénale;
- sa concentration devrait être mesurable, de façon précise, dans le sang et les urines.

Avec ses caractéristiques, il paraît clairement que la créatinine a des insuffisances par rapport à la définition d'un bio marqueur idéal.

Etant le catabolite de la créatine, la créatinine, protéine strictement d'origine musculaire, a une légère sécrétion tubulaire rénale et, pour un DFG donné, constant, ses valeurs varieront en fonction de l'âge, du genre, du poids et de l'ethnie. Afin d'éviter l'influence de ces paramètres, les auteurs ont décidé d'intégrer les valeurs de la créatinine dans des équations d'estimation du DFG^(9,10,11).

Bien que son utilisation reste problématique, la créatinine demeure le seul marqueur circulant utilisé en pratique quotidienne pour évaluer la fonction rénale, en particulier la fonction glomérulaire.

2.1. Estimation du DFG par le dosage de la créatinine

La mesure de la fonction rénale est importante en raison de ses implications diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques.

La mesure de la concentration plasmatique ou urinaire de la créatinine peut faire appel aux différentes techniques telles que la chromatographie en phase liquide (HPLC), la méthode enzymatique ou la méthode colorimétrique (Méthode de Jaffée)

Quelle que soit la méthode utilisée, l'absence de calibration entraîne des biais de mesure de 20 à 30 µmol/l d'un laboratoire à l'autre⁽¹²⁾. Ainsi, la mise au point d'un standard de calibration du dosage de la créatinine est devenue une nécessité. Depuis 2007, aussi bien aux Etats unis (National Institute of Standards and Technology) qu'en Europe (Institute for Reference Materials and Measurements), des standards de créatininémie obtenus par méthode spectrométrique [Isotope Dilution Mass Spectrometry (IDMS)] sont proposés.

Quelle que soit la méthode de dosage (enzymatique ou colorimétrique) et l'automate utilisé, il est attendu des laboratoires une calibration sur ces standards IDMS⁽¹³⁾.

2.1.1. Méthode de Jaffée

En 1886, Jaffée décrit la réaction, qui portera son nom. Cette dernière consiste à mesurer l'intensité de la coloration rouge orangée que forment l'acide picrique et la créatinine en milieu alcalin. Depuis, de nombreux travaux de recherche ont été réalisés, dans le but d'analyser les caractéristiques et les propriétés de cette réaction, concluant à sa non spécificité⁽¹¹⁾.

Cette non spécificité est due à la présence dans le sérum de substances endogènes autres que la créatinine appelées également des chromogènes non spécifiques qui vont réagir avec l'acidepicrique et donner un signal colorimétrique pouvant aller jusqu'à 20%. Ces substances sont représentées par les protéines, le glucose, l'acide ascorbique, les céphalosporines et les α-céto-acides comme l'acéto acétate et le pyruvate^(14,15).

Selon leur concentration, ces composés ou substances endogènes peuvent provoquer une surestimation de 10 à 40 µmol/l de la concentration de créatinine. A l'inverse, certains composés, comme la bilirubine, masquent le développement de la coloration, donnant des résultats de créatinine faussement bas et pouvant conduire à une erreur de diagnostic⁽¹⁴⁾.

Afin de réduire ces interférences, la réaction de Jaffée est modifiée, par la mesure du produit de la réaction non pas à l'équilibre mais lors de sa formation. En d'autres termes, la réaction de Jaffée modifiée se base sur la vitesse de formation de la coloration, qui est proportionnelle à la concentration de la créatinine dans l'échantillon^(11,14).

Malgré toutes ces précautions, la méthode demeure peu spécifique et le com-

posé final reste à discuter. Néanmoins à ce jour, la méthode de Jaffée est la méthode la plus utilisée en raison de sa simplicité et du faible coût des réactifs.

2.1.2. Méthode enzymatique

L'intérêt de la méthode du dosage enzymatique de la créatinine, est qu'elle est plus spécifique. Elle est non soumise aux interférences et donne des résultats de créatininémie nettement inférieurs à la méthode de Jaffée⁽⁴⁾.

On décrit deux types de dosage enzymatiques de la créatinine, la spectrorélectrométrie et la spectrophotométrie. Le principe de ces techniques est le même ; il consiste à mettre en oeuvre une cascade de réactions enzymatiques dont le produit final contient un chromogène. L'intensité de coloration de celui-ci est directement proportionnelle à la concentration en créatinine.

L'avantage de ces méthodes enzymatiques est qu'elles sont directement liées aux méthodes de référence IDMS⁽¹⁴⁾.

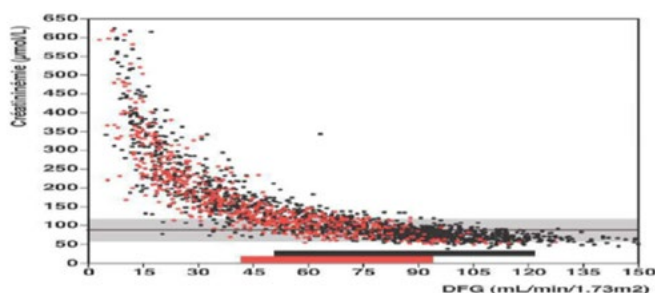
Cependant, en raison de leur coût élevé, leur pratique reste très réduite et cela malgré les recommandations des sociétés savantes qui préconisent fortement l'usage du dosage enzymatique de la créatinine^(11,16).

2.2. Formules d'estimation du DFG, dérivées de la créatininémie

Le diagnostic et le suivi de la MRC nécessite une évaluation du DFG à partir de formules d'estimation du DFG dérivées de la créatininémie⁽⁶⁾.

Par ordre chronologique, nous avons les formules de Cockcroft et Gault, MDRD, ChronicKidneyDiseaseEpidemiology (CKD EPI) et l'équation BIS.

Le but de ces formules est d'une part d'intégrer des paramètres connus par leur effet sur la concentration de la créatinine indépendamment du DFG comme l'âge et le sexe, et d'autre part, d'utiliser ces équations pour mieux représenter la corrélation, non pas linéaire mais exponentielle, existant entre la créatinine et le DFG⁽⁸⁾ (Figure 1).



2.2.1. Formule de Cockcroft et Gault

En 1976, Cockcroft et Gault développèrent leur formule permettant d'estimer la clairance de la créatinine et non le DFG. Cette formule a été établie à partir d'un recueil urinaire imprécis sur une population essentiellement masculine (96%)⁽¹⁷⁾. Il s'agissait de patients hospitalisés, de race blanche, âgé de 18 à 92 ans. Du fait qu'elle ait été développée à partir de dosages de créatininémie non standardisés « IDMS », l'équation de Cockcroft et Gault sous-estime la fonction rénale du sujet âgé et surestime la fonction rénale du sujet obèse et du sujet jeune ayant une diminution du DFG^(4,17) (Encadré 1).

Récemment, les guidelines internationales recommandent de ne plus utiliser cette formule pour estimer le DFG ; il faut plutôt aller vers l'équation CKD-EPI⁽²⁾.

Encadré 1. Formule de Cockcroft (mL/min)⁽⁶⁾

Cockcroft (mL/min) = $[(140 - \text{Age}) \times \text{Poids} / ([\text{créatinine plasmatique}] \times 0.814)] \times 0.85$ (si femme) (Age en années, [Créatinine plasmatique] en µmol/L, Poids en kg)

2.2.2. Formule Modification of Diet in Renal Disease

En 1999, Levey et ses collaborateurs⁽¹⁸⁾ ont développé la première formule MDRD à partir des données de l'étude du même nom, réalisée aux Etats-unis en 1990⁽¹⁹⁾. Le but de cette étude était d'évaluer l'impact de la restriction protéique sur la progression de la maladie rénale. Sur les 1628 patients recrutés, 1070 ont été tirés au sort. Soixante pour cent étaient de sexe masculin, 88% de race blanche et 6% diabétiques. Ils avaient en moyenne un âge de 50.6 ans et un indice de masse corporelle (IMC) de 28kg/m².

L'équation a inclus initialement les six variables suivantes : créatinine sérique, âge, sexe, ethnique, urée et taux d'albuminémie. Le DFG moyen était de 39.8mL/min pour une surface corporelle de 1.73m²^(17,18). En 2000, l'équipe de Levey édita une nouvelle formule à quatre variables, créatinine sérique, âge, sexe et origine ethnique, appelée MDRD simplifiée, abrégée ou MDRD « 186 ». Peu de temps après, afin de garantir la performance prédictive de l'équation, il y a eu standardisation du dosage de la créatinine, selon les références internatio-

nales basées sur la dilution isotopique et l'analyse par spectrométrie de masse ; l'équation prenait alors le nom de MDRD « 175 »^(20,21). (Encadré 2). Les apports potentiels de l'équation MDRD, en dehors de la standardisation du dosage selon IDMS, ont été évalués statistiquement en termes de biais, de précision et d'exactitude^(6,21). Cette équation est d'un apport séduisant dans l'estimation de la fonction rénale chez le diabétique⁽²²⁾ et chez le sujet obèse⁽²³⁾. Bien qu'elle soit plus précise que la formule de Cockcroft et Gault, elle n'est pas dénuée de limites. En effet, l'équation MDRD ne permet pas de diagnostiquer une hyperfiltration fréquente chez le diabétique⁽²¹⁾. Elle donne une précision moindre dans les valeurs hautes de DFG, classant comme MRC (< 60 mL/min/1.73m²) un pourcentage non négligeable de sujets « sains »⁽²⁴⁾.

Encadré 2. Formule de Modification of Diet in Renal Disease⁽⁶⁾

MDRD (mL/min/1.73m²)
 $= A \times ([\text{Créatinine plasmatique}] 88.5) - 1.154 \times \text{Age} - 0.203 \times 0.742$
 (si femme) $\times 1.212$ (Si sujet noir)
 (Age en années, [Créatinine plasmatique] en µmol/L)
A = 186 pour une mesure de créatininémie non standardisée IDMS
A = 175 pour une mesure de créatininémie standardisée IDMS

2.2.3. FormuleChronicKidneyDiseaseEpidemiology.

Cette formule, développée en 2009 par A. Levey et coll est la plus récente⁽²⁵⁾. Elle a été élaborée à partir de 26 études, sur un nombre de patients beaucoup plus important que celui inclus dans l'équation MDRD.

Cette formule, développée à partir d'une cohorte 5504 patients, a été validée en interne et en externe. A noter que la plupart des participants de l'équation CKD-EPI était des sujets candidats au don de rein, avec un DFG mesuré au-dessus de 60mL/min/1.73m²

Sur le plan méthodologique, l'équation CKD-EPI a été développée à partir d'un DFG mesuré par clairance urinaire de l'iothalamate indexé à la surface corporelle et en utilisant une créatinine standardisée⁽²⁵⁾. La valeur moyenne du DFG rapportée dans les différentes cohortes de CKD EPI, était de 68±40mL/min/1.73 m², valeur nettement plus élevée que celle observée dans la cohorte de développement de MDRD. La concordance en terme de classification de la MRC entre DFG mesuré et DFG estimé par CKD EPI se situait à 69%⁽⁵⁾.

Bien que cette nouvelle équation soit actuellement, selon les recommandations, la référence pour estimer le DFG^(2,7), elle ne possède pas une performance absolue, notamment dans certaines populations spécifiques, tel que le sujet âgé de plus de 65 ans et les sujets avec un IMC < 20kg/m². Ces constatations ont été émises par le groupe CKD EPI lui-même, qui a comparé les deux formules MDRD et CKD EP dans les différents sous-groupes. Pour un DFG < 60 mL/min/1.73 m², la performance de CKD EPI est moindre pour un IMC < 20 kg/m², alors que pour un DFG > 90 mL/min/1.73 m², la formule est moins bonne pour les patients d'origine afro-américaine, les transplantés, les non diabétiques et ceux avec un IMC < 20 kg/m²^(5,26).

Compte tenu de la complexité de l'équation CKD -EPI, (Encadré 3), des calculateurs sont disponibles, notamment sur le site de la Société française de néphrologie : <http://www.socnephrologie.org/eservice/calcul/eDFG.htm>.

Encadré 3. Equation chronicKidneyDiseaseEpidemiology (CKD-EPI)⁽²⁾

DFG = 141 × min (Scr/k, 1) α × max (Scr/k,1) - 1.209 × 0.993 Age × 1.018 (si femme) × 1.157 (race noire)
Scr : créatinine sérique (mg/dl)
K = 0.7 pour les femmes et 0.9 pour les hommes
α : -0.329 pour les femmes et -0.411 pour les hommes
Min : indique le minimum de Scr/k ou 1
Max : indique le maximum de k ou 1

2.2.4. Formule Berlin Initiative Study

En 2012⁽²⁷⁾, une équipe allemande s'est intéressée au développement d'une équation d'évaluation du DFG chez le sujet âgé de 70 ans et plus. Le but était de comparer les équations BIS (BIS1: à base de créatinine; BIS2: à base de créatinine et cystatine C) aux autres équations d'estimation du DFG (CKD-EPI et MDRD) tout en déterminant dans l'analyse statistique le biais, le degré de précision et l'exactitude dans l'échantillon de validation. 570 patients, âgés en moyenne de 78.5 ans, ont été recrutés d'une manière

aléatoire. Le DFG a été mesuré par le calcul de la clairance à l'iohexol. Au terme de cette étude, ces nouvelles équations BIS 1 et BIS2 seraient d'une meilleure précision particulièrement chez les sujets ayant un DFG > 30 mL/min/1,73 m² (stades MRC 1 à 3).

Cependant, chez le patient gériatrique, le sujet reste débattu concernant la performance de ces différentes équations utilisées. Bien que BIS⁽¹⁾ mérite une

attention particulière dans la population âgée, elle n'est pas encore recommandée⁽²⁸⁾.

L'étude BELFRAIL⁽²⁹⁾, est une étude prospective observationnelle, réalisée sur une population de 539 personnes âgées de 80 ans et plus. Cette étude a utilisé pour l'estimation du DFG comme bio marqueurs endogènes (la créatinine sérique et ou la cystatine C) et, elle a comparé les résultats du DFG par les 5 différentes équations (MDRD, CKD-EPI créat, CKDEPIcys, CKD-EPIcréatcyst, BIS2) sur la prédiction de la mortalité, des événements cardiovasculaires (ECV) graves et de l'hospitalisation.

CKD-EPIcréatcyst et CKD-EPIcys.

2.3. Estimation du débit de filtration glomérulaire par l'utilisation du marqueur endogène : la cystatine C

La cystatine C est une protéine de la famille des inhibiteurs des cystéines protéases, présente dans la plupart des liquides de l'organisme notamment le liquide céphalo-rachidien où elle a été identifiée et quantifiée la première fois⁽³⁰⁾. Elle est produite de façon permanente et constante par toutes les cellules nucléées de l'organisme. Le gène codant pour la cystatine C fait partie des gènes de ménage ou house keeping gène, dont l'expression est continue⁽³¹⁾. Le rôle potentiel de la cystatine C dans l'estimation du DFG a été rapporté déjà dans les années quatre-vingt. Il s'agit d'une protéine qui, grâce à son faible poids moléculaire et à l'absence de sa liaison aux protéines plasmatiques, est librement filtrée par le glomérule puis, réabsorbée et catabolisée par la cellule tubulaire proximale.

La cystatine C est un nouveau marqueur qui pourrait être utile dans des situations particulières telles que les sujets âgés, dénutris ou aux stades précoces d'insuffisance rénale ; situations au cours desquelles les équations d'estimation du DFG sont prises en défaut. Mais son coût élevé constitue un frein à sa pratique en clinique (Encadré 4)^(23,32, 33).

Encadré 4. Formule d'estimation du DFG dérivée de l'inverse de la cystatinémie C⁽⁶⁾

DFG estimé (ml/min) = $74.84 \times [\text{Cystatine C}]^{-1.33}$, avec $[\text{Cystatine C}]$ en mg/l

CONCLUSION

À ce jour, la créatinine demeure le principal biomarqueur utilisé pour estimer le débit de filtration glomérulaire (DFG), un paramètre essentiel pour le diagnostic de la maladie rénale chronique (MRC). Son estimation repose sur différentes équations dérivées de la créatininémie. Parmi celles-ci, la formule CKD-EPI est celle qui offre les meilleures performances, notamment aux valeurs normales ou élevées du DFG. C'est pourquoi elle a été retenue dans les recommandations internationales. Des perspectives d'amélioration sont attendues dans l'estimation du DFG, notamment par l'intégration de marqueurs supplémentaires de filtration, tels que la cystatine C, en complément de la créatinine plasmatique.

RÉFÉRENCES

- Hallan SI, Orth SR. The KDOQI 2002 classification of chronic kidney disease: for whom the bell tolls. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010; 25(9):2832-6.
- Eknoyan G, Lameire N, Eckardt K, Kasiske B, Wheeler D, Levin A, et al. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney international*. 2013; 3(1):5-14.
- Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney international*. 2005;67(6):2089-100.
- Dussol B. Méthodes d'exploration de la fonction rénale: intérêt et limites des formules permettant d'estimer la fonction rénale. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 2011;26(1):6-12.

- Delanaye P, Mariat C, Moranne O, Cavalier E, Flamant M. L'estimation du débit de filtration glomérulaire en 2012: quelle valeur ajoutée pour la nouvelle équation CKD-EPI? *Nephrologie&therapeutique*. 2012;8(4):199-205.
- Flamant M, Boulanger H, Azar H, Vrtovnsnik F. Mesure et estimation du débit de filtration glomérulaire: quels outils pour la prise en charge de la maladie rénale chronique? *La Presse Médicale*. 2010;39(3):303-11.
- de Santé HA. Évaluation du débit de filtration glomérulaire et du dosage de la créatininémie dans le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. *Bio tribune magazine*. 2011;41(1):6-9.
- Delanaye P, Krzesinski J-M. Estimation du débit de filtration glomérulaire en 2014. *Revue Médicale de Liège*. 2014; 69: 47-52.
- Delanaye P, Mariat C, Maillard N, Krzesinski J-M, Cavalier E. Are the creatinine-based equations accurate to estimate glomerular filtration rate in African American populations? *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;6(4):906-12.
- Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clinicalchemistry*. 1992;38(10):1933-53.
- Delanaye P, Cavalier E, Maillard N, Krzesinski J-M, Mariat C, Cristol J-P, et al., editors. La créatinine: d'hier à aujourd'hui. *Annales de biologie clinique*; 2010: John LibbeyEurotext.
- Greg Miller W, Myers GL, Ashwood ER, Killeen AA, Wang E, Thienpont LM, et al. Creatinine measurement: state of the art in accuracy and interlaboratory harmonization. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2005;129(3):297-304.
- Flamant M, Boulanger H, Azar H, Vrtovnsnik F. Mesure et estimation du débit de filtration glomérulaire: quels outils pour la prise en charge de la maladie rénale chronique? *La Presse Médicale*. 2010;39(3):303-11.
- Delatour V, Lalere B, Dumont G, Hattchouel JM, Froissart M, De Graeve J, et al. Développement d'une méthode de référence pour le dosage de la créatinine pour améliorer le diagnostic et le suivi de l'insuffisance rénale. *Revue française de néphrologie*. 2011;26(1):6-9.
- Bargnoux A-S, Boutten A, Cambillau M, Carlier M-C, Cavalier E, Cristol J-P, et al., editors. Recommandations pour le choix et l'harmonisation des techniques de dosage de la créatinine. *Annales de biologie clinique*; 2011: John LibbeyEurotext.
- Delanaye P, Cavalier E, Cristol J-P, Delanghe JR. Calibration and precision of serum creatinine and plasma cystatin C measurement: impact on the estimation of glomerular filtration rate. *Journal of nephrology*. 2014;27(5):467-75.
- Maillard N, Delanaye P, Mariat C. Exploration de la fonction glomérulaire rénale: estimation du débit de filtration glomérulaire. *Néphrologie&therapeutique*. 2015;11(1):54-67.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Annals of internal medicine*. 1999;130(6):461-70.
- Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *New England Journal of Medicine*. 1994;330(13):877-84.
- Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Annals of internalmedicine*. 2006;145(4):247-54.
- Livio F, Biollaz J, Burnier M. Estimation de la fonction rénale par l'équation MDRD: intérêt et limites pour l'adaptation des doses de médicaments. *Rev Med Suisse*. 2008;4:2596-600.
- Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, Barthe N, Raffaitin C, Liu C, et al. Estimation of glomerular filtration rate in diabetic subjects: Cockcroft formula or modification of Diet in Renal Disease study equation? *Diabetes care*. 2005;28(4):838-43.
- Charriere S, Rognant N, Chiche F, Cremer A, Deray G, Priou M, editors. Insuffisance rénale chronique et maladie cardiovasculaire. *Annales de cardiologie et d'angiologie*; 2009: Elsevier.
- Delanaye P. Formules d'estimation de la fonction rénale: Quand ça marche? Quand ça ne marche pas? 2018.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. 2009;150(9):604-12.
- Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m2. *American Journal of Kidney Diseases*. 2010;56(3):486-95.
- Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, Frei U, Gaedeke J, Jakob O, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Annals of internalmedicine*. 2012;157(7):471-81.
- Hougardy J-M, DELANAYE P, Le Moine A, Nortier J. L'estimation de la filtration glomérulaire en 2014: Intérêts et limites des tests et formules. *Revue médicale de Bruxelles*. 2014;35(4):250-7.
- Van Pottelbergh G, Vaes B, Adriaenssens W, Matheï C, Legrand D, Wallemacq P, et al. The glomerular filtration rate estimated by new and old equations as a predictor of important outcomes in elderly patients. *BMC medicine*. 2014;12(1):27.
- Seronie-Vivien S, Delanaye P, Pieroni L, Mariat C, Froissart M, Cristol J-P, editors. Cystatine C: point d'étape et perspectives. *Annales de biologieclinique*; 2008: John LibbeyEurotext.
- Schnittger S, Rao VG, Abrahamson M, Hansmann I. Cystatin C (CST3), the candidate gene for hereditary cystatin C amyloid angiopathy (HCAA), and other members of the cystatin gene family are clustered on chromosome 20p11.2. *Genomics*. 1993;16(1):50-5.
- Delanaye P, Chapelle J-P, Gielen J, Krzesinski J-M, Rorive G. L'intérêt de la cystatine C dans l'évaluation de la fonction rénale. *Néphrologie*. 2003;24(8):457-68.
- Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, De Zeeuw D, Curhan GC, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney international*. 2004;65(4):1416-21.

« Efficacité et sécurité du « Ferinject » chez les femmes algériennes souffrant de carence martiale, en période prénatale »

Efficacy and Safety of 'Ferinject' in Algerian Women Suffering from Iron Deficiency During the Prenatal Period

A. Dammene Debbih¹, N. Benmouhoub², F. Sersoub³.

1 : Gynécologie obstétrique ; Cheffe de service de Gynécologie obstétrique au CHU Bologhine.

2 : Réanimation et soins intensifs, Cheffe de service de réanimation médicale EPH Kouba.

3 : Directrice médicale Hikma Algérie

RÉSUMÉ

Titre : Efficacité et Sécurité du Ferinject chez les Femmes Algériennes Souffrant de Carence Martiale en Période Prénatale

Contexte : L'anémie par carence martiale touche environ 1,24 milliard de personnes dans le monde, avec des risques significatifs pour les femmes enceintes.

Objectif : Évaluer l'efficacité et la sécurité du Ferinject® pour traiter la carence en fer chez les femmes enceintes en Algérie.

Méthodes : Une étude rétrospective a été réalisée sur des femmes diagnostiquées avec une carence en fer qui ont reçu des perfusions de Ferinject®. Les données ont été collectées auprès de 100 femmes âgées de 19 ans et plus.

Résultats : L'âge moyen était de 30,69 ans, avec des niveaux moyens d'hémoglobine et de ferritine de 9,67 g/dL et 8,10 ng/mL, respectivement, avant le traitement. Après une seule dose de 500 mg de Ferinject®, l'hémoglobine a augmenté de 10,45 g/dL et la ferritine de 227,71 ng/mL. Environ 36 % des participantes ont montré une augmentation de l'hémoglobine d'au moins 1 g/dL.

Conclusion : Ferinject® est un traitement efficace et bien toléré pour la carence en fer chez les femmes enceintes, montrant des améliorations significatives.

ABSTRACT

Title: Efficacy and Safety of Ferinject in Algerian Women Suffering from Iron Deficiency During Prenatal Period

Background: Iron deficiency anemia affects approximately 1.24 billion people globally, significantly impacting pregnant women.

Objective: This study aims to evaluate the efficacy and safety of Ferinject® in treating iron deficiency in pregnant women in Algeria.

Methods: A retrospective study was conducted on women diagnosed with iron deficiency who received Ferinject® infusions. Data were collected from 100 women aged 19 and older.

Results: The average age was 30.69 years, with mean hemoglobin and ferritin levels of 9.67 g/dL and 8.10 ng/mL, respectively, prior to treatment. After a single 500 mg dose of Ferinject®, hemoglobin increased by 10.45 g/dL and ferritin by 227.71 ng/mL. About 36% of participants showed an increase in hemoglobin of at least 1 g/dL.

Conclusion: Ferinject® is an effective and well-tolerated treatment for iron deficiency in pregnant women, showing significant improvements

INTRODUCTION

L'anémie par carence martiale affecte environ 1,24 milliard de personnes dans le monde, dont 32 millions de femmes enceintes qui en souffrent d'anémie¹.

En 2020, la mortalité maternelle mondiale était de 152 décès pour 100 000 naissances vivantes. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a estimé que l'incidence annuelle des décès attribués à l'anémie varie de 16 800 à 28 000 décès chez les femmes en âge de procréer³, cependant, la prévalence de la carence martiale sans anémie est estimée de 30 à 60%⁴.

La carence martiale est la cause la plus fréquente d'anémie durant la grossesse². L'anémie ferriprive représente 75 à 95 % des cas d'anémie pendant la grossesse⁵.

L'incidence de la carence en fer sans anémie n'est pas bien documentée, mais elle semble augmenter au cours de la grossesse, touchant 30 à 50 % des femmes, exprimée par un faible taux de ferritine sérique en fin de grossesse³. Une consommation moyenne de 500 à 800 mg de fer est observée au cours d'une grossesse normale. Bien que la grossesse soit associée à une anémie « physiologique » dû à l'expansion du volume sanguin maternel, elle est paradoxalement associée à une production accrue d'érythrocytes et une augmentation de la masse érythrocytaire. Cependant, une carence en fer peut entraver cette expansion, entraînant une perturbation des bilans pendant la grossesse. L'anémie définit par des niveaux d'hémoglobine (Hb) supérieurs à 10 g/dL est courante dans presque toutes les grossesses à terme, reflétant généralement un processus physiologique plutôt qu'une carence ou un trouble sous-jacent. Une anémie significative, définie comme des niveaux d'Hb inférieurs à 11 g/dL au premier trimestre ou inférieurs à 10 g/dL lors des trimestres restants, se produit dans 2 % à 26 % des cas chez les femmes enceintes⁶.

Les critères de définition de l'anémie ferriprive pendant la grossesse sont variables et concernent une ferritine sérique <15 à 30 µg/L, avec un taux d'hémoglobine <11 g/dL, et un taux d'hématocrite <33 %.

Des recommandations récemment publiées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) mettent l'accent sur la nécessité d'adopter un seuil de ferritine inférieur à 15 µg/L. Il a été rapporté qu'en utilisant un seuil de ferritine inférieur à 30 µg/L, on améliore à la fois la spécificité et la sensibilité du diagnostic de la carence en fer, cependant, l'harmonisation des seuils de ferritine spécifiques à la grossesse à travers la recherche restent insuffisante³.

La relation entre l'anémie et les mauvaises conditions maternelles, fœtales et les résultats néonataux est bien établie. L'anémie bien que de plus en plus fréquente, reste un facteur de risque potentiellement modifiable de l'hémorragie du post-partum, une des principales causes majeures de morbidité et de mortalité maternelles. Les impacts de cette anémie sur le fœtus et le nouveau-né comprennent le déclenchement du travail de façon prématurée, le retard de croissance intra-utérin, et une augmentation de la mortalité accrue¹.

La carence en fer et l'anémie ferriprive sont des problèmes de santé majeurs en Algérie, particulièrement chez les femmes enceintes, avec une prévalence pouvant atteindre jusqu'à 40 % selon une étude de l'OMS (2021).

Cette carence, souvent liée à des régimes alimentaires insuffisants, entraîne des complications graves pour la santé maternelle et fœtale, telles que la prématurité et le faible poids de naissance.

Bien que le diagnostic et le traitement de l'anémie ferriprive soient relativement simples, ils sont souvent négligés et ne sont pas pris en charge de façon optimale, ceci est dû en grande partie soit à une connaissance insuffisante des pratiques de supplémentation en fer, ou à une utilisation excessive de fer oral, entraînant une toxicité gastro-intestinale importante.

Des progrès de recherches récents sur l'absorption et la réplétion du fer par voie intraveineuse pendant la grossesse sont à discuter³.

Les traitements intraveineux les plus récents, nécessitant une seule dose ; plus pratiques ; ils sont souvent préférables aux anciennes formulations.

MATÉRIELS ET MÉTHODES :

Type d'enquête :

Enquête descriptive, longitudinale, rétrospective, monocentrique, menée chez une population de femmes enceintes présentant une carence en fer pour lesquelles le médecin traitant a prescrit du Ferinject® en perfusion, et suivies durant une période minimale de 10 jours après l'administration de ce traitement.

L'enquête est basée sur la collecte de données rétrospectives sur dossiers médicaux.

Population de l'enquête :

Critères d'éligibilité :

- Femmes enceintes âgées d'au moins 19 ans.
- Femmes enceintes à partir du 2^e trimestre.
- Consultations entre janvier 2022 et le début de l'enquête.
- Carence martiale confirmée par un bilan biologique.
- Patiente ayant reçu du Ferinject® pour corriger la carence en fer
- Bilan après traitement et au moins 10 jours après le traitement par Ferinject®.

Taille de l'échantillon :

Afin de détecter une amélioration du taux d'hémoglobine d'au moins 1 g/dl chez 50 % des femmes, avec une précision de 10 % et un risque d'erreur de 5 %, la taille minimale de l'échantillon est de 96 parturientes. Un échantillon de 100 femmes fut collecté pour assurer une marge de sécurité.

Planification de l'enquête :

Collecte des Données et information aux patientes :

Les données sont transcrites de façon anonymes et collectées via un masque de saisie créé pour l'enquête. Des agents de saisie seront présents sur le site en question pour traiter et relever les données.

Étant donné la nature rétrospective et anonyme de l'enquête, le consentement éclairé écrit n'est pas requis. Les patientes seront informées par la clinique à travers une note d'information qui leur sera transmise en précisant que leurs données resteront confidentielles et anonymes.

Données étudiées :

Carence martiale :

Définie par une ferritinémie <15 µg/l, sauf en présence de conditions pathologiques spécifiques où une ferritinémie <30 µg/l est retenue. Les valeurs normales se situent entre 30 et 200 µg/l.

Anémie :

Diagnostiquée chez la femme enceinte avec un taux d'hémoglobine <11 g/dl. Une anémie ferriprive est confirmée par la présence simultanée d'une carence martiale et d'anémie.

Plan d'analyse statistique :

Analyse descriptive :

Quantitatives : Nombre de données manquantes, valeurs extrêmes, moyenne, médiane, écart-type, quartiles.

Qualitatives : Nombre de données manquantes, modalités, fréquences.

Objectif principal :

Amélioration de l'Hémoglobine : Pourcentage de femmes avec une augmentation d'au moins 1 g/dl d'hémoglobine, au moins 10 jours après le traitement, avec un intervalle de confiance à 95 %.

Objectifs secondaires :

Ferritine : Pourcentage de femmes avec ferritine ≥ 30 µg/l, au moins 10 jours après le traitement, avec un intervalle de confiance à 95 %.

Analyse par tranche d'âge : Comparaison des pourcentages d'amélioration d'hémoglobine et des niveaux de ferritine par tranche d'âge.

Réactions indésirables : Pourcentage de patientes ayant des réactions indésirables, durée moyenne avant et après l'apparition des réactions, répartition par type.

Antécédents médicaux et obstétricaux : Comparaison des résultats en fonction des antécédents médicaux, chirurgicaux et obstétricaux, ainsi que du type de grossesse.

Dose adéquate : Pourcentage de patientes ayant reçu une dose adéquate de Ferinject® par rapport à leur poids, avec un intervalle de confiance à 95 %.

MÉTHODES STATISTIQUES :

Estimation : Pourcentages et moyennes avec intervalles de confiance à 95 %. Comparaisons : Test du Chi2 ou test exact de Fisher pour les petits effectifs. Test de tendance pour les évolutions par tranche d'âge.

Logiciels : Epi Info 6 et SPSS version 21.

La base de données sera fournie au statisticien sous format Excel ou EpiData pour l'analyse. Les résultats seront rapportés avec des valeurs p, considérées significatives si <0,05.

RÉSULTATS:

1. Analyse des caractéristiques des patientes à l'inclusion

Au moment de l'inclusion, les caractéristiques des patientes montrent un âge moyen de 30,69 ans avec une répartition des tranches d'âge la plus courante allant de 30 à 34 ans (39%) (figure 1). La moyenne de poids des patientes est de 78,72 kg, et les poids les plus courants sont compris entre 80 et 89 kg (36,1 %) (figure 2). L'historique obstétrical révèle que 32 % des patientes étaient à leur première grossesse, tandis que 49 % en avaient entre deux et trois grossesses antérieures (figure 3).

Parmi les antécédents médicaux, 17% des patientes présentent des allergies, principalement aux antibiotiques et à d'autres allergènes. Les antécédents respiratoires, cardiovasculaires, digestifs et endocriniens sont relativement peu fréquents, les antécédents allergiques et endocriniens étant les plus courants (figure 4). En ce qui concerne les antécédents chirurgicaux, près de la majorité des patientes ont subi au moins une intervention chirurgicale, généralement de type césarienne (tableau 1).

Selon l'examen clinique, 54% des patientes ont une peau et des muqueuses normales, tandis que l'examen cardiovasculaire est principalement normal avec quelques rares anomalies (tableau 2). Les examens obstétricaux montrent que la plupart des grossesses sont uniques (98%) et qu'il n'y a pas eu de saignements observés (figure 5). Avant la perfusion de Ferinject®, les données sanguines indiquent une moyenne d'hémoglobine de 9,67 g/dl et une moyenne de ferritine de 8,10 ng/ml, dont 93% des patientes ayant une ferritinémie inférieure à 15 ng/ml (tableau 3).

1.1 Age moyen et répartition selon la tranche d'âge

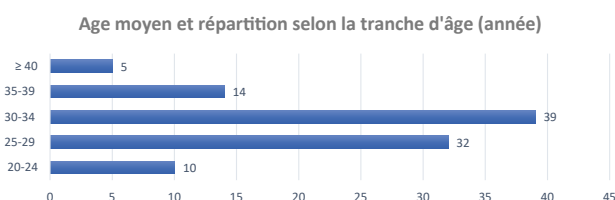


Figure 1 : Répartition des parturientes selon la tranche d'âge (exprimée en année).

1.2 Poids moyen et répartition selon la tranche de poids

L'information sur le poids n'a pas été reportée chez 17 patientes

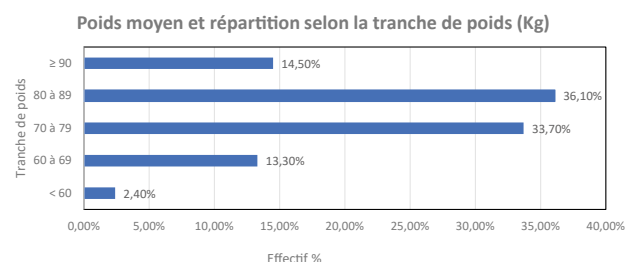


Figure 2 : Répartition des parturientes selon le poids corporel (exprimé en Kg).

1.3 Antécédents obstétricaux

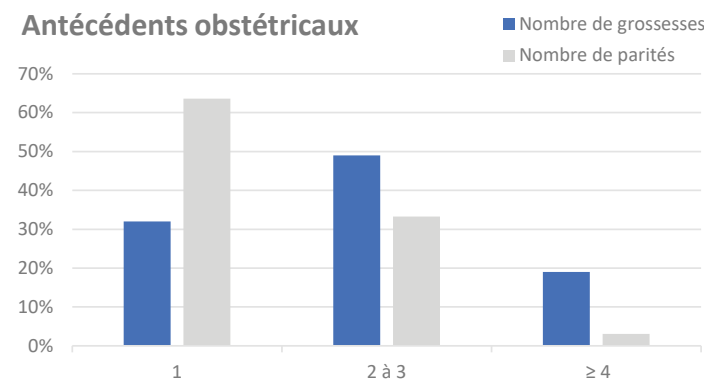
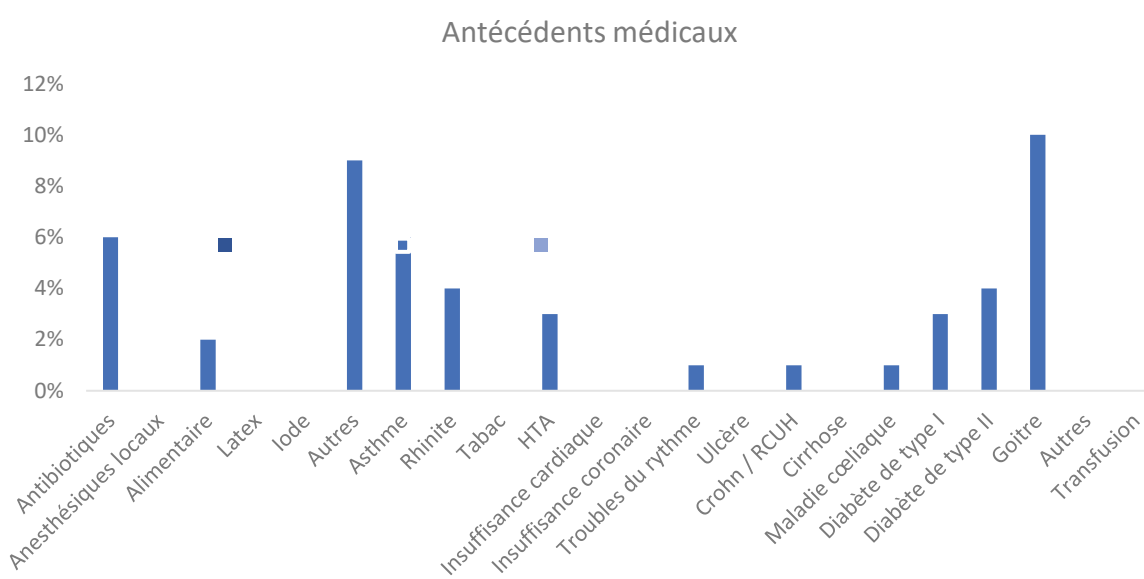


Figure 3 : Répartition des parturientes selon le nombre de grossesse et de parité.

1.4 Antécédents médicaux:



1.5 Antécédents chirurgicaux

Près de la moitié des patientes avaient au moins un antécédent chirurgical. Il s'agit dans la majorité des cas, de césariennes uniques ou multiples subies à la suite de grossesses antérieures.

ATCD chirurgical	Type d'ATCD	Effectif (%)
Non		51 (51%)
Oui	Césarienne (1 à 3)	36 (36%)
	Ablation d'un kyste	1 (1%)
	Ablation d'un sein	2 (2%)
	Adénofibrome du sein	2 (2%)
	Appendicectomie	1 (1%)
	Curetage 2 fois	1 (1%)
	Fistule maladie de Verneuil	1 (1%)
	Traumatisme	1 (1%)
	Spina Bifida	1 (1%)
	Gastroplastie	1 (1%)
	Hypertrophie des végétations nasales	1 (1%)
	Lasic Bilatéral	1 (1%)

1.6. Examen clinique

1.6.1 Aspect de la peau et des muqueuses

Dans 54% des cas, l'aspect de la peau et des muqueuses était normal.

1.6.2 Examen cardiovasculaire

Dans la très grande majorité des cas, l'examen cardiovasculaire était normal, avec une pression artérielle médiane de 115/68 mm d'Hg

Variable	Effectif	Valeurs extrêmes	Moyenne	Médiane	Ecart-type	Quartiles
FC en bp/min	97	57 à 168	92,12	92,00	14,64	83; 101
PAS en mm de Hg	98	87 à 144	114,33	115	10,91	108; 120
PAD en mm de Hg	98	45 à 89	84,00	68	9,17	60; 74

1.6.3 Examen obstétrical

Examen obstétrical

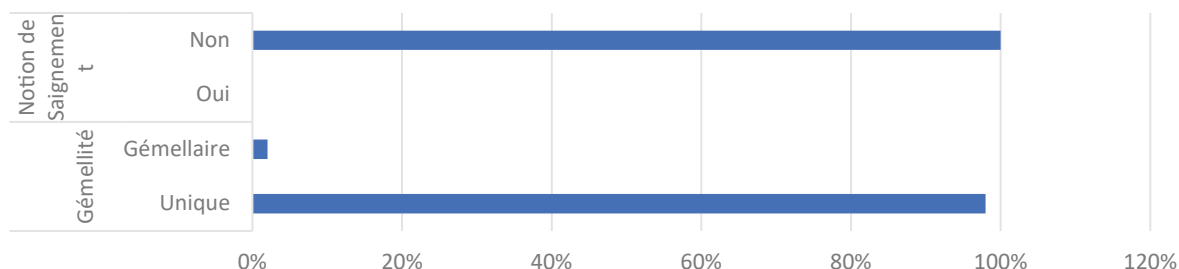


Figure 5 : Données de l'examen obstétrical des parturientes

1.6.4 Bilan sanguin avant la perfusion de Ferinject®

Variable	Effectif	Valeurs extrêmes	Moyenne	Médiane	Ecart-type	Quartiles
Hémoglobine: g/dL	100	8,8 à 14,6	10,45	10,50	0,92	9,8 ;11,0
Ferritine: ng/mL	100	4,2 à 1650	235,81	190,50	200,5	128,35;323
VGM: femtolitre (fL)	100	61,7 à 95	82,81	83,85	7,18	78,9; 87,25
TCMH: pg	100	18,3 à 35	26,65	26,60	3,00	24,8; 28,4
CCMH: g/dL	100	28,9 à 37	32,14	32,05	1,47	31,1; 33,05

La répartition des patients selon le taux de ferritinémie (ng/mL)

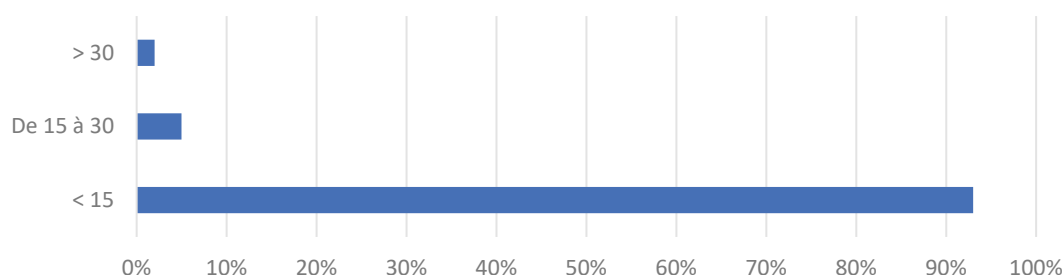


Figure 6 : Répartition des taux de parturientes selon les niveaux de ferritinémie

2. Perfusion de Ferinject® et dose administrée

À l'analyse des données concernant la perfusion de Ferinject® toutes les patientes ont reçu une dose uniforme de 500 mg. Entre la perfusion et le bilan sanguin post perfusion, le délai moyen était de 16,34 jours. Une fois la perfusion terminée, les résultats sanguins sont nettement améliorés avec une augmentation moyenne de 10,45 g/dL d'hémoglobine et de 235,81 ng/mL de ferritine. Avant la perfusion, 93 % des patientes présentaient une ferritinémie inférieure à 15 ng/mL, tandis qu'après, seulement 4 % se trouvaient dans cette catégorie, ce qui suggère une correction efficace des réserves de fer dans la plupart des cas.

2.1.Dose de Ferinject® administrée

Toutes les patientes ont reçu la même dose de Ferinject® à raison de 500 mg en perfusion.

2.2. Bilan sanguin après la perfusion du Ferinject®

Variable	Effectif	Valeurs extrêmes	Moyenne	Médiane	Ecart-type	Quartiles
Hemoglobine: g/dL	100	8,8 à 14,6	10,45	10,50	0,92	9,8 ;11,0
Ferritine: ng/mL	100	4,2 à 1650	235,81	190,50	200,5	128,35;323
VGM: femtolitre (fL)	100	61,7 à 95	82,81	83,85	7,18	78,9; 87,25
TCMH: pg	100	18,3 à 35	26,65	26,60	3,00	24,8; 28,4
CCMH: g/dL	100	28,9 à 37	32,14	32,05	1,47	31,1; 33,05

Tableau 4 : Amélioration des données de l'examen biologique martial des parturientes après perfusion de Ferinject®

La tendance sur la ferritinémie s'est inversée après la perfusion, la carence martiale a été corrigée dans la grande majorité des cas.

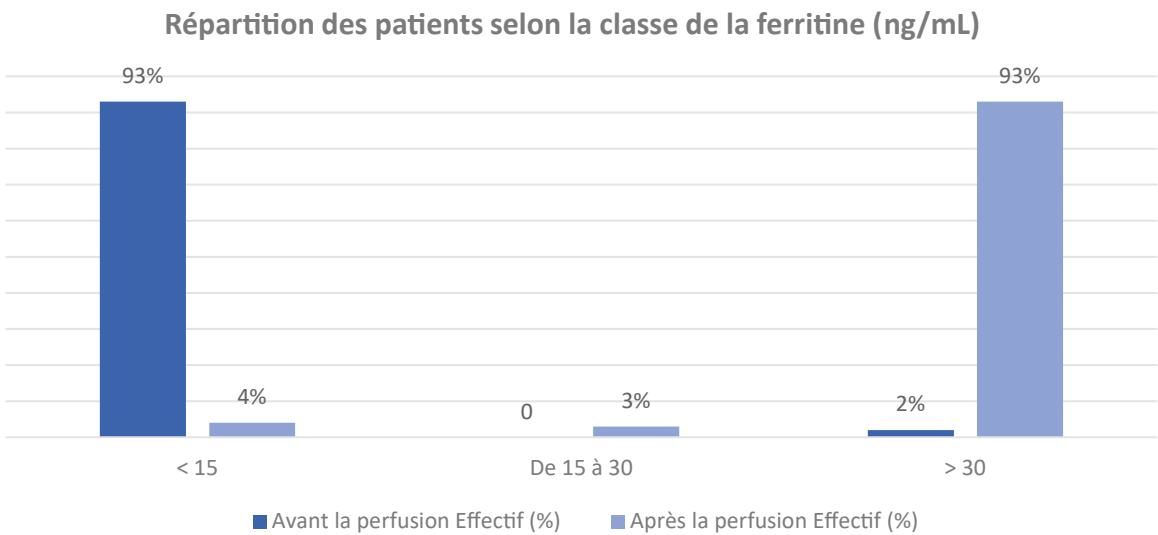


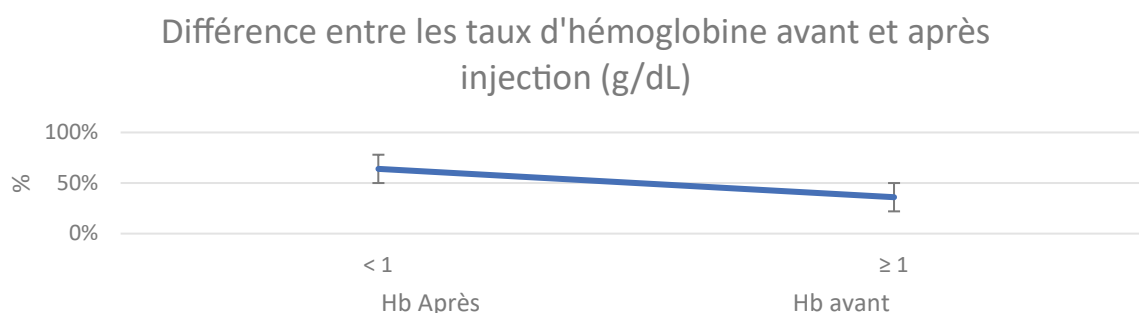
Figure 7 : Répartition des taux de parturientes selon l'amélioration des taux de ferritine

L'efficacité de Ferinject® est mesurée par l'augmentation du taux d'hémoglobine d'au moins 1g/dl. Un taux d'hémoglobine d'au moins 1 g/dl a été significativement amélioré chez environ 36% des patientes, avec un intervalle de confiance à 95% de 26,6% à 45,4 %. La variation de ferritinémie avant et après la perfusion est de 227,71 ng/ml en moyenne, avec des variations significatives, certains cas avec une augmentation dépassant 300 ng/ml.

Variable	Effectif	Valeurs extrêmes	Moyenne	Médiane	Ecart-type	Quartiles
Différence de l'Hb entre les deux bilans	100	-0,5 à 4,7	0,78	0,70	0,83	0,2; 1,2

Tableau 5 : Données de différence entre le taux d'hémoglobine après la perfusion de Ferinject®.

Pourcentage de patientes qui ont amélioré leur taux d'Hb d'au moins 1 g/dL



Evolution de la ferritinémie après la perfusion de Ferinject®

Différence entre les ferritinémies : D = Ferritinémie après la perfusion – Ferritinémie avant la perfusion

Evolution de la ferritine après la perfusion Ferrinject (ng/mL)

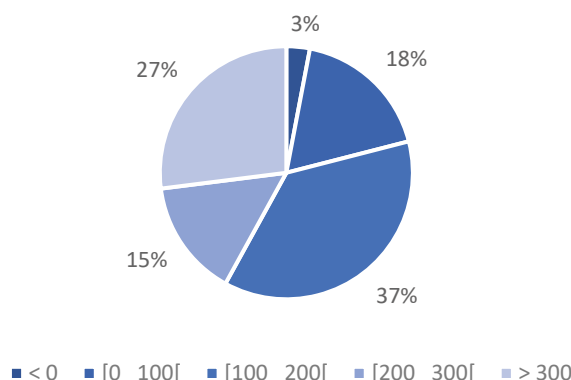


Figure 8 : Répartition des taux parturientes selon le taux de ferritine après perfusion de Ferinject®

Variable	Effectif	Valeurs extrêmes	Moyenne	Médiane	Ecart-type	Quartiles
Différence de la ferritinémie entre les deux bilans	100	-104,7 à 1635	227,71	184,15	201	121,4 ; 1635,3

Tableau 6 : Amélioration des données de ferritine avant et après la perfusion de Ferinject®
Caractéristiques des patientes dont la ferritinémie a diminué après la perfusion (ng/mL)

Caractéristiques des patientes dont la ferritinémie a diminué après la perfusion (ng/mL)

Age	Poids	Nbre de grossesses	Hb avant perfusion	Hb après perfusion	Ferritine avant perfusion	Ferritine après perfusion	Délai entre perfusion et bilan
33	97	5	9,4	10,5	7,5	4,2	13
34	NP	2	10,5	10,6	5,9	4,2	20
26	NP	1	7,8	10,2	135	30,3	29

Tableau 7 : Données de l'examen clinique (poids) et biologique (hémoglobine et ferritine) des parturientes après perfusion de Ferinject®

Aucune réaction indésirable n'a été signalée pendant ou après la perfusion de Ferinject®, et la durée moyenne pour l'apparition de telles réactions n'est pas applicable. D'après les informations, il semble que la perfusion de Ferinject® soit généralement bien tolérée et efficace.

DISCUSSION

L'examen rétrospectif de l'efficacité et de la tolérance du Ferinject® administré en perfusion à une dose de 500 mg chez 100 femmes enceintes souffrant d'une carence martiale au cours du deuxième ou du troisième trimestre de grossesse au niveau d'une maternité privée à Alger, met en évidence plusieurs éléments importants. Dans un premier temps, même si la plupart des patientes ont connu une augmentation significative de la ferritinémie, l'augmentation de l'hémoglobine d'au moins 1 g/dL n'a été constatée que dans un peu plus d'un tiers des cas. Cela suggère que, même si le Ferinject® est efficace pour rétablir les réserves de fer, son effet direct sur l'hémoglobine pourrait être moins marqué ou plus fluctuant. Cette observation pourrait laisser entendre que la correction de la ferritine, même si elle est essentielle, ne se traduit pas toujours immédiatement par une amélioration proportionnelle des niveaux d'hémoglobine^{7,8}.

Il est encourageant de constater que la correction de la carence martiale a été observée dans presque tous les cas, en particulier pendant la grossesse où les besoins en fer augmentent. La ferritinémie, qui représente une mesure de la réserve de fer, a donc été positivement traitée, ce qui est crucial pour éviter les complications liées à une carence en fer, comme l'anémie ferriprive et ce qui corrèle avec d'autres études telle que Seid et al.⁹ Durant cette enquête, il a été observé que la ferritinémie a augmenté en moyenne de 228 ± 201 ng/mL, la correction de la carence martiale étant notée dans presque tous les cas.

On constate pareillement que l'efficacité du Ferinject® n'est pas liée aux antécédents médicaux, chirurgicaux ou obstétricaux des patientes. Cela implique que le Ferinject®, à une dose de 500 mg, peut présenter une efficacité assez homogène malgré les différences individuelles en fonction du contexte médical. Aucun événement indésirable n'a été signalé pendant ou durant les jours qui ont suivi la perfusion. Ceci démontre une tolérance satisfaisante du produit à la dose administrée de 500 mg, et joue un rôle essentiel dans l'acceptabilité du traitement par les parturientes. L'absence d'effets secondaires indésirables soutient l'argument en faveur de l'utilisation du Ferinject® comme solution sécurisée pour traiter les carences en fer pendant la grossesse.

Il convient toutefois de souligner que la dose de 500 mg administrée est inférieure à celle recommandée par le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), qui adapte la dose en fonction, soit de la formule de Ganzoni ; soit par la formule simplifiée basée sur le poids, et le taux d'hémoglobine de la patiente. Ce qui pose des interrogations quant à l'adéquation de la posologie employée dans cette enquête. Théoriquement, une dose réduite pourrait avoir un impact sur l'efficacité globale du traitement, surtout dans des cas de carence grave.

Ces résultats sont en ligne avec ceux d'une récente cohorte monocentrique prospective menée en Inde chez des femmes souffrant de carence martiale durant la grossesse ; qui a évalué l'efficacité et la sécurité du ferric carboxymaltose (FCM) dans le traitement de la carence martiale, et qui a démontré que ce dernier était très efficace pour améliorer les taux d'hémoglobine et de ferritine, reflétant ainsi son efficacité optimale précoce dans la restauration des réserves de fer durant la période prénatale. Son administration unique et rapide améliore encore la satisfaction des patientes et impacte positivement l'économie des ressources hospitalières. Cette étude appui grâce à ses preuves la recommandation du FCM à la dose 1000 mg en intra veineux comme premier choix dans le traitement de l'anémie par carence martiale pendant la grossesse¹¹.

Ces données confortent les résultats de l'analyse de sous-groupe de l'étude

de données de vie réelle (PROMISE) qui conclut que le FCM en intra-veineux corrige l'anémie rapidement (en 4 semaines) avec une sécurité favorable au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse, et ce quel que soit la sévérité de la carence martiale (sévère, modérée et légère). Les investisseurs de cette étude sont favorables à l'inscription du FCM chez la femme enceinte souffrant d'anémie par carence martiale comme traitement soutenu à l'usage dans la pratique clinique quotidienne, et ce grâce à son efficacité et son innocuité¹².

CONCLUSION

En conclusion, cette étude rétrospective algérienne révèle que Ferinject® est un traitement efficace et bien toléré pour corriger la carence martiale chez les femmes enceintes, même à une dose inférieure à celle recommandée dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et dans la plupart des recommandations internationales actuelles. Bien que l'augmentation du taux d'hémoglobine n'ait concerné qu'un tiers des cas, la correction de la ferritinémie dans presque tous les cas en seulement 10 jours met en évidence l'efficacité du Ferinject® pour reconstituer les réserves en fer. La bonne tolérance observée renforce également l'acceptabilité du traitement en pratique clinique. Toutefois, il serait intéressant d'explorer l'influence de la posologie sur l'efficacité et d'envisager une adaptation des doses en fonction des besoins spécifiques des patientes afin d'optimiser les résultats cliniques. D'autres études pourraient également contribuer à une meilleure compréhension des facteurs influençant l'efficacité du Ferinject® et permettre d'établir des recommandations plus précises pour son utilisation pendant la grossesse.

RÉFÉRENCES

- 1- Benson CS, Shah A, Frise MC, Frise CJ. Iron deficiency anaemia in pregnancy: A contemporary review. *Obstet Med.* 2021 Jun;14(2):67-76
- 2- Lee AI, Okam MM. Anemia in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2011 Apr;25(2):241-59, Lee AI, Okam MM. Anemia in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2011 Apr;25(2):241-59, VII
- 3- Benson AE, Shatzel JJ, Ryan KS, Hedges MA, Martens K, Aslan JE, Lo JO. The incidence, complications, and treatment of iron deficiency in pregnancy. *Eur J Haematol.* 2022 Dec;109(6):633-642
- 4- Daru J, Allotey J, Peña-Rosas JP, Khan KS. Serum ferritin thresholds for the diagnosis of iron deficiency in pregnancy: a systematic review. *Transfus Med.* 2017 Jun;27(3):167-174.
- 5- Osungbade KO, Oladunjoye AO. Preventive treatments of iron deficiency anaemia in pregnancy: a review of their effectiveness and implications for health system strengthening. *J Pregnancy.* 2012;2012:454601
- 6- Means RT. Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia: Implications and Impact in Pregnancy, Fetal Development, and Early Childhood Parameters. *Nutrients.* 2020 Feb 11;12(2):447
- 7- Rognoni C, Venturini S, Meregaglia M, Marmifero M, Tarricone R. Efficacy and Safety of Ferric Carboxymaltose and Other Formulations in Iron-Deficient Patients: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Clin Drug Investig.* 2016 Mar;36(3):177-94
- 8- Anker SD, Colet JC, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Lüscher TF, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock S, Poole-Wilson PA, Ponikowski P; FAIR-HF committees and investigators. Rationale and design of Ferinject assessment in patients with IRon deficiency and chronic Heart Failure (FAIR-HF) study: a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anaemia. *Eur J Heart Fail.* 2009 Nov;11(11):1084-91
- 9- Seid MH, Derman RJ, Baker JB, Banach W, Goldberg C, Rogers R. Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Oct;199(4):435.e 1-7
- 10- Jain, Amrita, and Sonia S. Asrani. «Study of safety and efficacy of injection ferric carboxymaltose in iron deficiency anemia in pregnancy.» *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, vol. 10, no. 6, June 2021, pp. 2298+. Gale OneFile: Health and Medicine
- 11- Sharma, Nalini; Kharkongor, Dimple; Sundaram, Shanthosh P.; Karnatak, Ruchi; Basu, Ritisha; Mishra, Shweta; Sharma, Aryan; Singh, Santa A.; Charaimuriya, Birangana; Gowda, Namita. Ferric carboxymaltose: A game changer in the management of iron deficiency anaemia in pregnancy. *Journal of Family Medicine and Primary Care* 13(6):p 2379-2384, June 2024
- 12- Trivedi P, Chitra S, Natarajan S, Amin V, Sud S, Vyas P, Singla M, Rodge A, Swami OC. Ferric Carboxymaltose in the Management of Iron Deficiency Anemia in Pregnancy: A Subgroup Analysis of a Multicenter Real-World Study Involving 1191 Pregnant Women. *Obstet Gynecol Int.* 2022 Nov 28;2022:5759740

L'apport de l'intelligence artificielle générative dans la détection du cancer du colon

The Role of Generative Artificial Intelligence in Detecting Colon Cancer

F. Chettab

Service Gastro-Entérologie, Centre Hospitalo-Universitaire, Annaba

RÉSUMÉ

L'intelligence artificielle générative (IAG) ouvre de nouvelles perspectives dans le diagnostic et le traitement du cancer colorectal, une pathologie grave aux conséquences souvent fatales. Grâce aux avancées technologiques en endoscopie haute définition, les performances des endoscopistes se sont considérablement améliorées, permettant un diagnostic plus précis et des traitements mieux adaptés aux caractéristiques spécifiques de chaque patient. Ces évolutions pavent la voie à une médecine de précision, augmentant les chances de guérison et de survie.

Ce travail ne vise pas à évaluer l'efficacité de l'IAG, à comparer différentes technologies ou à analyser leurs impacts cliniques. Il se concentre sur la description des techniques d'analyse d'IA employées pour détecter et identifier les signaux indicateurs du cancer colorectal. L'objectif principal est de présenter les systèmes d'IAG qui améliorent la précision et la rapidité du diagnostic de cette pathologie.

Bien que l'IAG ne remplace pas l'examen coloscopique, elle constitue un outil complémentaire précieux, permettant aux médecins de poser des diagnostics plus précis et de définir des traitements personnalisés. Ce travail met en lumière le potentiel de l'IA pour prédire et prévenir les néoplasies colorectales, offrant ainsi une approche innovante pour améliorer le dépistage et la prise en charge de cette maladie.

Mots clés : cancer colorectal, intelligence artificielle générative, détection de polypes.

ABSTRACT

Generative Artificial Intelligence (GAI) is revolutionizing the diagnostic and therapeutic landscape of colorectal cancer, a severe and often fatal condition. Thanks to advancements in high-definition endoscopic technologies, endoscopists' performance has significantly improved, enabling more accurate diagnoses and tailored treatments that cater to the specific characteristics of each patient. These developments pave the way for precision medicine, offering enhanced chances of recovery and survival.

This work does not aim to evaluate the efficacy of GAI, compare various technologies, or explore their clinical impacts. Instead, it focuses on describing AI-driven analytical techniques used to detect and identify early indicators of colorectal cancer. The primary objective is to showcase GAI systems that enhance diagnostic accuracy and speed in identifying this disease.

While GAI does not replace colonoscopic examinations, it serves as a valuable complementary tool, empowering physicians to make more accurate diagnoses and develop personalized treatments. This work highlights the potential of AI in predicting and preventing colorectal neoplasms, introducing an innovative approach to improving the screening and management of this condition.

Keywords : colorectal cancer, generative artificial intelligence, polyp detection.

INTRODUCTION

Le cancer colorectal (CCR) résulte principalement de la dégénérescence d'adénomes sporadiques et de polypes adénomateux. Il constitue le troisième cancer le plus répandu dans le monde et se classe au deuxième rang des causes de décès liés au cancer. En 2020, plus de 1,9 million de nouveaux cas de CCR ont été recensés, entraînant plus de 930 000 décès à l'échelle mondiale [1]. En 2024, il est prévu une augmentation significative de la charge de morbidité due à cette maladie, avec une hausse attendue des cas chaque année jusqu'en 2050 [2].

En Algérie, l'incidence du CCR a également été marquée en 2020, avec environ 4645 nouveaux cas diagnostiqués, représentant un taux d'incidence standardi-

sé par âge de 18,2 pour 100 000 habitants [3]. Ce type de cancer figure parmi les plus courants dans le pays, après ceux du sein, du poumon et de la prostate. Il touche, notamment, une population relativement jeune, souvent âgée de moins de 60 ans, contrairement à la France où l'âge moyen des patients est de 70 ans en raison d'une population vieillissante [4].

La coloscopie demeure l'examen de référence pour la détection du CCR car elle permet une visualisation complète du côlon et l'identification précoce des anomalies avant la dégénérescence des polypes. Cependant, seuls près de 58 % des CCRs sont diagnostiqués après une coloscopie en raison de lésions non détectées lors de l'examen [5]. La résection de ces polypes, souvent asymptomatiques, révèle dans 95 % des cas un adénocarcinome peu, moyennement ou bien différencié et dans 60 à 80 % des cas un polype adénomateux [5].

Ainsi, le CCR représente un fardeau sanitaire majeur en constante augmentation, y compris en Algérie où il affecte une population plus jeune. Bien que la coloscopie soit essentielle pour le dépistage, certaines lésions peuvent échapper à cet examen. L'IAG offre des perspectives prometteuses pour améliorer la détection et la prédiction du CCR. L'objectif de cet article est d'explorer le rôle des principales techniques d'IAG dans la prédiction du risque et du pronostic du CCR.

I. De la coloscopie standard à la coloscopie assistée par l'intelligence artificielle générative

L'endoscopie constitue une méthode essentielle pour le diagnostic du CCR, mais elle est également associée à un certain nombre d'erreurs médicales, plaçant cette procédure parmi les sources notables d'erreurs de diagnostic. L'utilisation exclusive de la lumière blanche (CLB) pour la prédiction histologique des polypes, qu'ils soient hyperplasiques, adénomateux ou cancéreux, ne permet pas d'atteindre une précision diagnostique satisfaisante. En effet, la CLB peut manquer de contraste suffisant pour différencier les tissus normaux des tissus anormaux, rendant ainsi difficile la distinction entre les polypes adénomateux et hyperplasiques, ainsi que d'autres anomalies muqueuses subtiles. Outre le manque de contraste de la CLB, plusieurs facteurs peuvent contribuer à cette mauvaise détection. Tout d'abord, les polypes plats, déprimés ou de petite taille (< 10 mm) sont particulièrement difficiles à détecter à l'œil nu, car les polypes coliques sont souvent infra-centimétriques [7].

De plus, les polypes situés dans les plis ou les courbes du côlon peuvent échapper à la visualisation avec la CLB. Ces zones nécessitent une manipulation minutieuse de l'endoscope pour être correctement examinées. Par ailleurs, une préparation colique inadéquate, avec des résidus fécaux présents dans le côlon, peut obscurcir la vue et masquer les polypes. En effet, une préparation insuffisante est l'une des principales causes de polypes manqués. Enfin, la variabilité des symptômes cliniques et la taille des tumeurs amplifient la complexité des décisions diagnostiques. La variabilité dans les techniques de retrait est tout aussi significative : la méthode utilisée pour retirer les polypes peut influencer la détection des lésions résiduelles. Une résection incomplète peut laisser des tissus précancéreux non détectés. Le temps consacré à l'examen du côlon, notamment lors du retrait de l'endoscope est également crucial pour la détection des polypes ; un retrait trop rapide peut réduire le taux de détection [8].

Le taux de polypes et/ou adénomes manqués lors d'une coloscopie est estimé entre 20 et 25 %. Ces polypes non détectés sont en grande partie responsables des cancers d'intervalle, qui représentent environ 2,5 % à 11 % des cancers colorectaux. Dans 70 à 80 % des cas, ces cancers proviennent de lésions non identifiées lors de coloscopies précédentes.

L'examen endoscopique est classé parmi les erreurs médicales les plus fréquentes, juste après l'embolie pulmonaire, le cancer du poumon et les erreurs médicamenteuses, alors qu'il demeure le moyen le plus efficace et rapide pour prévenir le cancer [9].

Face à ces défis, IAG offre de nouvelles perspectives en coloscopie. Elle améliore la détection des polypes et la caractérisation des lésions, tout en optimisant la prise en charge clinique en complément de l'expertise des gastro-entérologues. Cette synergie entre intelligence humaine et artificielle annonce une évolution significative en coloscopie au service de l'amélioration des soins pour les patients.

1.1 Les évolutions de la coloscopie à la lumière blanche

La coloscopie à la lumière blanche est une technique couramment utilisée pour l'examen du côlon et du rectum. Bien qu'elle soit largement reconnue comme la méthode de référence pour la détection des polypes colorectaux et du CCR, elle présente certaines limites significatives [10,11].

Pour surmonter ces limites, des techniques complémentaires et avancées ont été développées au fil des années (cf. encadré 1), afin d'améliorer la détection des polypes et des CCRs. En 2018, l'introduction de la coloscopie assistée par intelligence artificielle a permis d'utiliser des algorithmes pour analyser en temps réel les images de coloscopie, facilitant ainsi l'identification des polypes et augmentant ainsi le taux de détection [12].

Encadré 1 : Evolutions de la coloscopie à la lumière blanche

Chromocoloscopie (années 1970) : c'est une technique qui utilise des colorants comme l'indigo carmin pour colorer la muqueuse colique, facilitant ainsi la détection des polypes plats et d'autres lésions.

Coloscopie à bande étroite (années 2000) : Introduite par Olympus, cette méthode utilise des filtres optiques pour améliorer le contraste entre les vaisseaux sanguins et la muqueuse, ce qui aide à mieux détecter et caractériser les polypes.

Endomicroscopie confocale (2004) : Cette technique permet une visualisation microscopique en temps réel des tissus, offrant des images détaillées qui aident à distinguer les lésions bénignes des malignes.

Coloscopie haute définition (2006) : Elle offre une meilleure résolution d'image, ce qui améliore la détection des polypes grâce à une visualisation plus claire de la muqueuse colique.

Imagerie de fluorescence (2007) : Cette méthode utilise des agents fluorescents pour marquer les tissus anormaux, améliorant ainsi la visualisation des lésions cachées.

Imagerie par rétrodiffusion (fin des années 2010) : Elle permet de visualiser des zones difficiles d'accès, comme l'angle recto-sigmoïdien, et améliore la détection des polypes.

Imagerie par spectroscopie optique (2010) : Cette technique fournit des images en coupe transversale des tissus avec une résolution proche de celle de la microscopie, aidant à détecter et caractériser les lésions précancéreuses.

De nombreuses innovations techniques ont contribué à améliorer progressivement la détection et la caractérisation des lésions colorectales, notamment :

– L'utilisation de dispositifs innovants tels que le G-EYEO, un coloscope de dernière génération qui déplie les haustrations coliques à l'aide d'un ballon distal, permettant une meilleure détection des polypes colorectaux. Ce dispositif contribue à augmenter le taux de détection des polypes et à améliorer la précision des coloscopies [10,12].

– L'application de technologies avancées comme Genius™ Medtronic, un système d'aide à la détection en temps réel des polypes et des adénomes colorectaux. L'IA intégrée à ce système signale automatiquement les lésions, augmentant ainsi la précision de la détection avec une sensibilité avoisinant les 100 % [11,12].

Ces nombreuses innovations techniques viennent donc compléter la coloscopie à lumière blanche, qui demeure la méthode de référence. L'intégration de l'IAG permet désormais de différencier les polypes inflammatoires (risque de dégénérescence nul) des polypes adénomateux (risque de dégénérescence d'environ 30 %), optimisant ainsi les stratégies de traitement [13].

Ainsi, les endoscopes de nouvelle génération ont largement surmonté les failles précédentes, permettant une analyse plus approfondie de la surface muqueuse colorectale en termes de détection de zones suspectes, de caractérisation de ces zones et de prédiction histologique. Ces "smart coloscopes", dotés d'intelligence artificielle générative, constituent une série de techniques d'analyse qui améliorent les performances de l'endoscopiste pour l'obtention du diagnostic [14].

1.2 IAG, une classification supervisée et un traitement d'images

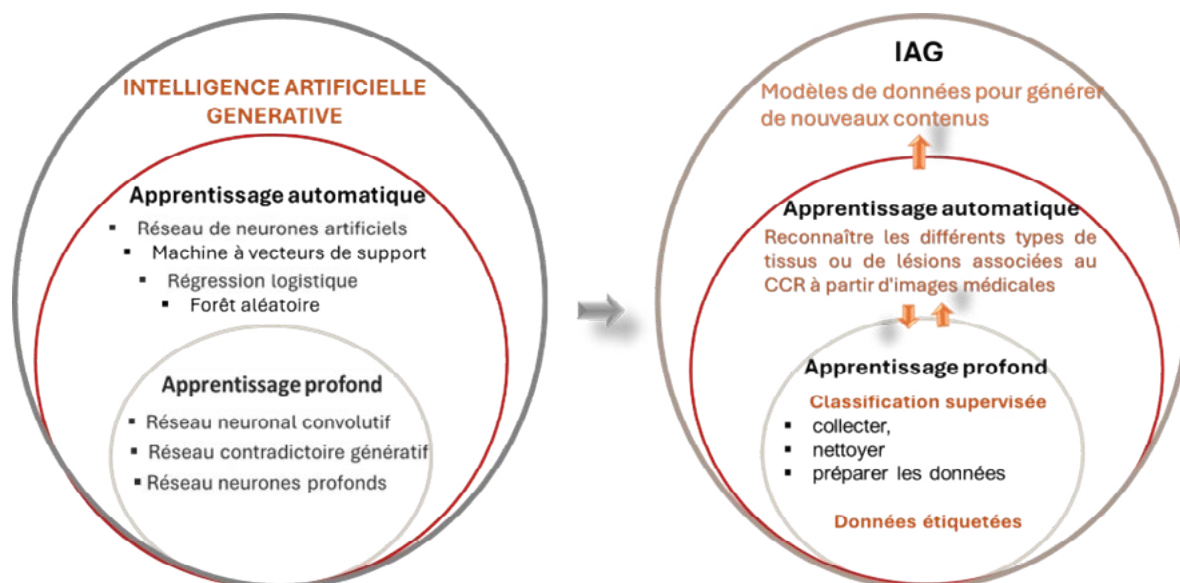
L'IAG désigne le développement de systèmes informatiques capables d'effectuer des tâches nécessitant normalement l'intelligence humaine, telles que la perception visuelle fine et la détection d'anomalies souvent indétectables par l'œil humain. L'IAG repose sur plusieurs méthodes, notamment l'apprentissage automatique « machine learning » et l'apprentissage profond « deep learning » (cf. figure 1).

L'apprentissage automatique utilise une variété de modèles statistiques, de probabilités et d'optimisation qui permettent à un système informatique d'apprendre et de s'adapter à partir d'itérations précédentes. Cela lui permet d'analyser des données et de tirer des conclusions basées sur des expériences antérieures [15,16]. L'apprentissage profond est une sous-catégorie de l'apprentissage automatique ; il utilise des réseaux de neurones à plusieurs couches pour traiter et analyser les données de manière similaire à la cognition humaine. Les réseaux de neurones convolutifs (CNN) sont particulièrement efficaces pour interpréter les images histopathologiques, réduisant ainsi les disparités d'expérience entre les médecins [17,18].

La puissance de l'IAG réside principalement dans sa capacité à apprendre de manière autonome à partir de ses propres expériences, sans nécessiter d'interventions humaines (cf. figure 1). Ces systèmes peuvent ainsi reconnaître rapidement en temps réel le type de polype (en se basant sur des caractéristiques telles que la forme, la couleur et la vascularisation) et analyser le flux vidéo de coloscopie en s'appuyant sur leur vaste base de données, dépassant ainsi les capacités d'analyse des experts humains [19].

Cette avancée technologique offre des perspectives prometteuses pour améliorer la précision diagnostique et optimiser les traitements en gastro-entéro-

Figure 1 : IAG, composantes et fonctionnement



logie, tout en réduisant le risque d'erreurs humaines lors des examens endoscopiques [15,16].

1.2.1 Conception et entraînement des modèles d'IAG

Le processus de conception des modèles génératifs implique de fournir au logiciel de grandes quantités de données médicales, telles que des images de coloscopies annotées, ainsi qu'un ensemble d'exigences spécifiques. Le logiciel génère alors des itérations successives de modèles d'apprentissage automatique pour la détection des polypes. Ce travail collaboratif entre spécialistes du traitement des données, ingénieurs en apprentissage automatique, informaticiens médicaux et professionnels de santé comprend plusieurs étapes clés :

- Collecte, nettoyage et préparation des données : les données médicales d'entraînement doivent être soigneusement collectées et préparées pour garantir leur qualité et leur pertinence [20,21].
- Sélection des caractéristiques pertinentes : il est essentiel d'identifier les caractéristiques significatives à partir des images qui aideront à améliorer la précision du modèle [10].
- Conception des architectures de modèles : les équipes doivent concevoir les architectures appropriées pour les modèles et sélectionner les algorithmes les plus adaptés à la tâche [19].
- Évaluation des performances : les performances des modèles doivent être rigoureusement évaluées pour s'assurer qu'ils répondent aux exigences cliniques [17].

Une fois entraînés sur des données étiquetées (avec ou sans anomalie), ces

modèles peuvent être utilisés pour classer de nouvelles images et aider les médecins à identifier les zones suspectes en temps réel [21].

1.2.2 Applications de l'IAG en cancérologie colorectale

L'application de l'IAG aux images de coloscopie permet une détection précoce des lésions précancéreuses. Lorsqu'elle est combinée avec des données cliniques, l'IAG permet également de prédire le risque individuel de CCR [22]. En résumé, l'IAG offre de nombreuses perspectives prometteuses pour le dépistage précoce, l'évaluation du risque et l'aide au diagnostic dans le cadre du CCR, en tirant partie de l'analyse automatique des images médicales ainsi que des données cliniques et biologiques.

II. Les principales techniques d'analyse de l'IA et leurs apports dans la détection du CCR

L'IAG offre plusieurs cas d'utilisation prometteurs dans la détection du CCR. Son utilisation repose sur des techniques avancées visant à améliorer la précision et l'efficacité des diagnostics :

repose sur des techniques avancées visant à améliorer la précision et l'efficacité des diagnostics :

1. Détection assistée par ordinateur (CAD) [7,9,23]

Les systèmes d'IAG peuvent être intégrés à des systèmes de détection assistée par ordinateur pour aider à repérer les zones suspectes sur les images médicales (Cf. tableau 1). Ces systèmes analysent les images prises lors d'une coloscopie et détectent d'éventuelles lésions précancéreuses qui pourraient autrement passer inaperçues. Ils peuvent fournir des indications visuelles ou des analyses quantitatives pour soutenir la prise de décision clinique.

Tableau 1 : Les techniques de détection assistée par ordinateur

TECHNIQUES CAD		
	PROCEDES	APPORTS
Détection automatique des lésions	Les systèmes CAD « <i>Computer-Aided Detection</i> » utilisent des algorithmes d'IA pour analyser les images médicales du côlon afin de repérer automatiquement les anomalies pouvant indiquer la présence de cancer.	Analyse vidéo en temps réel pendant les coloscopies. Les systèmes CAD permettent une analyse vidéo en temps réel pendant les coloscopies, en signalant les polypes potentiels au fur et à mesure de la procédure.
Marquage et mise en évidence des zones suspectes	Une fois qu'une anomalie est détectée, le système CAD peut marquer ou mettre en évidence la zone suspecte sur l'image, aidant ainsi l'endoscopiste à la repérer plus facilement lors de l'interprétation.	Élimination des ratages dans le repérage des lésions : en indiquant directement la ou les zones suspectes.
Analyse quantitative des caractéristiques des lésions	Les systèmes CAD peuvent extraire des caractéristiques quantitatives des lésions détectées, telles que la taille, la forme, la texture et l'intensité des pixels.	Les CAD apportent un soutien précieux dans la caractérisation des lésions et la prise de décision clinique . Grâce aux caractéristiques quantitatives qu'ils extraient, ces systèmes fournissent des informations complémentaires permettant d'affiner l'analyse des lésions et d'orienter les décisions thérapeutiques.
Intégration dans les flux de travail cliniques	Les systèmes CAD fluidifient les flux de travail cliniques existants et permettent d'accélérer l'interprétation des images par les médecins	Les résultats de l'analyse CAD peuvent être présentés de manière interactive sur les systèmes d'imagerie médicale , facilitant leur intégration dans les workflows cliniques.
Formation continue et amélioration des performances	Les performances des systèmes CAD sont améliorées en permanence grâce à l'apport de données cliniques supplémentaires et aux rétroactions des utilisateurs	Le processus génératif permet d'optimiser les performances du système CAD au fil du temps , garantissant une détection plus précise et fiable du CCR

2. Amélioration de l'analyse des images médicales [24, 25] :

Les techniques d'IAG peuvent également être utilisées pour améliorer la qualité des images obtenues lors de la coloscopie. L'analyse d'imagerie médicale repose sur différentes techniques visant à visualiser les structures internes du

côlon et à identifier les anomalies suspectes (Cf. tableau 2). Ces techniques fonctionnent également sur de très petits fragments de tissus, permettant une détection plus précise des anomalies potentielles.

Tableau 2 : Les techniques de l'amélioration de l'imagerie médicale d'IA

TECHNIQUES DE L'AMELIORATION DE L'IMAGERIE MEDICALE	PROCEDES	APPORTS
Super-résolution d'images	Utilisent des réseaux de neurones convolutifs (CNN) pour augmenter la résolution des images médicales, permettant une meilleure visualisation des détails anatomiques et des anomalies	Meilleure visualisation des détails anatomiques et des anomalies Elles permettent d'augmenter la résolution, de réduire le bruit et d'améliorer le contraste des images médicales, facilitant leur interprétation par les cliniciens.
Réseau génératif antagoniste (GAN)	Génèrent des images de haute qualité à partir de données d'entraînement, aidant ainsi à augmenter le volume de données disponibles pour former les algorithmes de détection	Augmentation du volume de données d'entraînement La génération d'images synthétiques par GANs permet d'accroître le nombre d'images disponibles pour entraîner les algorithmes de détection, améliorant ainsi leurs performances
Segmentation sémantique	Permettent la réduction du bruit lors de la visualisation des images médicales, améliorant la qualité de l'image et facilitant son interprétation	Amélioration de la qualité de l'image et facilitation de son interprétation.
Amélioration du contraste	Améliorent le contraste au niveau de l'image médicale, rendant les anomalies plus visibles et facilitant leur détection	Rendre les anomalies plus visibles et faciliter leur détection.
Correction d'artefacts	Corrigent les artefacts dus aux mouvements du patient, à la technique ou à l'appareillage, permettant une perception de l'image en haute définition et sans artefacts	Perception d'images de haute qualité sans artefacts La correction des artefacts et la fusion multimodale permettent d'obtenir des images médicales de haute qualité, sans distorsions ni artefacts, offrant une meilleure base pour le diagnostic
Fusion d'images multimodales	Fusionnent des images provenant de différentes modalités d'imagerie médicale, telles que la tomodensitométrie (TDM) et l'IRM, fournissant des informations complémentaires et améliorant la précision du diagnostic	

3. Segmentation des tumeurs en temps réel [26, 27, 28, 29]

L'IAG est de plus en plus utilisée pour segmenter automatiquement les tumeurs et les structures anatomiques pertinentes sur les images médicales en temps réel (cf. tableau 3). Cette technologie facilite l'identification et la caractérisation des lésions cancéreuses, notamment dans le cadre du CCR. Plusieurs approches basées sur l'apprentissage profond ont été développées pour améliorer cette segmentation :

– Réseaux de neurones convolutifs (CNN)

Les CNN sont des modèles d'apprentissage profond largement utilisés pour détecter et classifier les polypes dans les images de coloscopie. Ces modèles sont particulièrement performants pour la segmentation sémantique des images médicales car ils analysent des caractéristiques visuelles complexes. Des architectures pré-entraînées telles que VGGNet, ResNet ou InceptionNet sont souvent utilisées pour améliorer la précision de la détection et de la segmentation.

– Segmentation sémantique par U-Net

L'U-Net est un type de réseau de neurones spécialement conçu pour la segmentation d'images biomédicales. Il permet de délimiter précisément les contours des polypes dans les images endoscopiques en différenciant les lésions des tissus environnants. Cette approche est particulièrement efficace pour traiter des images avec un faible contraste, ce qui est fréquent dans l'imagerie médicale.

– Segmentation par Mask R-CNN

La méthode Mask R-CNN combine la détection et la segmentation d'objets, permettant d'isoler les polypes avec une grande précision dans les images médicales. Cette approche est efficace pour identifier plusieurs objets dans une image tout en fournissant des masques de segmentation précis pour chaque objet détecté.

Tableau 3 : Les techniques de segmentation en temps réel

TECHNIQUES SEGMENTATION TEMPS REELS	DE EN	PROCEDES	APPORTS
Segmentation seuillage	par	Définir des seuils de pixel pour différencier les tissus sains des tissus tumoraux. Les pixels dont les valeurs dépassent un seuil prédéfini sont classés comme faisant partie de la tumeur. Cette méthode peut être limitée par la variabilité des intensités de pixels dans les images et la complexité des formes des tumeurs	Automatisation de l'analyse des images et repérage des tissus tumoraux. Ces techniques accélèrent le processus d'identification et de caractérisation des anomalies, aidant ainsi les endoscopistes dans leur prise de décision.
Segmentation région de croissance	par	Commence par un pixel de départ dans une région tumorale présumée. Agrandit progressivement la région en ajoutant des pixels aux caractéristiques similaires. Cette méthode est sensible au choix du pixel de départ et peut nécessiter des ajustements manuels	Mieux visualiser l'étendue de la lésion. Cette technique aide au dépistage précoce. En détectant et localisant automatiquement les polypes suspects, ces outils permettent un dépistage plus précoce du CCR.
Segmentation contours actifs "snake")	par (ou	Les modèles mathématiques utilisent des courbes ou surfaces déformables qui épousent les contours de la tumeur. Leur déplacement est guidé par des forces centrifuges et centripètes pour préserver la forme du contour. Cette méthode peut nécessiter une initialisation manuelle et reste sensible aux artefacts.	Segmentation précise des lésions : La délimitation fine des contours tumoraux facilite le diagnostic, le suivi et la planification du traitement
Segmentation réseaux de neurones convolutifs	par	Les CNN sont entraînés sur des bases de données d'images segmentées pour identifier automatiquement les contours et structures tumorales	La quantification des caractéristiques tumorales (taille, forme, localisation) est essentielle pour le diagnostic, le suivi et la planification du traitement. La segmentation répétée permet de suivre l'évolution des tumeurs et d'ajuster la stratégie thérapeutique.
Segmentation sur la texture et les caractéristiques morphologiques	basée	Combine des caractéristiques texturales (rugosité, régularité) et morphologiques (forme, taille) pour identifier les régions tumorales.	Aide au diagnostic et à la détection précoce. En identifiant et délimitant automatiquement les lésions suspectes, ces techniques facilitent le travail des endoscopistes et permettent un dépistage plus précoce.

Les techniques de segmentation automatique des tumeurs colorectales, à partir d'images médicales, constituent un outil puissant pour améliorer le diagnostic, la prise en charge et le suivi des patients atteints de CCR. Cependant, chaque méthode présente des avantages et des limitations spécifiques :

– Réseaux de neurones convolutifs (CNN) : bien qu'ils offrent une grande précision, leur mise en œuvre nécessite un investissement important en termes de données d'entraînement et de ressources informatiques. De plus, leur manque d'interprétabilité peut poser des défis dans un contexte clinique.

– U-Net : cette méthode est très efficace pour la segmentation précise mais elle peut être sensible à la qualité des données d'entrée.

– Mask R-CNN : bien qu'elle combine détection et segmentation avec succès, cette approche peut être complexe à mettre en œuvre et nécessite également une quantité significative de données annotées.

En résumé, l'intégration des techniques de segmentation automatique en temps réel dans le diagnostic du CCR représente une avancée majeure dans le domaine médical. Ces technologies permettent non seulement d'améliorer la précision diagnostique mais aussi d'optimiser la prise en charge des patients. Toutefois, le choix de la technique appropriée dépendra toujours des caractéristiques spécifiques des images et des exigences du système de détection.

4. Génération de données synthétiques et augmentation des jeux de données [7, 23]

L'IAG est un processus d'auto-génération. Elle permet de créer de nouveaux jeux de données d'images médicales à partir de coloscopies existantes. Cette approche enrichit considérablement les bases de données utilisées pour entraîner les algorithmes de détection, en particulier pour des pathologies rares ou sous-représentées.

L'IAG peut également générer des images synthétiques qui permettent de mieux caractériser les différents types de polypes (inflammatoires, adénomatueux, etc.), aidant ainsi les endoscopistes à prendre des décisions de prise en charge plus éclairées. En d'autres termes, la création de données synthétiques, ou l'utilisation de données existantes pour simuler diverses manifestations du CCR, contribuent à enrichir les ensembles de données d'entraînement. Cela améliore les performances des algorithmes de détection, car l'IAG apprend les schémas associés aux polypes et à mesure qu'elle en trouve davantage, son taux de détection s'améliore.

La génération de données synthétiques qui fournit des ensembles de données d'entraînement plus complets et diversifiés se réalise à travers quatre procédés (cf. tableau 4).

Tableau 4 : Techniques de génération de données synthétiques pour améliorer les performances des algorithmes de détection

TECHNIQUES DE GENERATION DE DONNEES SYNTHETIQUES	DE	PROCEDES	APPORTS
Modèles génératifs adverses		Architecture de réseaux neuronaux avec un générateur créant des données synthétiques (images de coloscopie) et un discriminateur évaluant leur authenticité. Avec l'entraînement, le générateur produit des images très réalistes.	Génère des images de coloscopie avec lésions cancéreuses et anomalies réalistes.
Augmentation de données synthétiques		Bien que la génération de données synthétiques ne produise pas nécessairement des données totalement réalistes, celles-ci peuvent être utilisées pour augmenter la taille et la diversité des ensembles de données. Les données synthétiques peuvent être mélangées avec des données réelles pour former un ensemble d'entraînement plus vaste.	Améliore la généralisation des modèles de détection du CCR.
Contrôle de la distribution des données		Les modèles génératifs permettent de cibler certaines caractéristiques des images synthétiques (taille, forme, couleur, texture des lésions).	Aide à se concentrer sur les aspects pertinents pour la détection du CCR.
Validation et amélioration continue		Les données synthétiques doivent être validées par les experts médicaux pour s'assurer de leur réalisme et représentativité. Les modèles peuvent être affinés en continu selon leur retour d'expérience.	Garantit la qualité et l'adéquation des données synthétiques générées.

La génération de données synthétiques par l'IAG représente une avancée majeure pour optimiser la détection précoce du CCR. Cette technologie permet d'améliorer la performance des algorithmes en fournissant des ensembles d'entraînement plus riches et variés.

5. Prédiction du risque et du stade du cancer ^[26, 27]

En analysant de vastes ensembles de données médicales, y compris des données génomiques et des images médicales, les modèles d'IAG peuvent, non seulement, prédire le risque de CCR chez les patients, mais également estimer le stade de la maladie. Cette capacité peut grandement aider à guider les décisions thérapeutiques. Diverses techniques d'IA peuvent être mises en œuvre, exploitant des données cliniques, génomiques et d'imagerie (Cf. tableau 5).

Tableau 5 : Les techniques de prédiction du risque et du stade du cancer

TECHNIQUES DE PREDICTION DU RISQUE ET DU STADE DU CANCER	PROCEDES	APPORTS
Analyse de données cliniques	Modèles prédictifs construits à partir des données cliniques des patients, (utilisations de techniques classiques d'apprentissage automatique : arbres de décision, réseaux neuronaux et méthodes de régression.	Construction de modèles prédictifs basés uniquement sur des données cliniques.
Analyse génomique	Utilisation de techniques : analyse de l'expression génique, analyse des variants génétiques et analyse des mutations spécifiques (Identifier des marqueurs génétiques associés au CCR.	Améliore la fiabilité des modèles prédictifs, favorisant ainsi la prévention et la prise en charge précoce du CCR.
Imagerie médicale	Combinaison des techniques d'analyse d'image avec celles de segmentation (Utilisation des CNN pour mettre en relief et affiner les caractéristiques les plus pertinentes de l'image médicale).	Identification, localisation et mesure de la tumeur (Grande précision), facilitant ainsi l'approche thérapeutique.
Intégration de données multiomiques	Intégration de données cliniques, génomiques et d'imagerie (capturer la complexité biologique de la maladie et identifier des signatures moléculaires spécifiques associées au cancer du côlon).	Construction de modèles prédictifs plus complets pour un diagnostic et un traitement du CCR plus précis.

Ces outils de prédiction permettent d'établir des programmes de prévention du CCR encore plus ciblés et efficaces en orientant les interventions (dépistage, modifications du mode de vie, etc.) en fonction du risque individuel de chaque patient. La prédiction du risque et du stade du CCR représente une avancée majeure pour améliorer la détection précoce et la prise en charge personnalisée de cette pathologie.

6. Personnalisation du traitement [28, 16, 17]

L'IAG a le potentiel d'améliorer les traitements du CCR en aidant à évaluer l'efficacité de la chimiothérapie néoadjuvante et en offrant de nouvelles options de traitement basées sur le séquençage génétique (cf. tableau 6). En combinant des données cliniques et génomiques avec des techniques d'IAG, il est possible de développer des outils d'aide à la décision pour personnaliser les traitements contre le cancer du côlon, en tenant compte des caractéristiques individuelles des patients et de la biologie de leur tumeur.

Tableau 6 : Les techniques de personnalisation du traitement

TECHNIQUES DE PERSONNALISATION DU TRAITEMENT	MODALITES	APPORTS
Analyse génomique et profilage moléculaire	Analyse génomique du CCR : identification des mutations génétiques et des altérations moléculaires spécifiques présentes dans la tumeur de chaque patient.	Ces informations permettent de prédire la réponse aux traitements ciblés et de prescrire des thérapies personnalisées.
Classification moléculaire du cancer	Profil génomique et moléculaire : classification en sous-types moléculaires distincts.	Prédiction du pronostic, de la réponse au traitement et orientation du choix des thérapies spécifiques à chaque sous-type.
Thérapies ciblées	Les thérapies ciblées visent spécifiquement les altérations moléculaires présentes dans la tumeur de chaque patient.	Les tumeurs présentent certaines mutations (par exemple, KRAS) peuvent bénéficier de thérapies conçues pour cibler ces anomalies.
Immunothérapie	L'immunothérapie stimule le système immunitaire du patient à combattre les cellules cancéreuses.	Des biomarqueurs spécifiques (PD-L1, charge mutationnelle) aident à prédire la réponse et à identifier les patients susceptibles d'en bénéficier.
Modèles de prédiction de réponse au traitement	Des modèles prédictifs basés sur l'IA (utilisation de données cliniques, génomiques et d'imagerie pour prédire la réponse de chaque patient à un traitement.	Ces modèles guident les décisions thérapeutiques en recommandant les traitements les plus efficaces pour chaque patient.

L'utilisation de l'IAG permettra de mettre en place des programmes de prévention du CCR encore plus efficaces en orientant les interventions (dépistage, modifications du mode de vie, etc.) en fonction du profil de risque individuel de chaque patient. Cette approche permet d'optimiser les soins et d'améliorer les résultats.

CONCLUSION

En conclusion, l'IAG appliquée à la coloscopie présente un fort potentiel pour améliorer la détection et la caractérisation des lésions précancéreuses, contribuant ainsi à la prévention du cancer colorectal. Avec le développement continu de l'IAG, ses performances devraient continuer à progresser pour le dépistage précoce et la caractérisation des lésions précancéreuses du cancer colorectal. Cependant, l'IAG ne peut pas encore remplacer complètement le rôle des endoscopistes. Une collaboration étroite entre médecins et experts en informatique est nécessaire pour surmonter les obstacles à l'adoption de ces technologies.

REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN [Internet]. 2022. Available from: <https://www.iarc.who.int/news-events/global-burden-of-colorectal-cancer-in-2020-and-2040-incidence-and-mortality-estimates-from-globocan/>

2. Institut National de Santé Publique. Registre des tumeurs d'Alger année 2020 [Internet]. 2023. Available from: https://insp.dz/images/PDF/Les%20registres/TumeursAlger/Registre_Alger_2020.pdf

3. Schöler J, Alavanja M, et al. Impact de la coloscopie assistée par IA dans la pratique clinique : un essai prospectif contrôlé randomisé [Internet]. PubMed; 2024. DOI: 10.1136/bmjgast-2023-001247.

4. Pai R. Étude de cas : création d'un modèle d'IA pronostique pour le cancer colorectal [Internet]. Aiforia; 2024. Available from: <https://www.aiforia.com/resource-library/case-study-prognostic-ai-model-for-colorectal-cancer>

5. Mansour A, Saleem Z, et al. Role of artificial intelligence in risk prediction, prognostication, and therapy response assessment in colorectal cancer [Internet]. Frontiers in Oncology; 2023. DOI: 10.3389/fonc.2023.1065402.

6. Kumar V, et al. Artificial Intelligence in Colorectal Cancer Screening: A Review [Internet]. Journal of Clinical Gastroenterology; 2021;55(4):290-298.

7. Harrison RF, et al. Impact of Artificial Intelligence on Colonoscopy: A Review [Internet]. Endoscopy International Open; 2021;9(6):E850-E860.

8. Bhandari S, et al. Computer-Aided Detection of Colorectal Polyps: A Systematic Review [Internet]. Gastroenterology; 2020;158(4):1020-1030.

9. Rahmi G. Technologies innovantes en coloscopie diagnostique : outils ou gadgets? [Internet]. FMC-Gastro; Available from: https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/technologies-innovantes-en-coloscopie-diagnostique-outils-ou-gadgets/

10. Coloscopie : Bénéfices et limites de l'intelligence artificielle [Internet]. Annals of Internal Medicine; Available from: <https://www.santelog.com/actualites/coloscopie-benefices-et-limites-de-lintelligence-artificielle>

11. Lou S, Du F, et al. Intelligence artificielle pour la détection des néoplasies colorectales lors de la coloscopie : revue systématique et méta-analyse d'essais cliniques randomisés [Internet]. eClinicalMedicine; 2023 Nov 30.

12. Ferreira AO, et al. Narrow Band Imaging versus White Light for the Detection of Sessile Serrated Colorectal Lesions: A Randomized Clinical Trial [Internet]. Available from: <https://karger.com/pjg/article/30/5/368/836377/Narrow-Band-Imaging-versus-White-Light-for-the>

13. L'association capuchon endoscopique + intelligence artificielle pourrait améliorer le taux de détection d'adénome colique [Internet]. Actualités de l'Urgence – APM; 2022.

14. McCall B. GastroGPT surpasse les modèles généraux dans les tâches cliniques gastro-intestinales [Internet]. Medscape; 2023. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/997542?form=fpf>

15. van der Zander QEW, van der Ende-van Loon MCM, et al. L'intelligence artificielle dans les soins de santé (gastro-intestinaux) : points de vue des patients et des médecins [Internet]. Scientific Reports; Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-20958-2>

16. Rey J-F. Comment l'intelligence artificielle révolutionne l'endoscopie [Internet]. PubMed Central; 2024. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11133999/>

17. Oka A, Ishimura N, et al. Une nouvelle ère pour l'utilisation de l'intelligence artificielle en gastroentérologie, hépatologie et pancréatologie [Internet]. PubMed Central; 2021. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8468082/>

18. Kröner PT, Engels MLM, et al. L'intelligence artificielle en gastroentérologie : un état des lieux [Internet]. PubMed Central; 2022. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8567482/>

19. La Saga A(G) : épisode 4 ; Exploration des synergies entre l'intelligence artificielle générative et la santé [Internet]. France Science; 2023. Available from: <https://france-science.com/la-saga-agi-episode-4-exploration-des-synergies-entre-lintelligence-artificielle-generative-et-la-sante/>

20. Roshan A, Byrne MF. L'intelligence artificielle dans le dépistage du cancer colorectal [Internet]. PubMed Central; 2023. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9943565/>

21. Owkin déploie son outil d'IA pour le dépistage du cancer colorectal [Internet]. PARIS (TICpharma); 2023. Available from: <https://www.ticpharma.com/story?ID=2300>

22. Huang C, et al. The Role of Artificial Intelligence in Colorectal Cancer Screening: Current Trends and Future Directions [Internet]. World Journal of Gastroenterology; 2022;28(10):1035-1048.

23. Liang J, et al. Deep Learning for Histopathological Image Analysis: A Review [Internet]. Journal of Pathology Informatics; 2021;12:16.

24. Tzeng J, et al. Deep Learning for Computer-Aided Diagnosis in Colorectal Cancer: A Review [Internet]. Frontiers in Oncology; 2020;10:123.

25. Ronneberger O, Fischer P, Becker K. U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation [In]: Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI); 2015;234-241.

26. Krizhevsky A, Sutskever I, Hinton GE. ImageNet Classification with Deep Convolutional Neural Networks [In]: Advances in Neural Information Processing Systems; 2012;25.

27. Zhang Y, et al. Deep Learning in Medical Image Analysis: Overview and Future Directions [Internet]. Journal of Healthcare Engineering; 2020.

28. Liu Y, Wang Y. Deep Learning for Medical Image Segmentation: A Review [Internet]. Journal of Healthcare Engineering; 2021.

29. Parsa K, et al. Advancements in Artificial Intelligence for Colorectal Cancer Management [Internet]. Journal of Gastroenterology; 2023.

Adénopathies métastatiques révélant un mélanome de la gencive inférieure: A propos d'un cas

Metastatic lymphadenopathies revealing a melanoma of the lower gingiva: a case report

M.Hachemi, N.Oukil, F.Z. Touarigt, M.Hasbellaoui

Service ORL et CCF CHU Bab el oued, université Alger 1, Alger.

RÉSUMÉ

Introduction : Les adénopathies cervicales métastatiques d'un carcinome non retrouvé se définissent par le développement d'une maladie métastatique. Le mélanome malin est le cancer le plus agressif des cancers cutanés car il a un très fort pouvoir métastatique. La localisation endobuccale est très rare. Sa découverte se fait souvent au stade tardif conférant un pronostic toujours sombre. Nous rapportons un cas de mélanome de la gencive au stade métastatique. **Observation :** Homme de 43 ans sans antécédents médico-chirurgicaux consulte pour l'apparition de 2 tuméfactions sous mandibulaire. L'examen clinique révèle 2 ganglions durs au niveau de la zone 1B droit et 1B gauche. Examen ORL complet avec une pan endoscopie reviens sans particularités en dehors d'une mauvaise hygiène buccodentaire et ne révèle aucune tumeur primitive dans la cavité buccale ou dans la peau du cuir chevelu ou des lèvres. Échographie faite, revient en faveur de 2 adénopathies sous mandibulaire bilatérale de 4 cm de diamètre, cytoponction : métastase d'un carcinome épidermoïde. Pet scan a été demandé : hyperfixation de la glande sous mandibulaire droite et absence d'autre métastase. On a procédé à un évidement sous mandibulaire. Les résultats histopathologiques des pièces avec étude histo-chimique : adénopathies métastatiques d'un mélanome. Après la chirurgie, on a remarqué une petite pigmentation de la gencive inférieure, après résultat anapath une masse de volume important a remplacé petite pigmentation. Le patient a été adressé vers un service de maxillo-facial où il a subi une chirurgie suivie d'une radiothérapie. **Discussion :** Le mélanome de la muqueuse buccale est très rare. En effet, seulement 1 % des mélanomes affectent la muqueuse buccale. Elle intéresse surtout les patients âgés entre 40 et 60 ans et se localise préférentiellement au niveau de la région palatine. Le diagnostic est tardif car elle reste longtemps indolore et asymptomatique. La découverte se fait donc habituellement au stade métastatique rendant le pronostic très sombre, c'est une pathologie encore très mal connue par les Malgaches donc l'auto détection est quasi nulle. Le manque de prévention, le coût onéreux du traitement. **Conclusion :** Le mélanome endobuccal est une tumeur très agressive. Notre cas constitue un plaidoyer pour améliorer les moyens préventifs et thérapeutiques à Madagascar dans la prise en charge du mélanome.

Mots clés : adénopathies, mélanomes, métastases, mauvais pronostic, cas clinique.

ABSTRACT

Introduction: Metastatic cervical lymphadenopathy from undiscovered carcinoma is defined by the development of metastatic disease. Malignant melanoma is the most aggressive cancer of skin cancers because it has a very strong metastatic power. Endooral localization is very rare. It is often discovered at a late stage, giving an always gloomy prognosis. We report a case of metastatic melanoma in the gum. **Observation:** 43-year-old man with no medical or surgical history consults for the appearance of 2 submandibular swellings. Clinical examination reveals 2 hard lymph nodes in zone 1B right and 1B left. Complete ENT examination with pan endoscopy returns without particularities apart from poor oral hygiene and reveals no primary tumor in the oral cavity or in the skin of the scalp or lips. Ultrasound done came back in favor of 2 bilateral submandibular lymphadenopathy of 4 cm in diameter, cytopuncture: metastasis of a squamous cell carcinoma Pet scan was requested: hyperfixation of the right submandibular gland and absence of other metastasis. A submandibular recess was carried out. Histopathological results of the pieces with histochemical study: metastatic lymphadenopathy from melanoma. After surgery we noticed a small pigmentation of the lower gum, after anapath result a mass of large volume replaced small pigmentation, the patient was referred to a maxillofacial service where he underwent surgery followed by radiotherapy.

Discussion: Melanoma of the oral mucosa is very rare. In fact, only 1% of melanomas affect the oral mucosa. It mainly concerns patients aged between 40 and 60 years and is preferentially located in the palatal region. The diagnosis is late because it remains painless and asymptomatic for a long time. The discovery is therefore usually made at the metastatic stage, making the prognosis very poor. It is a pathology that is still very poorly understood by the Malagasy people, so self-detection is almost non-existent. The lack of prevention, the expensive cost of treatment. **Conclusion:** Endoral melanoma is a very aggressive tumor. Our case constitutes a plea to improve preventive and therapeutic means in Madagascar in the management of melanoma.

Keywords: lymphadenopathy, melanoma, metastases, poor prognosis, clinical case.

INTRODUCTION

Les adénopathies cervicales métastatiques d'un carcinome non retrouvé se définissent par le développement d'une maladie métastatique. Ces adénopathies cervicales métastatiques sont dans 70% de type épidermoïde et rarement des mélanomes et représentent 3 à 5% des cancers de la tête et du cou.

OBSERVATION

Homme de 43 ans qui consulte pour l'apparition de deux tuméfactions sous mandibulaire (fig. 1) évoluant depuis 4 mois, sans antécédents médico-chirurgicaux ou de signes infectieux locaux et générales. L'examen clinique a révélé, deux ganglions irréguliers durs, douloureux mobiles aux deux plans sans signes inflammatoires au niveau 1B droit de 4 × 4 cm et 4 × 5 cm au niveau 1B gauche. Examen ORL complet détaillé fait avec une pan endoscopie revient sans particularités en dehors d'une mauvaise hygiène buccodentaire et ne révèle aucune tumeur primitive dans la cavité buccale ou dans la peau, cuir chevelu ou des lèvres.

Une échographie faite en faveur de deux adénopathies sous mandibulaire bilatérale de 4 cm de diamètre, la cytoponction : métastase d'un carcinome épidermoïde. Pet scan a été demandé : hyperfixation de la glande sous mandibulaire droite et absence d'autre métastase.

On a procédé à un évidement sous mandibulaire, la dissection était difficile avec beaucoup d'adhérence au plan profond.

Les résultats histopathologiques des pièces avec étude histo-chimique : adénopathies métastatiques d'un mélanome.

Juste après chirurgie, on a remarqué une petite pigmentation de la gencive inférieure. Après résultat anapath, une masse de volume important a remplacé la petite pigmentation (fig. 2). Le patient a été adressé vers un service de maxillo-facial où il a subi une chirurgie suivie d'une radiothérapie, qui a été perdue de vue après.



Figure 1



Figure 2

DISCUSSION

Le mélanome buccal est une tumeur rare qui représente 0,4 à 8 % de l'ensemble des tumeurs mélaniques [1]. Il est très invasif avec un degré d'agressivité et de malignité très élevé, d'où son mauvais pronostic. L'âge moyen de survenue se situe entre 50 et 60 ans [2], touchant beaucoup plus les hommes

que les femmes ; comme notre patient. Dans la cavité buccale, le mélanome intéresse beaucoup plus le maxillaire que la mandibule [3,4]. Il siège le plus souvent sur la muqueuse palatine (40 à 50 % des cas) avec une prédilection pour le palais dur (51 % des cas) ; le palais mou n'est touché que dans 8 % des cas [5]. La gencive supérieure est atteinte dans 20 à 30 % des cas, la gencive inférieure dans 15 à 25 % des cas comme le cas sus-cité [6]. Il intéresse plus rarement les lèvres (8 à 10 % des cas), les joues (4 à 6 % des cas) ou la langue (2 à 3 % des cas) [7].

Dans 30% des cas, une pigmentation muqueuse précéderait l'apparition tumorale (de dix mois à plusieurs années), c'était le cas de notre patient et le diagnostic a été fait suite à l'apparition des adénopathies métastatiques, la découverte se fait donc habituellement au stade métastatique rendant le pronostic très sombre [8].

Le bilan d'extension comprend un scanner ou une IRM cervico-faciale, un scanner thoraco-abdominal, une scintigraphie osseuse et, si possible, un Pet Scan. Le mauvais pronostic de ces mélanomes semble être lié au diagnostic tardif et à la proximité des structures osseuses et musculaires [9].

Le traitement n'est pas consensuel. Quel que soit le traitement proposé, le pronostic reste mauvais. Le taux de survie à cinq ans varie de 5 à 20% [10], l'indisponibilité des examens moléculaires et des thérapies ciblées font encore de cette maladie un danger pour la santé publique. Un mélanome endo-buccal très invasif et métastatique comme dans notre cas serait donc fatale.

Une exérèse large associée ou non à un évidement cervical est souvent préconisée. Bien que ces tumeurs soient peu radiosensibles, la radiothérapie est proposée en cas d'envahissement ganglionnaire avec effraction capsulaire [11].

CONCLUSION

les mélanomes buccaux sont des tumeurs facilement diagnostiquées mais souvent très tardivement, comme le cas de notre patient, c'est une tumeur très agressive. La qualité du traitement et sa précocité améliorent la survie globale même si le pronostic reste péjoratif.

RÉFÉRENCE

1. Penel N, Mallet Y, Mirabel X, Van JT, Lefevre JL. Primary mucosal melanoma of head and neck : prognostic value of clear margins. *Laryngoscope* 2006;116:993-5.
2. Gonzalez Garcia R, Naval Gias L, Martos PL, Nam-Cha SH. Melanoma of the oral mucosa. Clinical cases and review of the literature. *Oral Surg* 2005;0:264-71.
3. Garzino-Demo P, Fasolis M, Maggiore GM, Pagano M, Berrone S. Oral mucosal melanoma: a series of case reports. *J Craniomaxillofac Surg* 2004;32:251-7.
4. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Dermatologic diseases. In *Oral & maxillofacial pathology*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2002. p. 643-704.
5. Temam S, Mamelle G, Marandas P, Wibault P, Avril MF, Janot F. Postoperative radiotherapy of primary mucosal melanoma of the head and neck. *Cancer* 2005;103:313-9.
6. Wood NK, Goaz PW, Sawyer RP. Intraoral brownish, bluish, or black conditions. In Wood NK, Goaz PW, editors. *Differential diagnosis of oral and maxillofacial lesions*. 5th ed. St. Louis: Mosby; 1997. p. 182-208.
7. Owens JM, Roberts DB, Myers JN. The role of postoperative adjuvant radiation therapy in the treatment of mucosal melanomas of the head and neck region. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:864-8.
8. Müller S. Melanin-associated pigmented lesions of the oral mucosa: presentation, differential diagnosis, and treatment. *Dermatol Ther*. 2010;23(3):220-9.
9. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Di Spirito F, Cirillo N. Oral malignant melanoma: a review of the literature. *J Oral Pathol Med*. 2008;37(7):383-8. Epub 2008 Feb 17.
10. Luna-Ortiz K, Campos-Ramos E, Pasche P, Mosqueda-Taylor A. Oral mucosal melanoma: conservative treatment including laser surgery. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011;16:e381-5.
11. Carpenter WM, Rudd M. Focal, flat pigmentations of the oral mucosa: a clinical approach to the differential diagnosis. *J Calif Dent Assoc*. 2000;28(12):949-54.

Prise en Charge Thérapeutique de l'Hémorragie Intra-Alvéolaire dans les Maladies Auto-Immunes : Rapport de Deux Cas de Lupus Érythémateux Systémique et de Granulomatose avec Polyangéite

Therapeutic Management of Intra-Alveolar Hemorrhage in Autoimmune Diseases:

Report of Two Cases of Systemic Lupus Erythematosus and Granulomatosis with Polyangiitis

N. Benkhaira, N. Kerouaz, D. Bendjenna, Y. Kitouni

Service de médecine interne, CHU Benbadis, Constantine, Algérie

RÉSUMÉ

L'hémorragie intra-alvéolaire (HIA) est une complication rare mais grave des maladies auto-immunes. Cette étude rétrospective descriptive comparative à deux groupes a pour objectif d'évaluer la prise en charge thérapeutique de l'HIA dans le lupus érythémateux systémique (LES) et la granulomatose avec polyangéite (GPA). Le critère de jugement principal est l'évolution clinique des patients sous traitement immunosuppresseur. Les paramètres étudiés incluent la durée de l'hospitalisation, l'amélioration des infiltrats radiologiques, la normalisation des gaz du sang et l'arrêt de l'hémoptysie.

Deux cas cliniques illustrent ce travail : une patiente atteinte de LES avec HIA, traitée par corticothérapie et cyclophosphamide, et un patient souffrant de GPA avec HIA, traité par corticothérapie, cyclophosphamide et plasmaphérèse. Les deux patients ont montré une amélioration clinique notable après une semaine de traitement.

Ces résultats confirment l'efficacité des immunosuppresseurs dans le traitement de l'HIA, mais soulignent également l'importance d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge multidisciplinaire.

Mots clés : Hémorragie intra-alvéolaire, lupus érythémateux systémique, granulomatose avec polyangéite, immunosuppresseurs, plasmaphérèse.

ABSTRACT

Alveolar hemorrhage (AH) is a rare but serious complication of autoimmune diseases. This comparative study evaluates the therapeutic management of AH in systemic lupus erythematosus (SLE) and granulomatosis with polyangiitis (GPA). The primary endpoint is the clinical outcome of patients undergoing immunosuppressive treatment. Parameters studied include hospitalization duration, radiological improvement of infiltrates, normalization of blood gas levels, and cessation of hemoptysis.

Two clinical cases highlight this work: a patient with SLE-associated AH treated with corticosteroids and cyclophosphamide, and a patient with GPA-associated AH treated with corticosteroids, cyclophosphamide, and plasmapheresis. Both patients showed significant clinical improvement within one week of treatment.

These findings confirm the effectiveness of immunosuppressive therapy in AH management and emphasize the importance of early diagnosis and multidisciplinary care.

Keywords: Alveolar hemorrhage, systemic lupus erythematosus, granulomatosis with polyangiitis, immunosuppressive therapy, plasmapheresis.

INTRODUCTION

L'hémorragie intra-alvéolaire (HIA) est définie par la présence d'hématies dans les espaces alvéolaires, provenant des capillaires ou des veinules pulmonaires. Elle est une complication rare mais potentiellement grave des maladies auto-immunes, en particulier dans le lupus érythémateux systémique (LES) et la granulomatose avec polyangéite (GPA). La prévalence de l'HIA dans le cadre des vascularites et des connectivites reste difficile à établir précisément, mais des études récentes montrent qu'elle survient dans environ 1 à 10 % des cas de lupus érythémateux systémique et est fréquemment observée dans les

formes sévères de la GPA ^[1].

Le diagnostic de HIA est évoqué devant l'association d'une hémoptysie, d'une anémie et d'un infiltrat pulmonaire. Le lavage broncho-alvéolaire (LBA) révèle un liquide macroscopiquement hémorragique et/ou riche en sidérophages, confirmant le diagnostic. L'HIA dans le LES et la GPA est généralement une conséquence de la vasculite, entraînant des lésions des petits vaisseaux pulmonaires, avec une inflammation des parois des capillaires alvéolaires, et parfois une rupture de ces vaisseaux, permettant aux globules rouges de pénétrer dans les alvéoles. Dans le LES, l'inflammation des petits vaisseaux est souvent induite par la présence de complexes immuns circulants et une activation du système du complément, tandis que dans la GPA, la production d'anticorps ANCA (anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles) cible les neutrophiles, entraînant des lésions vasculaires et une hémorragie pulmonaire ^{[2][3]}.

Les causes de HIA, multiples, sont classées selon leur origine auto-immune ou non. Les causes auto-immunes incluent les vascularites, les connectivites, la maladie de Goodpasture, ainsi que le lupus érythémateux systémique (LES). L'HIA constitue une urgence diagnostique et thérapeutique ^[4].

Nous rapportons deux cas cliniques d'hémorragie intra-alvéolaire (HIA) dans le cadre du lupus érythémateux systémique (LES) et de la granulomatose avec polyangéite (GPA), mettant en lumière la prise en charge thérapeutique et les résultats obtenus dans notre contexte clinique.

PATIENTS ET MÉTHODES

Cette étude rétrospective descriptive a été réalisée au service de médecine interne du CHU Benbadis de Constantine sur une période de deux ans, allant de janvier 2023 à décembre 2024. Nous avons inclus deux patients hospitalisés pour une hémorragie intra-alvéolaire (HIA) confirmée.

Les critères d'inclusion comprenaient un diagnostic de maladie auto-immune selon les critères internationaux : ACR-EULAR 2019 pour le lupus érythémateux systémique (LES) et ACR 1990 pour la granulomatose avec polyangéite (GPA). Tous les patients présentaient des signes cliniques et paracliniques d'HIA, à savoir l'hémoptysie, des infiltrats radiologiques et un lavage broncho-alvéolaire positif.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'évolution clinique des patients sous traitement immunosuppresseur. Les objectifs secondaires incluaient l'amélioration des infiltrats radiologiques, l'arrêt de l'hémoptysie et la réduction des séquelles pulmonaires à long terme.

Pour collecter les données cliniques, biologiques et thérapeutiques des patients, nous avons utilisé un questionnaire comprenant plusieurs paramètres. Les données démographiques incluaient l'âge, le sexe et les antécédents médicaux des patients. Nous avons également collecté des informations sur les symptômes respiratoires, la saturation en oxygène et les résultats des examens paracliniques tels que le scanner thoracique, le lavage broncho-alvéolaire (LBA) et les marqueurs biologiques. Concernant les modalités thérapeutiques, les traitements administrés aux patients comprenaient la corticothérapie, le cyclophosphamide et la plasmaphérèse, selon les besoins spécifiques des cas.

OBSERVATION N°1

Une patiente de 24 ans, atteinte de lupus érythémateux systémique (LES) depuis deux ans, diagnostiquée selon les critères ACR-EULAR 2019, a été admise

pour une dyspnée sévère, de l'hémoptysie, une fatigue intense et une saturation en oxygène de 85 %. Le scanner thoracique a révélé des infiltrats alvéolaires bilatéraux diffus, caractéristiques d'une hémorragie intra-alvéolaire



Figure 1. Le scanner thoracique a révélé des infiltrats alvéolaires bilatéraux diffus, caractéristiques d'une hémorragie intra-alvéolaire.

(Fig. 1) . Les analyses biologiques ont montré des niveaux élevés d'anticorps anti-ADN double brin et une hypocomplémentémie, sans anticorps ANCA, ainsi qu'un bilan rénal normal, indiquant une poussée lupique active. Une bronchoscopie avec lavage broncho-alvéolaire (LBA) a été effectuée et a confirmé la présence de globules rouges dans les alvéoles, corroborant le diagnostic d'hémorragie alvéolaire. La patiente a reçu un traitement par bolus de méthylprednisolone à 1 g/jour pendant trois jours, suivi de prednisone à dose d'entretien pour stabiliser l'inflammation. Du cyclophosphamide à 500 mg par voie intraveineuse, toutes les deux semaines pendant trois mois (soit un total de six injections), a été ajouté au traitement pour prévenir les récurrences et contrôler la réponse auto-immune. Elle a également bénéficié d'une oxygénothérapie à haut débit pour maintenir une saturation adéquate, ainsi que de transfusions pour corriger son anémie. L'évolution clinique a été favorable, avec une amélioration progressive de son état respiratoire après une semaine. Elle est restée sous traitement d'entretien avec un suivi rapproché pour prévenir les récurrences de cette complication sévère.

OBSERVATION N°2

Un homme de 52 ans, récemment diagnostiqué avec une granulomatose avec polyangéite (GPA) selon les critères ACR 1990, souffre de sinusite chronique et de douleurs articulaires. Il présente des symptômes respiratoires aigus, dont hémoptysie, douleur thoracique, fatigue et fièvre. À l'examen clinique, des signes d'hypoxie sévère sont notés. Le diagnostic de GPA est confirmé par la présence d'anticorps anti-protéinase 3 (PR3-ANCA) dans son sang, un marqueur clé associé à l'activité de la vascularite.

Le bilan diagnostique montre des infiltrats alvéolaires bilatéraux, principalement dans les lobes supérieurs des poumons, compatibles avec une inflammation granulomateuse et une hémorragie pulmonaire, suggérant la présence d'hémorragie intra-alvéolaire (HIA) (Fig. 2) . Une fibrobronchoscopie confirme la présence de sang dans les espaces alvéolaires, permettant de poser le diagnostic d'HIA et de différencier la GPA d'autres causes d'hémoptysie, telles que des infections ou des cancers. En plus de la positivité des PR3-ANCA, des marqueurs inflammatoires (vitesse de sédimentation des érythrocytes, protéine C-réactive) sont élevés, tandis que les anticorps anti-ADN natif sont négatifs, excluant ainsi la possibilité de lupus érythémateux systémique (LES), qui peut mimer la GPA cliniquement.

En raison de la gravité de l'hémorragie pulmonaire, un traitement immuno-suppresseur intensif est instauré. Le patient reçoit de la traitement par bolus

de méthylprednisolone à 1 g/jour pendant trois jours, suivi de prednisone à dose d'entretien. Du cyclophosphamide à 500 mg par voie intraveineuse, toutes les deux semaines pendant trois mois (soit un total de six injections) est administré pour inhiber la formation de granulomes et réduire la production d'ANCA, contribuant ainsi à contrôler la vascularite et à prévenir d'autres dommages pulmonaires. Une plasmaphérèse est également réalisée pour éliminer les anticorps PR3-ANCA circulants, impliqués dans la pathogénie de la GPA. Après une semaine de traitement intensif, l'état respiratoire du patient s'améliore de manière significative. Sa saturation en oxygène se normalise et il de-

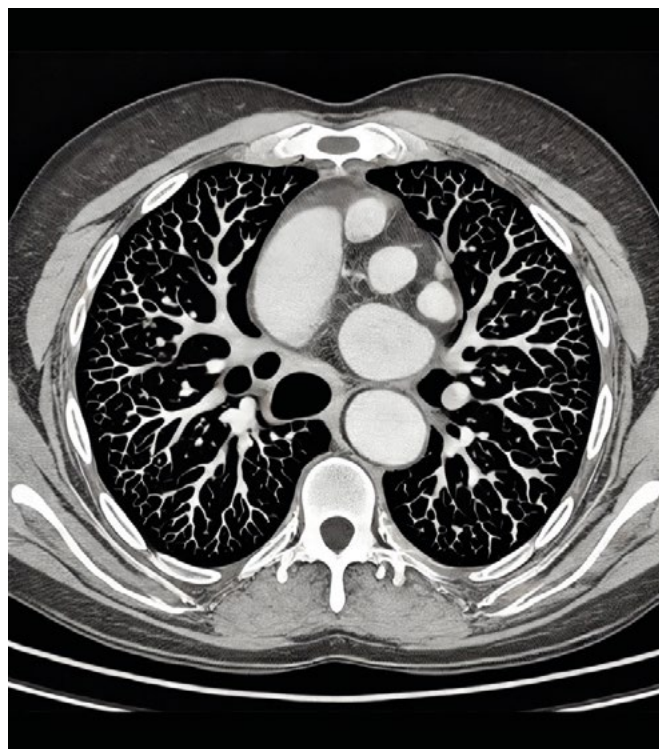


Figure 2. Le scanner thoracique montre des infiltrats alvéolaires bilatéraux, principalement dans les lobes supérieurs des poumons.

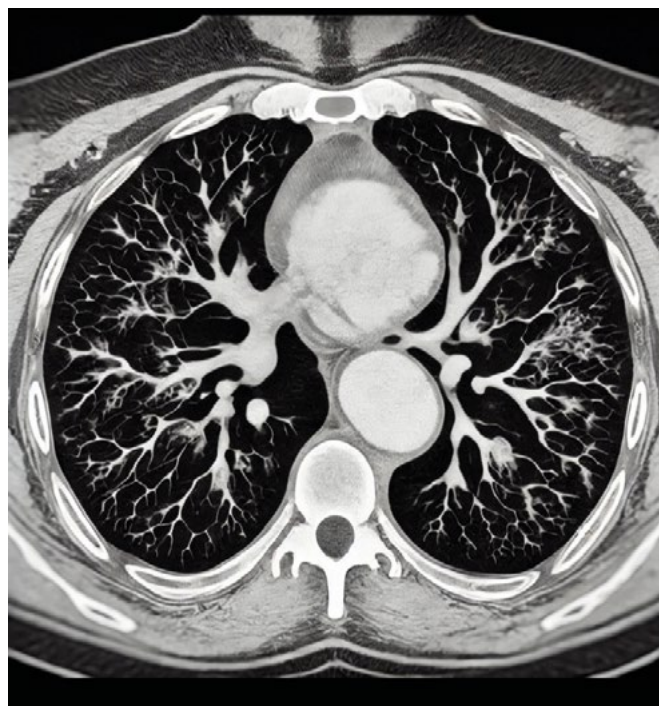


Figure 3. Le scanners thoracique réalisés plusieurs mois après montrent des zones de fibrose pulmonaire

vient hémodynamiquement stable. L'hémoptyisie cesse, et une amélioration notable des symptômes, tels que la fatigue et la douleur thoracique, est observée. Il est transféré en soins ambulatoires avec un programme de réduction progressive des corticostéroïdes et un traitement immunosuppresseur d'entretien à base d'azathioprine, après l'induction au cyclophosphamide. Malgré une amélioration initiale, le patient développe des séquelles pulmonaires à long terme, courantes dans les formes sévères de GPA. Des scanners thoraciques réalisés plusieurs mois après montrent des zones de fibrose pulmonaire (Fig. 3), probablement dues à l'inflammation granulomateuse et aux cycles répétés d'hémorragie. Les tests de fonction pulmonaire révèlent une réduction modérée du volume pulmonaire. Le patient est placé sous suivi à long terme pour surveiller d'éventuelles récurrences de la maladie et gérer la dysfonction pulmonaire résiduelle.

DISCUSSION

L'hémorragie intra-alvéolaire (HIA) est une complication rare mais grave des maladies auto-immunes, notamment dans le lupus érythémateux systémique (LES) et la granulomatose avec polyangéite (GPA). La prévalence de l'HIA dans ces maladies est difficile à établir avec précision, mais les études rapportent des taux de complications pulmonaires significatifs dans les deux pathologies, avec des variations allant de 10 à 50 % dans les formes graves de la maladie [1][2].

La physiopathologie de l'HIA dans le cadre des maladies auto-immunes est multifactorielle. Dans le LES, l'HIA résulte généralement de l'inflammation des vaisseaux pulmonaires et de l'activation du système immunitaire, qui conduit à une perturbation de la paroi capillaire pulmonaire et à une extravasation de globules rouges dans les alvéoles [3]. Cette inflammation est souvent médiée par des complexes immuns circulants qui se déposent dans les vaisseaux pulmonaires, activant une cascade inflammatoire et augmentant la perméabilité capillaire [4]. Dans la GPA, la formation de granulomes et la vascularite des petits vaisseaux pulmonaires sont responsables de l'HIA. L'activation des neutrophiles et la production d'auto-anticorps dirigés contre la protéinase 3 (PR3-ANCA) jouent un rôle clé dans le processus inflammatoire, contribuant à la destruction vasculaire et à l'hémorragie pulmonaire [5].

Nos résultats confirment que les corticostéroïdes à forte dose et le cyclophosphamide sont efficaces pour traiter l'HIA dans les deux maladies, comme le montrent plusieurs études internationales [6]. Cependant, la mortalité reste élevée, atteignant jusqu'à 50 % dans certaines cohortes, malgré un traitement optimal [7]. Dans notre série, la survie était meilleure, ce qui pourrait être attribué à un diagnostic précoce et à une prise en charge thérapeutique rapide. En revanche, il existe peu de données spécifiques concernant l'utilité de la plasmaphérèse dans l'HIA du LES. Bien que son rôle soit bien établi dans les syndromes catastrophiques des antiphospholipides, son efficacité dans l'HIA du LES reste controversée, nécessitant des études prospectives pour évaluer son apport dans cette situation clinique [8].

Concernant la GPA, l'étude PEXIVAS (2020) a apporté des avancées majeures dans le traitement des vascularites ANCA-associées. Elle a montré que la réduction des doses de stéroïdes est associée à une mortalité similaire tout en diminuant les effets secondaires [9]. Toutefois, cette même étude n'a pas démontré de bénéfice de la plasmaphérèse sur les issues pulmonaires ou rénales. Nos observations confirment cette tendance, en suggérant que la plasmaphérèse pourrait être utile dans des cas spécifiques, même si les données restent limitées et nécessitent des études contrôlées pour établir des recommandations plus solides [10].

Les traitements d'entretien jouent également un rôle crucial dans la prévention des rechutes. L'utilisation du rituximab, en particulier, a montré des résultats prometteurs dans les formes réfractaires de la GPA et du LES, bien que son efficacité dans la gestion des manifestations pulmonaires telles que l'HIA reste à démontrer [11]. En outre, les complications chroniques comme la fibrose pulmonaire persistent même après un traitement initial, avec environ 40 % des patients atteints de GPA présentant des séquelles respiratoires à long terme [12]. Nos résultats corroborent cette constatation, soulignant l'importance du suivi à long terme et de la prise en charge précoce pour minimiser les séquelles pulmonaires.

En résumé, cette étude met en évidence l'importance de la prise en charge multidisciplinaire, du diagnostic précoce et de l'utilisation d'immunosuppresseurs dans le traitement de l'HIA dans le cadre des maladies auto-immunes. Elle souligne également la nécessité de poursuivre les recherches pour affiner les protocoles thérapeutiques, en particulier concernant la plasmaphérèse et les traitements d'entretien dans ces affections complexes.

CONCLUSION

Les maladies auto-immunes, notamment le lupus érythémateux systémique (LES) et la granulomatose avec polyangéite (GPA), peuvent entraîner des complications graves telles que l'hémorragie intra-alvéolaire (HIA), une affection rare mais potentiellement mortelle. Les résultats de notre étude, en accord avec les données de la littérature internationale, montrent que l'instauration précoce d'un traitement associant corticostéroïdes et immunosuppresseurs, ainsi que le recours à la plasmaphérèse dans des cas spécifiques, permet d'améliorer significativement le pronostic des patients.

Cependant, la prise en charge des formes sévères demeure un défi clinique majeur, et la mortalité reste significative malgré les stratégies thérapeutiques actuelles. De plus, l'évolution à long terme de ces patients est souvent marquée par des complications chroniques, telles que la fibrose pulmonaire.

Ainsi, les recherches futures devraient se concentrer sur l'identification de nouveaux protocoles thérapeutiques, notamment en optimisant les traitements d'induction et d'entretien, afin de réduire le risque de rechutes et d'améliorer la survie à long terme. L'évaluation de nouvelles stratégies ciblées, incluant l'usage de biothérapies et de modulateurs immunitaires, pourrait également offrir des perspectives prometteuses pour améliorer la prise en charge de ces pathologies complexes.

RÉFÉRENCES

1. Santos P, et al. Management of pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus: a review. *J Clin Rheumatol*. 2019;25(5):240-5.
2. Yates M, et al. Effectiveness of rituximab versus cyclophosphamide in treating ANCA-associated vasculitis: A randomized controlled trial. *Lancet Rheumatol*. 2016;2(3):e123-e130.
3. Holle J, et al. Chronic respiratory sequelae of granulomatosis with polyangiitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(1):45-51.
4. PEXIVAS Study Group. Plasmapheresis and glucocorticoid dosing in the treatment of ANCA-associated vasculitis: A randomized controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10234):1113-23.
5. Liu Z, et al. Pathophysiology of lung involvement in autoimmune diseases. *Lung*. 2021;199(3):339-51.
6. Tan EM, et al. The role of cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus: A historical perspective and update. *Lupus*. 2022;31(5):547-56.
7. McAdoo SP, et al. The role of plasmapheresis in the treatment of pulmonary hemorrhage in autoimmune diseases. *J Autoimmun*. 2020;109:102429.
8. Kallenberg CGM, et al. Advances in the pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitis. *Front Immunol*. 2023;14:1117.
9. Adamali HI, et al. Pulmonary involvement in systemic lupus erythematosus and vasculitis: Pathogenesis, clinical features, and treatment strategies. *Thorax*. 2017;72(7):653-60.

Syndrome de Turner associé à une hypothyroïdie

Turner Syndrome Associated with Hypothyroidism.

Z.Chikh Salah, Abdeslem Benfalami*, F.Otmani**, N. Oumnia, S. Taharboucht.

Service de médecine interne EHS Salim ZEMIRLI, Maison des diabétiques Ruisseau*, CHU Mustapha Alger**, Algérie.

RÉSUMÉ

Le syndrome de Turner (ST) est une maladie génétique rare liée à l'absence totale ou partielle d'un chromosome X, affectant 1/2500 nouveau-né de sexe féminin, il se caractérise par une insuffisance ovarienne, des malformations corporelles dont une petite taille, une absence de puberté et une stérilité définitive. Il s'associe à un risque accru de malformations congénitales et de maladies associées possibles (cardiovasculaires, rénales, osseuses, ORL, métaboliques, endocriniennes, auto-immunes, stomatologiques et psychologiques). Le diagnostic de certitude est établi après la réalisation d'un caryotype qui retrouve une monosomie dans environ 50 % des cas, les autres formes étant constituées essentiellement par des formes en mosaïque plus rarement par des anomalies de structure du chromosome X [3, 4]. Nous rapportons le cas de Nadia A.O âgée de 45 ans hospitalisée dans le cadre d'urgence pour prise en charge d'un tableau d'une péricardite chronique de grande abondance, justifiant un drainage en urgence, associant une hypothyroïdie périphérique chronique méconnue et sévère, évoluant rapidement vers un coma myxoédémateux. Par ailleurs l'examen physique a retrouvé les signes d'un syndrome de Turner. Le diagnostic est établi sur le caryotype et sur la recherche de corpuscule de Barr.

ABSTRACT

Turner syndrome (ST) is a rare genetic disease linked to the total or partial absence of an X chromosome, affecting 1/2500 female newborns, it is characterized by ovarian failure, bodily malformations including short stature, absence of puberty and permanent sterility. It is associated with an increased risk of congenital malformations and possible associated diseases (cardiovascular, renal, bone, ENT, metabolic, endocrine, autoimmune, stomatological and psychological). The diagnosis of certainty is established after the realization of a karyotype which finds a monosomy in approximately 50% of the cases, the other forms being constituted essentially by forms in mosaic more rarely by anomalies of structure of the X chromosome [3, 4]. We report the case of 45-year-old Nadia A.O hospitalized in an emergency setting for management of a picture of chronic pericarditis of great abundance, justifying emergency drainage, associating unrecognized and severe chronic peripheral hypothyroidism, rapidly progressing to a myxoedematous coma. In addition, the physical examination found signs of Turner syndrome. The diagnosis is established on the karyotype and on the search for corpuscle of Barr.

Mots clés : Turner, génétique, corpuscule de Barr, ST, caryotype.

INTRODUCTION

Les pathologies de dysthyroïdie sont habituellement bénignes, peuvent revêtir des aspects sévères justifiant le recours à la réanimation. De nombreuses publications s'intéressent actuellement à mieux décrire les modifications métaboliques, la dépense énergétique lors de variations des hormones thyroïdiennes ainsi qu'au développement d'analogues des hormones thyroïdiennes permettant de favoriser une perte pondérale ou une diminution du cholestérol [1].

Le syndrome de Turner est l'un des syndromes génétiques à suspecté devant le retard statural et l'insuffisance gonadique. Il s'agit d'une entité clinique dont le diagnostic est facile dans les cas typiques. Cependant, le tableau peut être atypique, expliquant le retard au diagnostic et donc de la prise en charge [1, 5]. Parallèlement au dépistage des éventuelles malformations congénitales et anomalies associées tels qu'endocriniennes, viscérales et sensorielles. Un diagnostic précoce et un suivi régulier pourraient réduire la morbidité et la mortalité liées à ce syndrome. Intérêt d'un caryotype à la recherche d'un syndrome de Turner [2, 4].

OBSERVATION

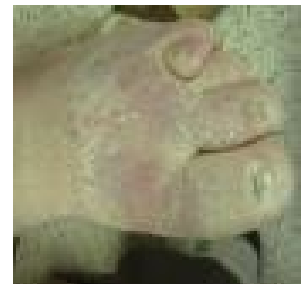
Madame Nadia A.O âgée de 45 ans hospitalisée dans le cadre d'urgence pour prise en charge d'un tableau d'une péricardite chronique de grande abondance (assourdissement des bruits cardiaques, cœur en carafe à la radiologie,

indice cardio-thoracique à 0.65, signes électriques: troubles de la repolarisation diffuse avec micro voltage, épanchement circonférentiel et compressif justifiant un drainage en urgence en réanimation) associant une hypothyroïdie périphérique chronique méconnue et sévère (infiltration myxoédémateuse généralisée, ralentissement psychomoteur, hypothermie, bradypnée à 45 bt/mn, TSHus à 100 micro UI/ml, FT4 très effondré, syndrome de cytolyse à 2 fois la normale, Créatine Kinase à 6 fois la normale, sans syndrome inflammatoire), évoluant rapidement vers un coma myxoédémateux en 05 jours (coma calme, hypotonique sans signe de localisation et profond) nécessitant son transfert à la réanimation. Par ailleurs, l'examen physique a retrouvé les signes d'un syndrome de Turner: petite taille, implantation basse des oreilles, tendance vers l'alopécie avec implantation basse des cheveux sur la nuque avec cou court, thorax bombé, raccourcissement des quatrièmes métacarpiens, absence des caractères sexuels féminins + (retard pubertaire, absence de développement mammaire, des mamelons écartés, absence de pilosité pubienne, aménorrhée primaire avec élévation des gonadotrophines sériques), lymphoedème des mains et des pieds et troubles neuro cognitifs. Le diagnostic est établi sur le caryotype et sur la recherche de corpuscule de Barr.

La patiente est décédée après un mois de séjour en réanimation multidisciplinaire, suite à un tableau septique compliquant son coma myxoédémateux.



Raccourcissement des quatrièmes métacarpiens



Lymphoedème des mains et des pieds



DISCUSSION

Le ST est une entité clinique dont le diagnostic est facile dans les cas typiques associant un retard statural et une insuffisance gonadique (marquée par une aménorrhée primaire et des caractères sexuels secondaires féminins moins développés). D'autres signes dysmorphiques peuvent orienter vers ce syndrome, tels que le cou court, l'implantation basse des cheveux, le raccourcissement des quatrièmes métacarpiens et le cubitus valgus. Donc, il est recommandé de pratiquer systématiquement un caryotype chez toute fille qui présente un retard statural ou pubertaire inexpliqué. En cas de confirmation d'un ST, le traitement par GH doit être débuté immédiatement. Il permet d'espérer une taille définitive aux alentours de 150 cm. Certaines maladies auto-immunes sont fréquemment retrouvées telle que thyroïdite auto-immune [6, 7]. La prévalence des dysthyroïdies augmentant avec l'âge, 15 % dans la première décennie, 30 % dans la troisième, l'hypothyroïdie étant le trouble le plus fréquent, et souvent infra clinique. Une évaluation systématique de la fonction thyroïdienne s'avère nécessaire [2, 3]. Le coma myxoédémateux est une complication rare mais grave, marqué par son caractère calme et profond sans signe

de localisation, hypothermie, bradycardie, hypotension artérielle, bradypnée accompagnée de pauses respiratoires. Parmi les signes biologiques, seule l'hyponatémie est constante. Ce coma est grevé d'une mortalité de 50%, justifiant la mise en route immédiate du traitement sans attente dont le pronostic de la conduite à tenir reste sévère avec une mortalité de 20% [1]. Le pronostic de notre patiente était mortel après un mois de séjour en réanimation avec prise en charge multidisciplinaire (équipe de réanimation, de médecine interne, d'endocrinologie, de cardiologie et de chirurgie thoracique) et sous respiration artificielle prolongée. Cette affection peut associer des malformations viscérales diverses, surtout cardiaques (HTA, athérosclérose et maladies aortiques) et rénales, de fréquence variable. Notre patiente avait des chiffres tensionnels élevés mais les échographies cardiaques n'ont pas objectivé des malformations valvulaires.

L'avenir des femmes turnériennes en termes de qualité de vie s'est transformé grâce à une meilleure prise en charge précoce [8, 9]. L'optimisation de la prise en charge des patientes passe par un diagnostic à un âge plus précoce, une optimisation de la croissance staturale avec le traitement par hormone de croissance et une induction de la puberté à un âge physiologique, ainsi que le dépistage des pathologies associées éventuelles (malformations congénitales, pathologies ORL, auto-immunes, cardiovasculaires, endocriniennes et métaboliques) [7, 9]. Une meilleure sensibilisation des médecins à évoquer le diagnostic devant toute fille ayant un déficit statural inférieur ou égal à -2DS, même en cas de croissance régulière (ou de petites tailles parentales), est essentielle afin de permettre un diagnostic et une prise en charge plus précoce [4, 5].

CONCLUSION

Le coma myxoédémateux est une complication rare mais grave d'une pathologie fréquente, survenant généralement à la suite de la décompensation d'une hypothyroïdie ancienne non diagnostiquée, mal contrôlée ou négligée. Il peut également résulter d'une mauvaise observance du traitement substitutif chez les patients atteints d'hypothyroïdie chronique. Certains facteurs déclenchants tels que l'exposition prolongée au froid, la prise de sédatifs, ou encore une infection intercurrente jouent un rôle majeur dans son apparition [2].

Par ailleurs, le diagnostic précoce du syndrome de Turner est un élément clé dans la prise en charge des patientes. Il permet une intervention précoce visant à améliorer le pronostic statural, à dépister et traiter les anomalies viscérales associées, ainsi qu'à prévenir les complications de l'insuffisance ovarienne. Une prise en charge multidisciplinaire et un suivi à long terme sont essentiels pour optimiser la qualité de vie des patientes concernées [5].

RÉFÉRENCE

- 1- N. Sebaitre, I. Elwadeh, F. Kabbaj, N. El Ghissam, H. Iraqi, A. Chraïbi. Les dysthyroïdies au cours du syndrome de Turner; Annale d'endocrinologie 73(2012), 306-335.
- 2- I. Kammoum, M. Chaaboun, M. Trabelsi, I. Ouertani, L. Kraoua. Analyse génétique du syndrome de Turner; Annale d'endocrinologie, 9 juin 2008, 371-4.
- 3- Z. Chakhtoura, Philippe Touraine. Fertilité chez les femmes ayant un syndrome de Turner; Presse Méd, 2013, 42-1500.
- 4- C. Pienkouski, M. Meuredez, A. Cartault, F. Lorenzini, F. Lesourd, M. Tauber. Syndrome de Turner et procréation; Revu de gynéco, 2008, 1030-1034.
- 5- D. Zenaty, M. Laurent, J.C. Lacel, J. Légar. Syndrome de Turner: quoi de neuf dans la prise en charge? Archives de pédiatrie Pris France, 18 (2011), 1343-1347.
- 6- L. Portmann, V. Giusti. Obésité et hypothyroïdie : mythe ou réalité? Revue Médicale Suisse; 4 Avril 2007 : 105.
- 7- M. Hassaim. Thyroïde Et Obésité. Diabète et métabolisme; Volume 38, Supplément 2, March 2012, Page A91; Volume 49, Issue 3.
- 8- Par Carole. Obésité et thyroïde : l'hypothyroïdie responsable d'une prise de poids? 5 janvier 2018.
- 9- D. Bonneau, et al. Les syndromes génétiques avec obésité. JL : Volume 2, numéro 1, Janvier - Février 2000.
- 10- HAS. « CR Maladies Endocriniennes de la croissance et du développement ». Protocole National de Diagnostic et de Soins. 2021.

LA BOURSE SAMI POUR LES DOCTORANTS

Vous êtes doctorant en médecine interne et passionné par la recherche clinique ou translationnelle ? La Société Algérienne de Médecine Interne (SAMI) vous offre une opportunité unique de financement à travers sa Bourse SAMI dédiée aux jeunes chercheurs engagés dans des projets innovants. Pourquoi postuler ?

- ☐ Un soutien financier pour mener à bien vos recherches
- ☐ Une reconnaissance académique par une institution de référence
- ☐ L'accès à un réseau d'experts pour encadrer et enrichir votre projet
- ☐ Des opportunités de collaboration avec des équipes de recherche nationales et internationales

Critères d'éligibilité

Être inscrit en thèse de doctorat en médecine interne ou dans un domaine connexe
Avoir un projet de recherche novateur avec une application clinique potentielle
Démontrer une implication active dans la recherche et la production scientifique

Dates clés à retenir

Date limite des dépôts de candidature :

1 Avril 2025 à MINUIT

Annonce du bénéficiaire :

Au décours du 30^{ème} congrès national de la sami

Comment postuler ?

Toutes les informations détaillées sur les modalités d'inscription et les documents requis sont disponibles via ce lien :

Scannez le QR code ci-dessous pour plus d'informations !



Ne manquez pas cette opportunité exceptionnelle de booster votre carrière scientifique



R.A.M.I

REVUE ALGÉRIENNE DE MÉDECINE INTERNE
ORGANE D'EXPRESSION DE LA SOCIÉTÉ ALGÉRIENNE DE MÉDECINE INTERNE

ISSN 139-2335X