N°16
Decembre
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

- **Spectres cliniques et paracliniques des Myopathies inflammatoires de l'Adulte en Algérie**
  K. Bouslimani

- **Valeur diagnostique de l'indice de pression systolique cheville-bras avec prise en compte de la pression basse à la cheville chez le patient diabétique**
  M. Charifi

- **Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio as biomarkers in Crohn's disease**
  M. Fissah

- **Angio Behcet : une cohorte mono centrique de 42 cas**
  M. Tebbani

- **Influence de l'insulinorésistance sur la fréquence de la neuropathie du pied diabétique**
  Z. Chikh Salah

Mises au point

- **La fièvre méditerranéenne familiale : Etat des lieux d'une maladie rare.**
  S. Chemali

- **Hépatite auto-immune : Recommandations EASL 2025-Mise au point clinique pour internistes et hépatologues**
  S. Larbani

Cas Cliniques

- **Quand l'acné démasque une vascularite : Un syndrome pneumo-rénal induit par l'isotrétinoïne.**
  H. Arzour

Une étude de cas sur La maladie de Castleman en médecine interne : À propos de 03 observations
N. Benkhaira

Le syndrome des anti-synthétases : A propos d'un cas de pneumopathie interstitielle diffuse d'emblée sévère
Z. Chikh Salah



الجمعية الجزائرية للطب الداخلي
SOCIÉTÉ ALGÉRIENNE DE MÉDECINE INTERNE

R.A.M.I
REVUE ALGÉRIENNE DE MÉDECINE INTERNE
ORGANE D'EXPRESSION DE LA SOCIÉTÉ ALGÉRIENNE DE MÉDECINE INTERNE
ISSN 139-2335X

Editorial



Chers lecteurs, chères lectrices

C'est avec un immense plaisir que nous vous présentons le seizième numéro de la Revue de Médecine Interne, une publication résolument dédiée à l'avancement des connaissances et à la promotion de l'excellence dans notre discipline. Ce numéro est le fruit d'un travail rigoureux, nourri par la collaboration étroite de chercheurs, de cliniciens et de spécialistes engagés dans la recherche médicale et la prise en charge des patients.

Vous y découvrirez une riche sélection d'articles scientifiques, explorant des thématiques variées et résolument actuelles. Fait notable : beaucoup de ces travaux sont issus de projets de recherche menés au sein de nos facultés et de nos hôpitaux, témoignant du dynamisme et de l'implication croissante des équipes dans la production scientifique locale et régionale.

Parmi ces contributions, plusieurs études innovantes s'intéressent à l'utilisation de biomarqueurs tels que le Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) et le Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR) en tant qu'outils diagnostiques et pronostiques dans la maladie de Crohn, ouvrant la voie à de nouvelles perspectives dans la gestion de cette pathologie inflammatoire complexe.

Des observations cliniques rares viennent également enrichir ce numéro, à l'image d'un syndrome pneumo-rénal induit par l'isotrétinoïne, illustrant la complexité et l'intérêt des diagnostics différentiels en pratique quotidienne.

Ce numéro propose également une analyse approfondie des myopathies inflammatoires de l'adulte en Algérie, apportant un éclairage épidémiologique et clinique précieux dans un contexte régional encore peu documenté. Dans le même esprit, une étude dédiée aux Maladies Auto-Immunes Systémiques en Afrique, et plus particulièrement au Lupus Érythémateux Disséminé, souligne les enjeux cruciaux de sensibilisation, de dépistage et de prise en charge dans nos contextes médicaux spécifiques.

Nous vous invitons également à découvrir des recommandations actualisées sur l'Hépatite Auto-Immune selon les lignes directrices EASL 2025, ainsi qu'une revue des perspectives thérapeutiques innovantes dans la prise en charge de pathologies auto-immunes complexes telles que l'Angio-Behçet.

Nous adressons nos sincères remerciements à l'ensemble des auteurs, relecteurs et collaborateurs pour leur rigueur scientifique, leur engagement et leur passion pour la médecine interne. Leur contribution précieuse permet à cette revue de demeurer un vecteur d'échanges, de savoirs et de progrès.

En espérant que ce nouveau numéro nourrisse votre réflexion, soutienne votre pratique et stimule votre curiosité scientifique, nous vous souhaitons une lecture à la fois enrichissante et inspirante.

Au nom de toute l'équipe éditoriale,
Bien cordialement,

Pr Moufida Ibrir-Khati
Coordinatrice de la RAMI

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, Pr M. Belhadj

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

Conseil Scientifique
N. Oumnia, 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, S. Taharboucht, F. Hattab-Nibouche, N. Laraba, N. Lanasri, A. Bachir Cherif, M. Ibrir Khati, A. Taleb, A. Larbi Bouamrane, L. Makhlouf, F. Benmediouni.

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 • Spectres cliniques et paracliniques des Myopathies inflammatoires de l'Adulte en Algérie
K. Bouslimani

14 • Valeur diagnostique de l'indice de pression systolique cheville-bras avec prise en compte de la pression basse à la cheville chez le patient diabétique
M. Charifi

19 • Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio as biomarkers in Crohn's disease
M. Fissah

22 • Angio Behcet : une cohorte mono centrique de 42 cas
M. Tebbani

25 • Influence de l'insulinorésistance sur la fréquence de la neuropathie du pied
diabétique
Z. Chikh Salah

Mises au point

28 • La fièvre méditerranéenne familiale :
Etat des lieux d'une maladie rare.
S. Chemali

32 • Hépatite auto-immune : Recommandations EASL 2025-Mise au point clinique pour internistes et hépatologues
S. Larbani

36 Cas Cliniques

• Quand l'acné démasque une vascularite : Un syndrome pneumo-rénal induit par l'isotrétinoÏne.
H. Arzour

38 Une étude de cas sur La maladie de Castleman en médecine interne : À propos de 03 observations
N. Benkhaira

40 Le syndrome des anti-synthétases : A propos d'un cas de pneumopathie interstitielle diffuse d'emblée sévère
Z. Chikh Salah

Spectres cliniques et paracliniques des Myopathies inflammatoires de l'Adulte en Algérie

Clinical and paraclinical spectra of inflammatory myopathies in adults in Algeria

K. Bouslimani, F. Otmani, A. Agraniou, N. Kerrouche, A. Bouabdallah, D. Boumedine, A. Dahak, M. Ibrir, S. Taleb, S. Oudrar, Z. Lerari, D. Si Ahmed, F. Bouali.(1). S. Salah(2), N. Djennane(3), M-I Kediha(4). N. Benhamada(5)

[1] Service de Médecine interne, CHU Mustapha, Alger

[2] Service d'Immunologie, CHU Mustapha, Alger0.1

[3] Service d'Anatomo-pathologie, CHU Mohamed Lamine Debaghine, Alger

[4] Service de Neurologie, CHU Mustapha, Alger

[5] Statisticien, Alger

RÉSUMÉ

Introduction : Les myopathies inflammatoires auto-immunes(MII) sont des pathologies musculaires rares, leur prévalence est de 14 cas/100 000 habitants. Elles englobent plusieurs groupes hétérogènes et sont actuellement subdivisées en cinq cadres nosologiques : Les dermatomyosites (DM), le syndrome des antisynthétases (SAS), les myosites de chevauchement, les myopathies nécrosantes auto-immunes (MNAI) et la myosite à inclusions. À chacun de ces grands groupes, s'associe un Anticorps Spécifique des (ASM) et/ou non spécifique (AAM), permettant d'identifier des groupes et des sous-groupes homogènes.

Mots clés : Myopathies inflammatoires auto-immunes, anticorps spécifiques des myosites, anticorps associés aux myosites, nouveaux phénotypes, nouvelles classification clinico-immunologiques.

Patients et Méthode : Nous avons mené une étude prospective, descriptive longitudinale et analytique, de 2021-2024, durant laquelle nous avons recruté et pris en charge un total de 100 patients. Cet article est consacré à la description des présentations cliniques et paracliniques des myopathies inflammatoires immunologiques (MII) de l'Adulte en Algérie.

Résultats : Les MII touchent l'adulte jeune de 44 ans souvent de sexe féminin. Le tableau clinique est musculaire squelettique dans 98% des cas, musculaire non squelettique sous forme de : dysphagie dans 58% des cas, dyspnée dans 68% des cas et une atteinte cardiaque (10% d'HTAP). Des arthralgies dans 73% et des arthrites dans 10% des cas. Une atteinte cutanée spécifique de DM dans 57%, une atteinte spécifique de SAS dans 24%. Une PID de type PINS dans 32% des cas. 55% de nos patients est testée positive aux ASM et 48% positifs aux AAM, et se sont réparti en 6 groupes selon les critères de classification actuels : DM (40%), SAS (18%), Myosites de chevauchement (20%), MNAI (3%), Myosite à inclusion : 1 patient, les myosites non spécifiques (18%).

Conclusion : Notre travail est le 1er à décrire les caractéristiques cliniques et paracliniques des MII en Algérie et à caractériser ses différents groupe et sous-groupes. Ceci nous permettra de comprendre un peu plus cette pathologie très complexe et aussi d'améliorer sa prise en charge.

ABSTRACT

Introduction: Autoimmune inflammatory myopathies (IIM) are rare muscular disorders, with a prevalence of 14 cases/100,000 habitants. They encompass several heterogeneous groups and are currently subdivided into five nosological frame works: dermatomyositis (DM), anti-synthetase syndrome (SAS), overlapping myositis, autoimmune necrotising myopathies (AINM) and inclusion myositis. Each of these major groups, is associated with a specific antibody (ASM) and/or a non-specific antibody (AAM), making it possible to identify homogeneous groups and subgroups.

Key words: Autoimmune inflammatory myopathies, myositis-specific antibodies, myositis-associated antibodies, new phenotypes, new clinico-immunological classifications.

Patients and Method: We conducted a prospective longitudinal descriptive and analytical study from 2021-2024, during which we recruited and managed a total of 100 patients. This article describes the clinical and paraclinical presentations of inflammatory myopathies Immunological (IIM) in adults in Algeria.

Results: IIM affects young adults aged 44 years often female. The clinical picture is musculoskeletal in 98% of cases, non-skeletal muscle in the form of: dysphagia in 58% of cases, dyspnea in 68% of cases and cardiac involvement (10% HTAP). Arthralgia in 73% of cases and arthritis in 10%. Specific to DM in 57%, specific to SAS in 24%. A PID of the PINS type in 32% of cases. 55% of our patients tested positive for ASM and 48% positive for AAM, and were divided into 6 groups according to the current classification criteria: DM (40%), SAS (18%), Overlapping myositis (20%), MNAI (3%), inclusion myositis: 1 patient, non specific myositis (18%).

Conclusion: Our work is the 1st to describe the clinical and paraclinical characteristics of IIM in Algeria and to characterise its different groups and subgroups. This will enable us to understanding of this very complex disease and to improve its management.

INTRODUCTION

Les myopathies inflammatoires auto-immunes(MII) sont des pathologies musculaires rares, leur prévalence est de 14 cas/100 000 habitants [1]. Elles englobent plusieurs groupes hétérogènes et sont actuellement subdivisées en cinq cadres nosologiques : Les dermatomyosites (DM), le syndrome des antisynthétases (SAS), les myosites de chevauchement, les myopathies nécrosantes auto-immunes (MNAI) et la myosite à inclusions. À chacun de ces grands groupes, s'associe un Anticorps Spécifique des (ASM) et/ou non spécifique (AAM), permettant d'identifier des groupes et des sous-groupes homogènes.

PATIENTS ET MÉTHODE

Nous avons mené une étude prospective, descriptive longitudinale et analytique, de 2021-2024, durant laquelle nous avons recruté un total de 100 patients, chez qui nous avons posé le diagnostic d'une MII selon les critères de classifications actuels (EULAR 2017, Troyanov 2005, CONNORS 2010). Tous nos patients ont bénéficié d'une investigation dans le cadre d'un bilan lésionnel (Troponines I, Echodoppler cardiaque, EFR, TDM TAP). Nous avons également mené une investigation paranéoplasique à savoir : Echographie cervicale, FOGD, TDM TAP, Mammographie, Frottis cervico-vaginal (FCV), PSA. Cet article est consacré à la description des myopathies inflammatoires immunologiques (MII) de l'Adulte en Algérie.

RÉSULTATS :

I. Caractéristiques sociodémographiques

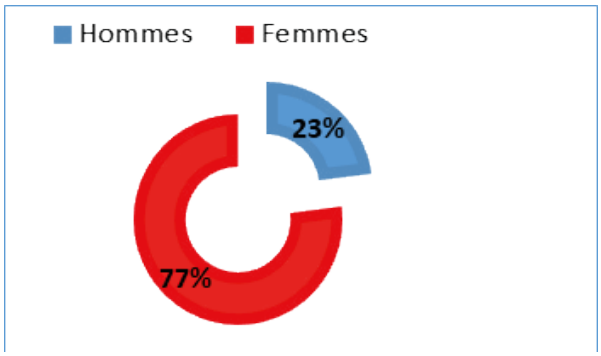
Les MII en Algérie, touchent l'adulte jeune de 44 ans, le plus souvent de sexe féminin, sex-ratio= 3.3 (Tableau 1 et figure1).

Tableau 1 : Moyenne d'âge des MII de l'Adulte

Classes d'âge	Pourcentage (%)
[18-30]	13%
[31-40]	25%
[41-50]	24%
[51-60]	22%
[61-70]	13%
>70	3%

Moyenne d'âge= 44 ans.

Tableau 2 : Répartition des deux sexes de notre population



II. Caractéristiques cliniques :

1. Atteinte musculaire squelettique :

Le tableau clinique est musculaire squelettique dans 98% des cas. Il s'agit d'un déficit musculaire (85%) souvent associé à des myalgies (79%), de localisation proximale (83%), touchant les deux ceintures scapulaire et pelvienne (95%), associé à une atteinte axiale (9%), d'évolution chronique (59%) pouvant évoluer vers une amyotrophie (18%). Tableau 2.

2. Atteinte musculaire non squelettique :

Cette atteinte est considérée comme étant une localisation grave, nous avons ainsi décrit dans notre population :

Une dysphagie dans 58% des cas, fausses routes dans 9%, dyspnée dans 68% des cas et une atteinte cardiaque à type de Myocardite dans 2% des cas. Tableau 3

3. Atteinte systémique (extramusculaire) :

- Atteinte articulaire :

Des arthralgies ont été notées dans 73% et des arthrites dans 10% des cas.

- Atteinte cutanée :

Nous avons enregistré une atteinte cutanée spécifique de DM dans 57% (Tableau 4 et Figure 2), une atteinte spécifique de SAS dans 24% (Tableau 5 et Figure 3, 4).

- Atteinte respiratoire :

Une PID de type PINS a été retrouvée à la TDM de haute résolution (TDMhr), dans 32% des cas. Les PID enregistrées sont associées à une fibrose pulmonaire débutante dans 9% des cas, et une fibrose étendue dans 3% des cas. Figure 5.

L'EFR réalisée systématiquement a enregistré un syndrome restrictif dans 41%. 15% des syndromes restrictifs sont sévères, 17% modérés et 9% légers. Figure 6

- Atteinte cardiaque :

Une atteinte cardiaque à type de Péricardite a été enregistrée dans 9% des cas, une HTAP dans 10%.

Tableau 2 : Répartition des deux sexes de notre population

		Effectif (n=100)	Pourcentage
Mode d'évolution	Aigu	12	12%
	Subaigu	27	27%
	Chronique	59	59%
Localisation	Ceinture scapulaire seule	2	2%
	Ceinture pelvienne seule	1	1%
	Les deux ceintures	95	95%
	Atteinte axiale	9	9%
	Proximale	83	83%
	Distale	0	0%
	Proximo-distale	15	15%
Type d'atteinte	Myalgie	79	79%
	Faiblesse musculaire	12	12%
	Déficit musculaire	85	85%
	Amyotrophie associée	18	18%

Tableau 3 : Fréquence des manifestations Musculaires non squelettiques

Atteinte musculaire non squelettique	Pourcentage (n=100)
Respiratoire Dyspnée	*68%*
Cardiaque Myocardite	2%
Digestive Dysphagie	*58%*
Fausses routes	9%

Tableau 4 : Manifestations cutanées spécifiques des DM

Atteinte cutanée	**82%**
Signes spécifiques de DM	**57%**
Érythème héliotrope du visage	**44%**
Erythème liliacée périorbitaire	**30%**
Papules de Gottron	**13%**
Signe de Gottron	**31%**
Signe de la manucure	**37%**
Signe du décolleté	**25%**
Signe du châle	**8%**

Figure 2 : Manifestation cutanées spécifiques de DM, Service de Médecine Interne CHU Mustapha
A : Érythème héliotrope du visage, Erythème liliacée périorbitaire,
B : Papules de Gottron
C : Signe de Gottron et signe de la manucure
D : Signe de la manucure ; E : Signe du décolleté
F : Signe du châle



Tableau 5 : Manifestations spécifiques du SAS

Signes spécifiques du SAS	**24%**
Mains du mécanicien	**18%**
Pieds du randonneur	**6%**
Phénomène de Raynaud	**40%**
Signes cutanés non spécifiques	**43%**
Calcinose sous-cutanée	**6%**

Figure 3 : Mains du mécanicien (Hyperkératose fissuraire de la paume et de la face latérale des doigts), Service de Médecine Interne CHU Mustapha



Figure 4 : Pieds du randonneur (Hyperkératose fissuraire des Talons), Service de Médecine Interne CHU Mustapha



Figure 5 : Fréquence des atteintes respiratoires

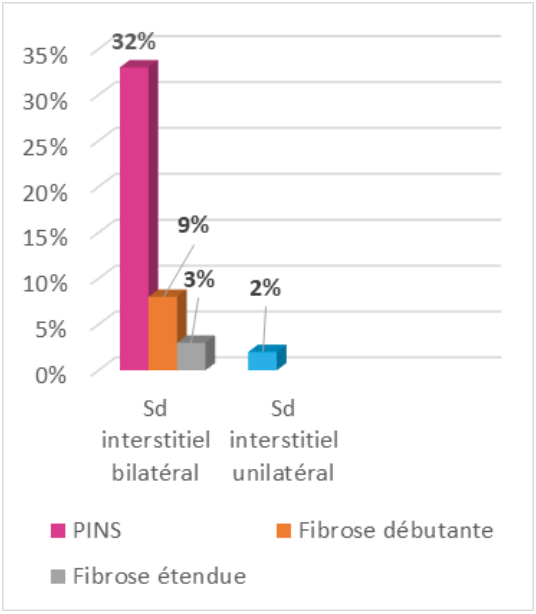
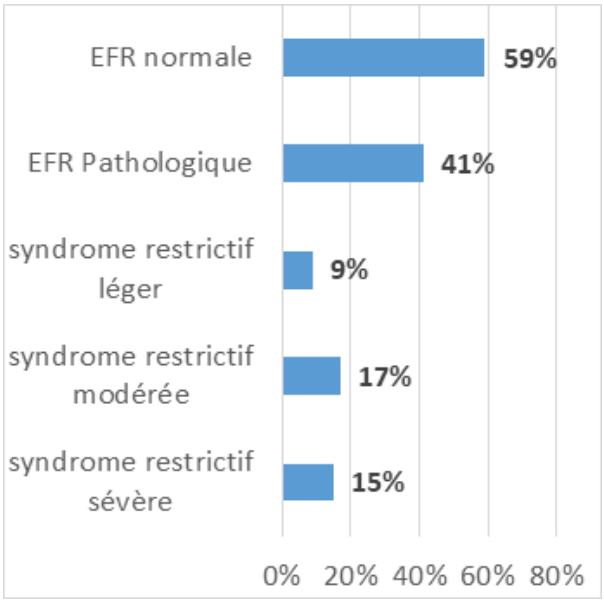


Figure 6 : Les différents aspects de l'EFR des MII



III. Caractéristiques Immunologiques

La moitié (55%) de nos patients est testée positive aux Anticorps spécifiques de Myosite (ASM), 48% positifs aux Anticorps non spécifiques de Myosites (AAM) (isolés dans 25% et associés aux ASM dans 23% des cas), 20% sont négatifs aux ASM et AAM (Figure 7, 8, 9).

Notre population a été répartie en 6 groupes selon les critères de classification actuels : dermatomyosite (DM) (40%), Syndrome des antisynthétases (SAS) (18%), Myosites de chevauchement (20%), Myosite nécrosante auto-immune (MNAI) (3%), Myosite à inclusion : 1 patient, les myosites non spécifiques (18%). (Figure 10)

Par ailleurs, nous avons noté l'émergence de sous-groupes à savoir :

1) Les MII amyopathiques
2) Les MII associées aux autres MAI
3) Les MII séronégatives
4) Les MII associées aux néoplasies ou paranéoplasiques

Le tableau 6 représente la fréquence de chaque sous-groupe.

Figure 7 : Fréquence des ASM

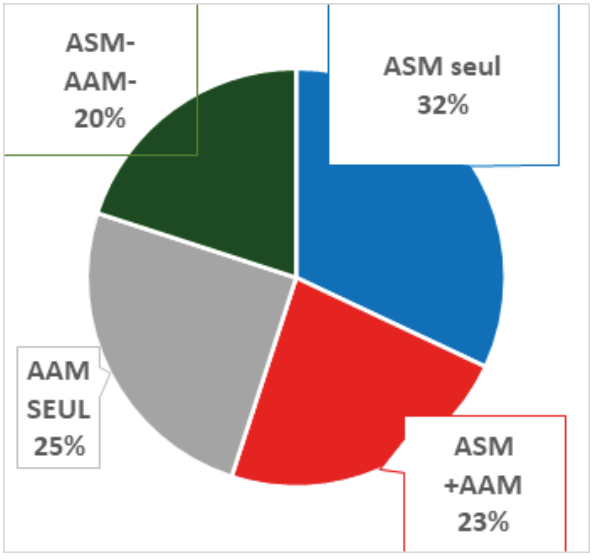


Figure 8 : Fréquence des ASM

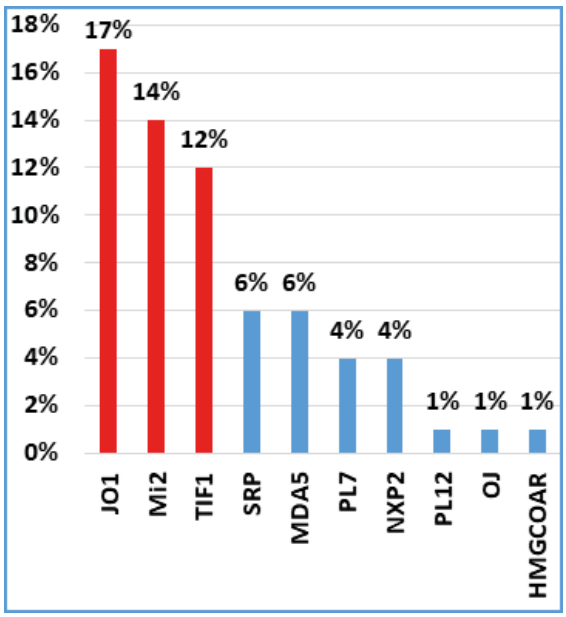


Figure 8 : Fréquence des AAM

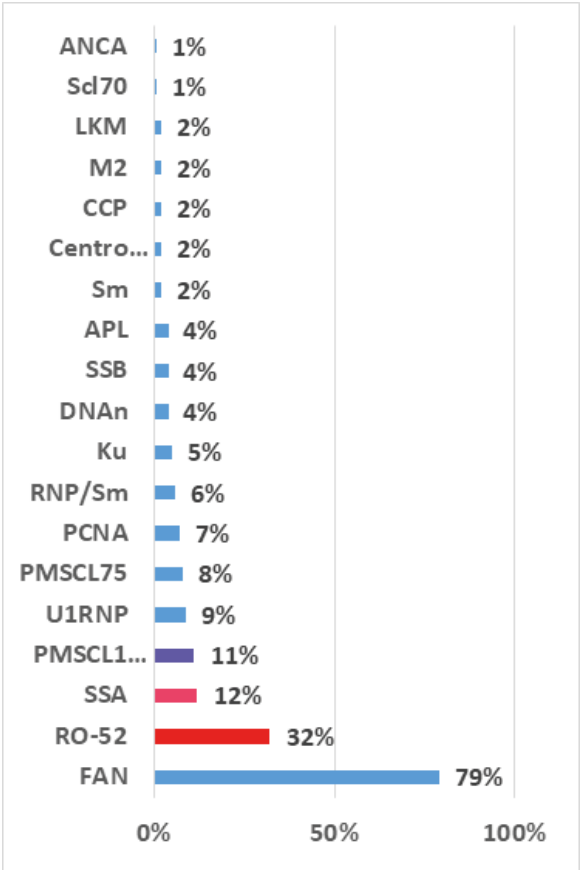


Figure 9 : Fréquences des différents groupes de MII

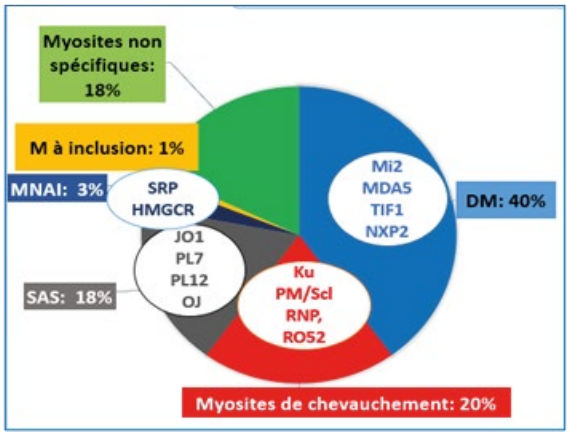


Tableau 6: Proportion des sous-groupes

Les différents sous-groupes	N (%)
Amyopathique	2 (2%)
Association aux autres maladies auto-immunes	41 (41%)
Séronégative	20 (20%)
Associations aux Cancers	8 (3.4%)

DISCUSSION

1. Age et sex-ratio :

La moyenne d'âge au moment du diagnostic est de 44 ans avec des extrêmes d'âge de 18 à 77 ans. La MII est prédominante dans 49% entre 31 et 50 ans. Nos résultats rejoignent ceux de 3 études : Européenne [2], Tunisienne [3], et Indienne[4]. Nous notons par ailleurs l'âge plus jeune de nos patients par rapport aux résultats de l'étude Européenne.

Les MII prédomine chez le sexe féminin : 77% de femmes contre 23% d'hommes, soit un sex-ratio F/H=3.3. La prédominance féminine est retrouvée dans la majorité des études internationales, les résultats de ces dernières corroborent les nôtres. Tableau 7.

2. Les spectres cliniques et paracliniques des MII de l'adulte :

Le But de notre étude descriptive est de décrire tous les phénotypes possibles évocateurs d'une MII chez les patients Algériens, afin de faciliter l'approche diagnostique devant une suspicion de MII.

Pour comparer nos résultats nous avons sélectionné 3 études: Tunisienne [3], Argentine [5] et une méta-analyse Européenne [2]. La comparaison de nos différents spectres cliniques et paracliniques, aux résultats de ces études, est résumée dans les tableaux 8, 9.

- L'atteinte musculaire :

La caractérisation de l'atteinte musculaire devant un tableau évocateur d'une MII est primordiale, non seulement pour poser le diagnostic positif mais aussi pour classer la MII dans les différents groupes. En effet l'atteinte musculaire est le dénominateur commun des MII, bien qu'il existe des MII amyopathique. La majorité des études s'accordent à dire que l'atteinte musculaire est un symptôme fréquent, selon une étude tunisienne, elle a été objectivée dans 77% des cas [3], et dans 81% des cas dans une étude Argentine [5].

Nos résultats retrouvent une fréquence plus élevée, puisque 98% de nos patients avaient une symptomatologie musculaire, cette dernière variait entre : une faiblesse musculaire, déficit musculaire (MRC<5), et des myalgies. Seuls 2 patients (2% des cas), n'ont pas présenté d'atteinte musculaire, ce sont des patients que nous avons classés parmi les MII amyopathiques.

Le phénotype clinique musculaire prédominant dans notre population était le suivant :

Un déficit musculaire dans 85% des cas, souvent associé à des myalgies dans 79% des cas, de localisation proximale chez 83% des patients, touchant les deux ceintures scapulaire et pelvienne dans 95%, parfois associé à une atteinte axiale dans 9%, d'évolution chronique dans 59% des cas pouvant parfois évoluer vers une amyotrophie chez 18% des patients. La localisation, le mode évolutif, l'association à une amyotrophie et des myalgies n'ont pas été précisés dans les autres études Tunisienne [3], Européenne [2] et Argentine [5].

- L'atteinte cutanée :

Les manifestations cutanées sont l'une des manifestations extramusculaires les plus étudiées et elles ont le poids le plus élevé parmi les éléments cliniques dans les critères ACR/EULAR [6]. L'atteinte cutanée au cours des MII peut-être spécifique ou non spécifique, et elle peut être la seule expression clinique des MII au cours des myosites amyopathiques [6].

Dans notre étude, l'atteinte cutanée est un phénotype clinique très fréquent retrouvé dans 82% des cas, par rapport aux résultats de l'étude Tunisienne qui a enregistré cette atteinte dans 60% des cas [3].

Les signes spécifiques cutanés de DM ou de SAS chez nos patients, sont des symptômes cliniques cardinaux pour classer nos patients dans ces deux groupes. Pour les signes spécifiques de DM, ils sont présents dans 57% des cas. Les phénotypes cutanés spécifiques les plus fréquents enregistrés dans notre étude sont :

- L'érythème héliotrope du visage : 44% des cas
- Le signe de la manucure : 37%des cas
- Le signe de Gottron : 31% des cas des cas
- L'érythème liliacée périorbitaire : 30% des cas
- Les papules de Gottron : 13% des cas
- Le signe du décolleté : 25% des cas
- Le signe du châle : 8% des cas

Dans une étude Argentine [5]: les papules de Gottron était le signe le plus fréquent (42.8%), puis le signe du décolleté et l'érythème liliacée périorbitaire, retrouvés tous les deux dans 39.4%, le signe du châle dans 33% et enfin le signe de la manucure dans 15%.

Dans notre étude, les signes spécifiques du SAS sont présents dans 24% des cas dont :

- Mains du mécanicien : signe retrouvé dans 18% des cas : rejoignant les résultats de l'étude Argentine (11.4%) [5]. Pour les résultats de l'étude Tunisienne, ce signe est plus fréquent (48%) [3].
- Pieds du Randonneur : ce signe a été enregistré dans 6% des cas. Nous n'avons pas trouvé de données internationales concernant ce signe.

Les autres aspects cutanés sont :

- Un phénomène de Raynaud, fréquent dans notre population, puisqu'il a concerné 40% des patients : ces résultats se rapprochent des résultats de l'étude Tunisienne qui l'a retrouvé dans 57% des cas.
- Une calcinose sous cutanée notée dans 6% des cas
- Des signes cutanés divers non spécifiques ont été enregistrés dans 43% des cas : Livédo, psoriasis, poïkilodermie, ulcères cutanés et vascularite cutanée...

- L'atteinte respiratoire :

Les symptômes pulmonaires ne sont pas inclus dans l'ensembles des critères diagnostique des MII, bien qu'ils soient observés chez 20 % à 78 % des patients [7] et qu'ils apparaissent comme le premier symptôme isolé dans certains cas [6].

Dans notre étude : Les manifestations respiratoires sont très présentes, objectivées dans 68% des cas, dont e symptôme prépondérant est la dyspnée retrouvée dans 68% des cas. Les manifestations respiratoires font partie de l'expression d'une atteinte systématique, sa présence nous a aidé dans la classification et l'évaluation du pronostic des patients. Cette atteinte a été retrouvée dans l'étude Tunisienne et Argentine mais à une fréquence inférieure à la nôtre, respectivement dans : 34% [3], et 32% des cas [5].

- Apport de l'EFR :

L'EFR a été assez contributive pour l'évaluation de nos patients sur le plan respiratoire ; cet examen est utile tant pour le diagnostic positif que pour le pronostic, le suivi ainsi que la décision thérapeutique. Nous avons ainsi diagnostiqué un syndrome restrictif chez 41% des patients, dont 15% d'emblée sévère. Ce syndrome restrictif est secondaire d'une part à une atteinte parenchymateuse et/ou une atteinte musculaire striée des muscles respiratoires. Les résultats d'une étude Tunisienne se rapproche des nôtres, elle a enregistré

la présence d'un syndrome restrictif dans de 53%des cas [3].

- Apport de la TDM haute résolution :
La pneumonie interstitielle non spécifique (PINS) est la manifestation pulmonaire la plus fréquente de la myosite [6], elle est à la fois rare et potentiellement mortelle et a des implications thérapeutiques majeures. C'est pourquoi les patients porteurs d'une MII doivent bénéficier d'un dépistage de cette atteinte grave, à l'inverse tous les patients présentant des symptômes respiratoires devraient bénéficier d'un dosage des CK, mais aussi des tests immunologiques spécifiques à la recherche d'une myosite [6].
Grace à la TDMhr, une pneumopathie interstitielle a été retrouvée dans 34% des cas et ces résultats se rapprochent de l'étude Argentine qui a retrouvé la présence d'une PID dans 27.5% [5]. Quant à l'étude Tunisienne la fréquence de la PID serait plus élevée, puisqu'elle a été objectivée dans 61% des cas [3].

- L'atteinte cardiaque :
La majorité des études conclue à la rareté de l'atteinte cardiaque au coures des MII : dans l'étude Argentine, les manifestations cardiaques étaient rares retrouvées dans 3.9% [5]. Dans notre étude : les manifestations cardiaques sont aussi rares, retrouvées dans 13% des cas. Les symptômes prédominant sont : la tachycardie : 9% des patients, et les précordialgies : 8% des patients.

- Apport de l'échodoppler et de l'IRM cardiaque :
L'échodoppler cardiaque a fait partie du bilan lésionnel de nos patient, des anomalies cardiaques diverses ont été objectivées dans 19% des cas, parmi elles : L'HTAP (PAPS ≥35 mm hg), qui fait partie des atteintes extramusculaires des MII [8]. L'HTAP a représenté l'anomalie échographique la plus fréquente, retrouvée dans 10% des cas. Nous avons aussi enregistré la présence d'une péricardite dans 9% des cas ainsi que deux cas de myocardite à l'IRM. L'étude Argentine [5] a noté la présence d'une HTAP aux cours des MII, elle a estimé sa fréquence à 3.3%.

- Apport du Bilan d'auto-immunité (BAI) :
Les MII comme la plupart des MAI, ont une signature immunologique, en effet 50-70 % des patients présentent des autoanticorps : Les anticorps spécifiques des MII (ASM), qui sont observés uniquement chez les patients atteints de MII et sont mutuellement exclusifs et les AC associés aux MII (AAM) qui peuvent être associés à d'autres MAI. Ces AC sont étroitement associés à des sous-types de MII [9].
Le dépistage de certains des ASM peut être réalisé par immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellules HEp-2 (10). Cependant cette technique n'est pas suffisante pour la détection de tous les ASM. Ainsi des techniques d'identification à savoir les techniques de dot ou immunoenzymatiques doivent être réalisés [11].
Nos patients ont été tous testés aux AAM par IFI sur cellules Hep2 et pour les ASM par immunodot. Tout au long de notre étude, ces tests étaient un outil diagnostique incontournable, ils ont été contributifs pour les deux étapes : Diagnostic positif et classification de nos patients en différents phénotypes.
- Les ASM : objectivés chez plus de la moitié des patients avec une prévalence de 55%,
- Les AAM : objectivés chez presque la moitié des patients : 48% des patients, isolés dans 25% et associés aux ASM dans 23% des cas.
Ces deux prévalences sont plus élevées dans l'étude Tunisienne [3] qui a enregistré une prévalence de 87% pour les ASM et de 70% pour les AAM.
Les ASM testés positifs chez nos patients sont :
1) Anti-Jo1 : 17% des cas
2) Anti-Mi2 : 14% des cas
3) TIF1γ : 12% des cas
4) MDA5, SRP : 6% des cas
5) NXP2, PL7 : 4%
6) PL12, OJ, HMGCOA : 1% des cas
L'AC Jo1 est le plus fréquemment objectivé puis le Mi2 puis TIF1γ, ces résultats sont confirmés par la majorité des études [2] [3] [5].
Aucun patient n'est testé positif aux ASM suivants : SAE, EJ.
Sept patients (7% des cas) ont été testés positifs à plusieurs ASM.
Les AAM les plus fréquents sont :
- TRIM21 : 32% des cas : AAM le plus fréquent
- SSA (Ro-60) : 12%
- PM/SCL100 : 10%
- PM/SCL75 : 8%
Les AAM les moins fréquents sont :
- U1RNP : 9% des cas
- RNP/sm : 6% des cas
- Ku : 5% des cas
Les AAN sont positifs chez la majorité des patients, retrouvés dans 79% des cas.
Peu d'étude ont testé la totalité des AAM, quant à celles disponibles, elles concluent à une prévalence la plus élevée de l'AC TRIM21 pour l'étude Tunisienne (SSA non testé dans cette étude) [3], et une prévalence la plus élevée pour le SSA (TRIM21 non testé) dans une méta-analyse Européenne [2].

- Diagnostics retenus :
Avant on distinguait deux entités de MII : la PM et la DM, actuellement et grâce aux développement de nouveaux critères de classification basés de plus en plus sur l'immunologie (présence d'ASM et d'AAM), de nouveaux cadres nosologiques ont émergé [12] : Les dermatomyosites, le SAS, les myosites de chevauchement, les MNAI et la myosite à inclusion. Selon la majorité des études, la DM serait la plus fréquente des MII [13]. Pour le SAS et selon le registre EuroMyositis, il est moins fréquent que la DM, mais plus fréquent que la myosite à inclusion et la MNAI [14].
A l'issue de notre examen clinique et des examens complémentaires, nous avons dans un 1er temps retenu le diagnostic positif de MII, puis classé nos patients selon les critères de classifications actuels. 6 phénotypes se sont distingués avec les fréquences suivantes :
1) La dermatomyosite (DM) : 40%
2) Le syndrome des antisynthétases (SAS) : 18%
3) Les Myosites de chevauchement : 20%
La définition de cette entité diffère d'un auteur à un autre, nous avons utilisé celle de Troyanov et al, qui les définissent par les caractéristiques suivantes : un phénomène de Raynaud, une arthrite et une PID. Ils ont ainsi suggéré en 2005 de nouveaux critères de classifications, incluant ce sous-groupe et ont envisagé l'utilisation d'autoanticorps de chevauchement (AAM) comme outil diagnostique [15]. Dans cette optique, 50% des myosites sont considérées à tort comme des polymyosite et sont en réalité des myosites de chevauchement.
4) La Myosite nécrosante auto-immune (MNAI) : 3%
5) La myosite à inclusion : 1 seul patient (1%)
6) Les myosites non spécifiques : 18%
Et ces résultats sont similaires avec les fréquences retrouvées dans 2 études : l'étude Argentine [5], ainsi qu'une étude Indienne [4].
Nous avons également noté l'émergence de sous-groupes qui se répartissent dans les six groupes, à savoir :

1) Les MII amyopathiques :
L'atteinte musculaire striée est le dénominateur commun des MII, néanmoins cette atteinte peut être absente, c'est ainsi qu'un groupe se distingue des MII, ce sont les myosites amyopathiques [12]. Les auteurs distinguent la myosite amyopathique de la myosite hypomyopathique : la 1ère est définie par l'absence de manifestations musculaires cliniques et paracliniques, la 2ème est définie par l'absence de manifestations cliniques mais la présence d'une atteinte musculaire démontrée par le dosage des CK, l'ENMG ou l'IRM [12].
La majorité des études se sont intéressées aux dermatomyosites amyopathiques. Ce sous-groupe représenterait 20% des DM, aurait plutôt un phénotype cutané [12]. Il semble toucher la femme plus que l'homme et serait plus fréquent en chine et exceptionnel dans le pourtour méditerranéen (16). C'est ainsi, en l'absence de manifestations musculaires, de nombreux praticiens ont des difficultés à reconnaître la DM, ce qui conduit souvent à un diagnostic erroné et contribue à retarder le traitement [12].
Pour notre population les MII amyopathiques ont été diagnostiquées chez 2% des patients, ce qui peut être expliqué par sa rareté rapportée dans le pourtour méditerranéen [16].
Les deux MII sont des femmes,
Une DM (MDA5) et un SAS (Jo1)
Le phénotype était exclusivement cutané sans aucune autre atteinte.
A côté de ces deux MII amyopathiques, nous avons également enregistré :

2) Les MII associées aux autres MAI :
41% de nos patients avaient en plus d'une MII, une autre maladie auto-immunes, parmi eux, les myosites de chevauchement (qui répondent aux critères de classification de Troyanov 2005), mais aussi les autres groupes de MII, qui se sont associés aux autres connectivites à savoir : La DM (10%), le SAS (12%), la myosite à inclusion (1%) et les Myosites non spécifiques (9%). Nous n'avons pas trouvé d'études qui se sont intéressées à la caractérisation de ce sous-groupe. Certains auteurs la définissent par l'association de deux MAI : une MII et une autre connectivite, répondant à leurs propres critères de classification, tandis que les critères de l'ENMC 2004 l'ont identifiée sans proposer de critères de classification.

3) Les MII séronégatives :
La positivité des ASM est un élément essentiel dans l'approche diagnostique

des MII ainsi que leur classification en groupes. Cependant, il existe d'authentiques MII sans signature immunologique : environ un quart des DM sont séronégatives [17]. Une étude rétrospective menée en Tunisie entre 2002-2022 colligeant 97 MII, a estimé la prévalence du sous-groupe Myosites séronégatives à 48.4% (n=47) [18] .

Les MII associées aux cancers :

En Algérie, en moyenne, la fréquence de l'association des MII aux néoplasies est de 3.4%, se rapprochant de celle des deux études Tunisienne [3] et Argentine [5], rapportant une prévalence de 6% et 9.7% respectivement. La néoplasie la plus fréquente dans notre population est la néoplasie Thyroïdienne (n=3).

La synthèse des caractéristiques cliniques et paracliniques de notre population comparée aux 3 études : Tunisienne, Européenne et Argentine, est représentée dans les Tableaux 8, 9.

CONCLUSION

Les spectres cliniques des MII sont très riches, variant entre atteintes musculaires et extramusculaires.

L'approche diagnostique s'avère simple pour la plupart des praticiens, lorsque le mode révélateur est musculaire.

Les défis diagnostiques apparaissent lorsqu'une atteinte extramusculaire inaugure le tableau, notamment : cutanée, articulaire, digestive, respiratoire (PID) et cardiaque (HTAP, péricardite, myocardite). Les atteintes, digestive, respiratoire et cardiaque, sont des localisations sévères, raison pour laquelle il faut évoquer une myosite devant ces tableaux, et ce, avec ou sans atteinte musculaire. Notre travail est le premier à décrire les caractéristiques cliniques et paracliniques des MII en Algérie et à caractériser ses différents groupes et sous-groupes. Ceci facilitera notre approche diagnostique et permettra une meilleure hiérarchisation des examens complémentaires, notamment le bilan immunologique. Enfin de plus amples études sont nécessaires afin de mieux comprendre ce groupe de pathologies très complexe et d'améliorer sa prise en charge.

Tableau 8 : Synthèses des données cliniques de notre population

	Notre étude (Prospective 2021-2024 N=100)	Etude Tunisienne (Rétrospective : 2004-2021 N=47) (3)	Etude Européenne (UK, République Tchèque, Hongrie, Suède. Rétrospective : N=1637) (2)	Etude Argentine (Rétrospective 2016-2019 N=360) (5)
Manifestation musculaire	**98%**	**77%**	**/**	**/**
Présence d'un déficit musculaire	**85%**	**49%**	**/**	**81.1%**
Présence d'une faiblesse musculaire	**12%**	**/**	**/**	**/**
Myalgies	**79%**	**/**	**/**	**/**
Atteinte des deux ceintures (atteinte proximale pure)	**95%**	**/**	**/**	**/**
Atteinte des muscles axiaux	**9%**	**/**	**/**	**/**
Amyotrophie	**18%**	**/**	**/**	**/**
Atteinte cutanée	**82%**	**60%**	**/**	**/**

Érythème héliotrope du visage	**44%**	**/**	**/**	**/**
Erythème liliacée périorbitaire	**30%**	**/**	**/**	**39.4%**
Papules de Gottron	**13%**	**/**	**/**	**42.8%**
Signe de Gottron	**31%**	**/**	**/**	**/**
Signe de la manucure	**37%**	**/**	**/**	**15%**
Signe du décolleté	**25%**	**/**	**/**	**39.4%**
Signe du châle	**8%**	**/**	**/**	**33%**
Mains du mécanicien	**18%**	**43%**	**/**	**11.4%**
Pieds du randonneur	**6%**	**/**	**/**	**/**
Phénomène de Raynaud	**40%**	**57%**	**/**	**34.2%**
MAOS à la capillaroscopie	**26%**	**9%**	**/**	**/**
MAONS à la capillaroscopie	**55%**	**/**	**/**	**/**
Autres signes (non spécifiques)	**43%**	**/**	**/**	**/**
Manifestation respiratoire :	**68%**	**34%**	**/**	**32%**
Manifestation cardiaque	**13%**	**/**	**/**	**3.9%**
Manifestation digestive	**58%**	**/**	**/**	**/**
Dysphagie	**58%**	**/**	**/**	**/**
Fausses routes	**9%**	**/**	**/**	**/**
Atteinte articulaire	**73%**	**73%**	**/**	**/**
Arthralgies	**73%**	**/**	**/**	**/**
arthrites	**10%**	**/**	**/**	**37.2%**

Tableau 9 : Synthèse des données Paracliniques de notre population

	Notre étude 2021-2024 (N=100 prospective)	Etude Tunisienne 2004-2021 (N=47 Rétrospective) (3)	Etude Européenne : (N=1637 : UK, République Tchèque, Hongrie, Suède. Rétrospective) (2)	Etude Argentine 2016-2019 (Rétrospective N=360) (5)
- ASM :	55%	87%	/	/
- Mi2 :	14%	11%	5.4%	10.2%
- MDA5 :	6%	2%	1.3%	10.8%
- TIF1 ɣ :	12%	/	7%	7.2%
- NXP2 :	4%	2%	2.3%	4.5%
- Jo1 :	17%	34%	18.7%	16.1%
- PL7 :	4%	9%	1.3%	2.2%
- PL12 :	1%	13%	0.7%	1.8%
- OJ :	1%	4%	0.6%	1.8%
- SRP :	6%	13%	2.4%	3.1%
- HMGCOA :	1%	2%	/	/
- AAM :	48%	70%	/	/
- KU :	5%	/	1.5%	4.5%
- TRIM21	32%	62%	/	25.2%
- PM/SCL75	7%	/	PM/SCL : 7.9%	PM/SCL 3.6%
- PM/SCL100	11%	/	/	/
- SM/RNP	6%	/	7.6%	4.2%
- U1RNP	9%	/	/	18.3%
- SSA	12%	/	7%	58.6%
- AAN	79%	/	/	/
Syndrome l'EFR	41%	53%	/	/

PID à la TDMhr	**34%**	**61%**	**/**	**27.5%**
Type de la PID :				
PINS	**32%**	**40%**	**/**	**/**
HTAP à l'échodoppler cardiaque	**10%**	**/**	**/**	**3.3%**
Les différents Phénotypes :				
➢Les groupes :				
- DM	**40%**	**/**	**/**	**43.9%**
- SAS	**18%**	**/**	**/**	**17.7%**
- Chevauchements	**20%**	**/**	**/**	**/**
- MNAI	**3%**	**/**	**/**	**2.5%**
- M à inclusion	**1%**	**/**	**/**	**1.9%**
- M non spécifiques	**18%**	**/**	**/**	**30%**
➢Les sous groupes :				
- Myosites amyopathiques	**2%**	**/**	**/**	**/**
- Myosites associées aux autres MAI	**41%**	**19%**	**/**	**13%**
- Myosites séronégatives	**20%**	**/**	**/**	**/**
- Myosites associées aux cancers	**3.4%**	**6%**	**/**	**9.7%**

RÉFÉRENCE

1. Meyer A, Meyer N, Schaeffer M, Gottenberg JE, Geny B. Incidence et prévalence des myopathies inflammatoires: une revue systématique. Rheumatology Advance Access; 26 juillet 2014
2. Betteridge Z, Tansley S, Shaddick G, Chinoy H, Cooper RG, New RP, et al. Frequency, mutual exclusivity and clinical associations of myositis autoantibodies in a combined European cohort of idiopathic inflammatory myopathy patients. Journal of Autoimmunity. juill 2019;101:48-55.
3. Dhrif O, Meddeb Z, Khaloui M, Abdelkefi C, Ouni AE, Toujani S, et al. Myopathie inflammatoire idiopathique : profil clinique, immunologique, phénotypique et thérapeutique. La Revue de Médecine Interne. déc 2022;43:A428-9.
4. Gupta L, Naveen R, Gaur P, Agarwal V, Aggarwal R. Myositis-specific and myositis-associated autoantibodies in a large Indian cohort of inflammatory myositis. Seminars in Arthritis and Rheumatism. févr 2021;51(1):113-20.
5. Gómez GN, Pérez N, Braillard Poccard A, Gómez RA, Costi AC, García MA, et al. Myositis-specific antibodies and clinical characteristics in patients with autoimmune inflammatory myopathies: reported by the Argentine Registry of Inflammatory Myopathies of the Argentine Society of Rheumatology. Clin Rheumatol. nov 2021;40(11):4473-83.
6. Strategy for suspected myositis - A. Meyer, J.Sibilia, ScienceDirect; Volume 86, Numéro 5, octobre 2019, Pages 568-575
7. Thong L, Chawke LJ, Murphy G, Henry MT. "Management of myositis associated interstitial lung disease". Rheumatol Int. 1 mai 2023;43(7):1209-20.
8. Fer F, Allenbach Y, Benveniste O. Myosites : de la classification au diagnostic. La Revue de Médecine Interne. juin 2021;42(6):392-400.
9. Allenbach Y, Benveniste O. Auto-anticorps au cours des myosites. La Revue de Médecine Interne. juill 2014;35(7):437-43.
10. Anticorps dans les myopathies auto-immunes, Actualités sur les techniques de détection et intérêt clinique ; N. Fabien; 9ème Colloque GEAI 2016.
11. Liu Y, Zheng Y, Hao H, Yuan Y. Narrative review of autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies. Ann Transl Med. avr 2023;11(7):291-291.
12. Cobos GA, Femia A, Vleugels RA. Dermatomyositis: An Update on Diagnosis and Treatment. Am J Clin Dermatol. juin 2020;21(3):339-53.
13. Myosites; P. Cherin; EMC 5-0290; 2011.
14. Opinc AH, Makowska JS. Antisynthetase syndrome – much more than just a myopathy. Seminars in Arthritis and Rheumatism. févr 2021;51(1):72-83.
15. Colafrancesco S, Priori R, Valesini G. Inflammatory myopathies and overlap syndromes: Update on histological and serological profile. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. déc 2015;29(6):810-25.
16. Saoud B, Allali F, Hassouni NH. Dermatomyosite amyopathique. Revue du Rhumatisme. mai 2006;73(5):506-8.
17. Bellaiche S, Avci J, Pagis V, Charuel JL, Meyer A, Demortier J, et al. Dermatomyosites séronégatives. La Revue de Médecine Interne. 1 déc 2023;44:A376.
18. Fatnassi F, Naceur I, Achour TB, Chatti AB, Smiti M, Ghorbel IB, et al. Au-delà des anticorps, les myopathies inflammatoires séronégatives : une cohorte de 47 patients. La Revue de Médecine Interne. 1 déc 2023;44:A502.

Valeur diagnostique de l'indice de pression systolique cheville-bras avec prise en compte de la pression basse à la cheville chez le patient diabétique

Diagnostic Value of the Ankle Brachial Index Considering the Lower Ankle Pressure in Diabetic Patients

M. Charifi (1), M. Krim (2), A. Chibane (3)

(1) : Service de médecine interne Centre Hospitalo-Universitaire Douéra, Université Saad Dahleb BLIDA1, Algérie

(2) : Srevice de cardiologie Centre Hospitalo-universitaire Nafissa Hamoud Benimessous , Université Youcef Benkhedda Alger Algérie

(3) : Service de médecine interne Centre Hospitalo-Universitaire Douéra , Université Saad Dahleb BLIDA1, Algérie

SUMMARY

Peripheral arterial disease (PAD) is common in diabetic patients and is associated with an increased risk of cardiovascular mortality and major amputations. According to the current guidelines screening is recommended only by the ankle brachial index procedure (ABI). The sensitivity of this test appears limited in asymptomatic diabetic patients. Modifying its calculation by considering the lowest ankle pressure may provide a better alternative.

We conduct a prospective cross-sectional study in type 2 diabetic patients aged 50 years and older who were not previously diagnosed with PAD. Patients were consecutively recruited from outpatient internal medicine and general practice settings. The diagnostic performance of ABI were assessed using two calculation methods: LABI and HABI. We used Color Doppler ultrasound as a reference test. The factors influencing the sensitivity of the LABI were subsequently analyzed.

A total of 300 patients were included, with a mean age of 64 years, 54% were women, and 74% had high cardiovascular risk. PAD was diagnosed in 23%of patients using duplex ultrasonography. The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and accuracy of LABI and HABI were respectively ((54.4%, 93.5%, 71.1%, 87.5% and 84.6%) vs (26.5%, 100%, 100%, 82.3%, and 83.3%). LABI was significantly more sensitive than HABI for PAD diagnosis (P <0.0001). In univariate analysis, factors affecting the sensitivity of LABI included obesity (P = 0.05), distal PAD location (P = 0.0005), unisegmental PAD (P = 0.01) and unilateral PAD (P = 0.02). In multivariate analysis, only pure distal PAD localization was an independent predictor of false negative results (OR = 9.7; 95% CI: 1.02-91.31, P = 0.04). The sensibility of LABI remains modest, indicating that this test alone is insufficient for PAD screening in asymptomatic diabetic patients.

Keywords: Ankle brachial index, peripheral arterial disease, diabetes, Type 2 diabetes, screening, LABI, HABI, Lower limb ultrasonography.

RÉSUMÉ

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est fréquente chez les patients diabétiques, elle est associée à un risque accru de mortalité cardiovasculaire ainsi qu'à un risque élevé d'amputation majeure. L'index de pression systolique (IPS) est recommandé pour son dépistage, mais sa sensibilité est limitée chez les diabétiques asymptomatiques. Une modification de son calcul en prenant en compte la pression la plus basse à la cheville (IPS PB) pourrait constituer une alternative plus performante pour le diagnostic de l'AOMI.

Nous avons mené une étude transversale de type test diagnostique, avec un recrutement prospectif, chez des patients diabétiques du type 2 âgés de 50 ans et plus, sans antécédent connu d'AOMI. Nous avons évalué les performances diagnostiques de l'IPS pour l'AOMI selon deux méthodes de calcul (IPS PB, IPS PH) en utilisant l'échographie Doppler des artères des membres inférieurs comme test de référence. Nous avons ensuite analysé les facteurs influençant la sensibilité de l'IPS PB.

Trois cens patients ont été inclus. L'âge moyen était de 64 ans, avec une durée moyenne du diabète de 10.6 ans. Parmi eux, 54 % étaient des femmes, 74 % avaient un risque cardiovasculaire élevé. L'échodoppler a permis le diagnostic d'une AOMI dans 23 % des cas. Les performances diagnostiques de l'IPS PB et de l'IPS PH étaient respectivement : Sensibilité : 54.4% vs 26.5% ; Spécificité : 93.5% vs 100% ; Valeur prédictive positive : 71.1% vs 100% ; Valeur prédictive négative : 87.5% vs 82.3% ; et Précision : 84.6% vs 83.3%. L'IPS PB était significativement plus sensible que l'IPS PH pour le diagnostic de l'AOMI (P < 0.0001). En analyse univariée, les facteurs influençant la sensibilité de l'IPS PB étaient l'obésité (P=0.05), la localisation distale de l'AOMI (P= 0.0005), ainsi que son caractère uni segmentaire (P =0.01) et unilatéral (P=0.02). En analyse multivariée seule la localisation distale isolée constituait un facteur prédictif indépendant de résultats faussement négatifs, avec un OR= 9.7 (IC 95 % 1.02- 91.31, P=0.04).

La sensibilité de l'IPS PB pour le diagnostic de l'AOMI chez les diabétiques asymptomatiques reste modeste et ne permet pas de le considérer comme un outil de dépistage unique dans cette population.

Mots clés : Indice de pression systolique cheville bras, IPS PB, ISP PH, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, diabète de type 2, dépistage, échodoppler des artères des membres inférieurs.

INTRODUCTION

L'AOMI chez les patients diabétiques présente de nombreuses particularités. Elle est plus fréquente, sa prévalence est estimée entre 8 % et 30 % [4, 5] versus 5 % dans la population générale [6]. Elle survient à un âge plus précoce et touche autant les femmes que les hommes [7]. L'AOMI est considérée comme un marqueur de diffusion des lésions athéromateuses [8] notamment à l'étage coronarien avec un risque de mortalité et de morbidité cardiovasculaire accru chez les diabétiques atteignant respectivement 30 % et 20 % à 5 ans [3,4]. Les lésions obstructives sont majoritairement situées en sous-poplités, caractérisées par des sténoses étagées et des occlusions longues [10], avec une progression accélérée [12]. La neuropathie diabétique, souvent associée à l'AOMI, masque les symptômes, retardant le diagnostic jusqu'à un stade avancé d'ischémie et augmente le risque d'amputation [10]. L'IPS est largement validée pour le diagnostic de l'AOMI dans la population générale, cependant il présente une sensibilité limitée chez les patients diabétiques estimé à 53 % en présence d'une neuropathie [13]. Pour pallier ce manque de sensibilité qui nous semble préjudiciable chez les patients diabétiques, souvent pénalisés par l'association d'altération de la microcirculation et de la neuropathie, il nous semble plus judicieux de calculer l'IPS en prenant en compte la pression la plus basse à la cheville. Cette étude vise à analyser la sensibilité, la spécificité et les performances diagnostiques de l'IPS PB pour le diagnostic de l'AOMI chez les diabétiques concernées par le dépistage de l'AOMI.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude de type test diagnostique, transversale, comparative et monocentrique, avec un recrutement prospectif. Elle a inclus des patients diabétiques de type 2 âgés de 50 ans et plus, recrutés consécutivement lors de consultations externes de médecine interne et de médecine générale sur une période de 24 mois. L'objectif principal était d'évaluer la sensibilité, la spécificité, ainsi que les valeurs prédictives positive et négative de l'indice de

pression systolique cheville-bras, calculé à partir de la pression la plus basse à la cheville (IPS PB) dans le diagnostic de l'AOMI chez les diabétiques. Les objectifs secondaires comprenaient l'analyse des mêmes paramètres pour l'IPS calculé à partir de la pression la plus élevée (IPS PH), et l'identification des facteurs cliniques, biologiques et échographiques influençant la sensibilité de l'IPS PB.
Les patients présentant au moins une des conditions suivantes ont été exclus : antécédents de revascularisation des artères des membres inférieurs ; plaie diabétique ou amputation proximale aux têtes métatarsiennes ; ischémie aiguë ou critique des membres inférieurs ; obésité morbide (IMC > 40) ; œdème important des membres inférieurs ; mauvaise échogénicité ; IPS PB > 1.3 aux deux membres inférieurs ; mobilité très réduite ; refus de participation.

L'IPS cheville-bras a été mesuré en décubitus dorsal après un repos d'au moins 10 minutes, à l'aide d'un Doppler continu portable et d'un brassard adapté à la circonférence du membre examiné. Les pressions systoliques ont été enregistrées aux artères brachiales droite et gauche, ainsi qu'aux artères tibiale postérieure et pédieuse de chaque cheville. Deux méthodes de calcul ont été utilisées : IPS PB : rapport entre la pression systolique la plus basse à la cheville et la pression systolique la plus élevée aux bras, et IPS PH : rapport entre la pression systolique la plus élevée à la cheville et la pression systolique la plus élevée aux bras. Pour l'analyse, la valeur retenue correspond à l'IPS le plus bas des deux membres inférieurs, un IPS ≤ 0.9 définissant la présence d'une AOMI. Afin de minimiser les biais liés à la variabilité inter-observateur, toutes les mesures ont été effectuées par un même examinateur avec le même appareil Doppler.

L'examen de référence, l'échographie Doppler des membres inférieurs, a été réalisé par un médecin spécialisé en imagerie vasculaire ultrasonore à l'aide d'un appareil Siemens équipé de deux sondes vasculaires : une sonde linéaire de 6-12 MHz pour l'exploration des artères superficielles et une sonde convexe de 6 MHz pour l'examen des vaisseaux iliaques. Le degré de sténose a été évalué par la mesure de la vitesse systolique maximale (VSM) en amont, au niveau et en aval de la sténose. Une sténose hémodynamique significative (≥ 50 %) a été définie par un rapport de vitesse (RV) ≥ 2. En présence de calcifications limitant l'analyse Doppler, un amortissement du spectre en aval suggérait une lésion significative, tandis qu'une absence de modification du spectre Doppler excluait toute obstruction. Une artère était considérée comme occluse en l'absence de flux Doppler couleur et pulsé, avec une visualisation nette des parois vasculaires et d'une veine adjacente. L'AOMI était confirmée par la présence d'une sténose ≥ 50 % sur au moins l'une des artères suivantes : iliaque primitive, iliaque externe, fémorale commune, fémorale superficielle, poplitée, tibiale antérieure ou tibiale postérieure, ou par la présence d'une occlusion artérielle.

RÉSULTATS

- **Description de la population d'étude :**

Notre population d'étude comprenait 300 patients diabétiques type 2, dont 139 hommes (46 %). L'âge moyen était de 64.4 ± 8.4 ans, avec des extrêmes allant de 50 à 90 ans. La durée moyenne du diabète était de 10.6 ± 7.9 ans. L'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de 28.8 ± 4.2 kg/m^2, et l'hypertension artérielle était présente chez 88 % des patients. Un tabagisme actif était observé chez 24% des hommes, tandis qu'il était complètement absent chez les femmes. Parmi les complications microvasculaires, une neuropathie périphérique était retrouvée dans 67 % des cas, et une néphropathie dans 47.6 % des patients, avec une albuminurie présente chez 36 % et une insuffisance rénale chronique (DFG<60ml/min) chez 22%. Une rétinopathie diabétique était diagnostiquée chez 28 % des patients. Concernant les complications macrovasculaires, une coronaropathie était connue dans 17 % des patients, et 7 % avaient des antécédents d'accident vasculaire cérébral.

- **Fréquence IPS ≤ 0.9 avec les deux méthodes de calcul**

L'IPS PB ≤ 0.9 a été observé chez 52 patients soit 17.3 % de la population globale. Il concernait 29 hommes (20.9 % de la population masculine) et 23 femmes (14.3 % de la population féminine) (p= 0.12). En revanche, un IPS PH ≤ 0.9 a été retrouvé chez seulement 18 patients (6 %). Sa fréquence était significativement plus élevée chez les hommes comparés aux femmes, respectivement (14 (10.1 %), 4 (2.5 %) (p= 0.005). La prévalence de l'AOMI définie par IPS PB était 2.9 fois supérieure à celle définie par l'IPS PH, avec une prévalence multipliée par 2 chez les hommes et par 5.7 chez les femmes. Ces résultats montrent que l'IPS PH sous- estime clairement la prévalence de l'AOMI dans la population diabétique, cette sous-estimation étant particulièrement marquée chez les femmes.

- **Fréquence de l'AOMI selon l'échodoppler**

Une obstruction significative d'au moins une artère principale des membres inférieurs a été observée chez 68 patients, soit 22,7 % de la population totale. La fréquence de l'AOMI évaluée par l'échographie doppler était significativement plus élevée chez les hommes comparés aux femmes respectivement (44 (31.9 %) vs 24 (14.8%), p= 0.0004). Concernant la répartition des atteintes, l'AOMI était proximale (iléo-fémoro poplitée) chez 8 patients soit 11.8%, distale (tibio-fibulaire) chez 47 patients soit 69.1%, et proximale et distale chez 13 patients soit 19.1% des patients.

- **Corrélation IPS PB et échographie Doppler**

L'analyse de la corrélation entre l'IPS PB et l'échographie Doppler a montré que 85% de la population globale étaient correctement classés en vrais positifs ou vais négatifs. Cependant, 31 patients (45% des diabétiques avec AOMI) étaient des faux négatifs, avec AOMI non détectée par IPS PB. Par ailleurs, 15 patients (5% de la population globale) étaient des faux positifs, ne présentant pas d'AOMI à l'échographie Doppler malgré un IPS PB ≤ 0,9. La majorité des faux négatifs (90%) avaient une AOMI distale. Parmi les cas restants, un patient présentait une atteinte proximale isolée et deux autres une atteinte mixte (proximale et distale). Concernant les faux positifs, les 15 patients concernés, majoritairement des femmes (87%). Les trois quarts de ces patients présentaient des calcifications diffuses modérées à sévères des artères tibiales.

- **Valeur diagnostique de l'IPS pour l'AOMI**

Valeur diagnostic de l'IPS PB ≤ 0.9

En déterminant les vrais positifs, les vrais négatifs, les faux positifs et les faux négatifs pour IPS PB, respectivement (37, 217,15 et 31) on a calculé la sensibilité à 82.35 % (IC 95% : 71.20 - 90.53), la spécificité à 74.17% (IC95% : 68.00 - 79.65), le RV de +3.18 (IC95% : 2.49 - 4.06), le RV- à 0.24 (IC 95% : 0.14 - 0.40), la VPP 48.28 % (IC95% : 42.24 - 54.37), la VPN 93.48 % (IC 95% : 89.51 - 96.01) et la précision du test de 76.00% (IC 95% :70.76 - 80.72).

Valeur diagnostique de l'IPS PH ≤ 0.9 pour l'AOMI

En déterminant pour les sujets avec AOMI les VP, VN, FP et les FN de IPS PH ≤ 0.9 respectivement de (18, 232, 0, 50), la sensibilité était de 51.47 % (IC 95% : 39.03 - 63.78), la spécificité de 100% (IC95% : 98,49 - 100), le RV- était de 0.49 (IC 95% : 0.38 - 0.62), la VPP 100 %, la VPN 87.55 % (IC 95% : 84.62 - 89.98) et la précision du test de 89.00% (IC 95% :84.90 – 92.31).
Nous avons comparé la sensibilité de l'IPS PB et de l'IPS PH en utilisant le test de Mac Nemar, la sensibilité de l'IPS PB était significativement plus élevée que celle de l'IPS PH respectivement (54.41% vs 26.47%, p < 0.0001) attestant que l'IPS PB comparé à l'IPS PH est une meilleure alternative de dépistage de l'AOMI dans la population diabétique.

- **Analyse de la Courbe ROC**

L'objectif de la courbe ROC est de déterminer la valeur seuil optimale correspondant au meilleur compromis entre sensibilité et spécificité. L'analyse de la courbe ROC montre une utilité clinique de l'IPS pour le diagnostic de l'AOMI chez les patients diabétiques, l'aire sous la courbe pour IPS PB était de (0.765), il était plus élevé que pour l'IPS PH (0.734), la différence est non significative. La sensibilité et la spécificité la plus élevée ont été atteintes avec la valeur seuil de 0.91 pour l'IPS PB (Sb : 57.4%, Sp 91.4%) et 0.98 pour l'IPS PH (Sb : 55.9%, Sp 82.3%) (Figure 2). Ainsi, pour améliorer la fiabilité de l'IPS chez les diabétiques, il conviendrait d'utiliser soit l'IPS PB avec une valeur seuil de 0.91, soit l'IPS PH avec une valeur seuil de 0.98. Ces résultats confirment pour la première fois la proposition de Poitiers concernant l'utilisation optimale de l'IPS pour le dépistage de l'AOMI dans cette population [1].

- **Facteurs influençant sensibilité de l'IPS PB**

Nous avons comparé différents paramètres cliniques, biologiques et morphologiques entre les deux groupes de patients diabétiques avec AOMI, ceux qui ont été diagnostiqués par IPS PB (les vrais positifs), et ceux non diagnostiqués par IPS PB (les faux négatifs). L'analyse univariée a révélé une fréquence significativement plus élevée d'obésité dans le groupe des faux négatifs par rapport aux vrais positifs (69,23 % vs. 30,77 %, p = 0,05). En revanche, aucune différence significative n'a été observée concernant l'âge, le sexe, l'ancienneté du diabète, le tabagisme, l'hypertension artérielle ou la présence d'une neuropathie. De même, les paramètres biologiques (HbA1c, profil lipidique, insuffisance rénale chronique) étaient comparables entre les deux groupes. Il n'existait pas d'association entre les faux négatifs et la présence de calcifications artérielles. Toutefois, les patients présentant des lésions obstructives proximales, bi segmentaires ou bilatérales étaient significativement plus nombreux dans le groupe des vrais positifs que dans celui des faux négatifs respectivement (85.71% vs 14.29% p=0.0005), (84.62%, 15.33% p=0.015) (70.79% vs 29.03% p=0.012). Ces résultats montrent que l'IPS PB sous-estime l'AOMI lorsque les lésions sont distales, mono segmentaires et unilatérales.

Les variables cliniques et anatomiques significativement associées aux faux négatifs en analyse univariée ont été sélectionnées pour l'analyse multivariée, les résultats ont montré que la localisation distale isolée de l'AOMI était le seul facteur prédictif indépendant de résultats faussement négatifs de l'IPS PB, avec un odds ratio (OR) de 9,7 (IC 95 % : 1,02 – 91,31, p = 0,04) (Tableau 78).

Giovanni Sartore, Rosaria Caprino, Eugenio Ragazzi, Lorenza Bianchi, Annunziata Lapolla, Francesco Piarulli,

DISCUSSION

Les performances diagnostique de l'IPS dans la population générale ont été évaluer par de nombreuses études [14, 17, 18]. La spécificité de l'IPS est excellente, constante dans les différentes études de l'ordre (83 - 99 %), la sensibilité est par contre variable, elle reste globalement satisfaisante de l'ordre de (69 -79 %) [15,16]. L'IPS ≤ 0.9 apparaît particulièrement efficace pour identifier les lésions artérielles obstructrices de stade avancé capables de réduire la pression artérielle systolique à la cheville [14]. De ce fait, les lésions athéroscléreuses débutantes, modérées, ou sévères bien compensées par la circulation collatérale ne sont pas diagnostiquées par cette mesure [19].

L'IPS est le seul outil recommandé par les sociétés savantes (IDF, ESC, ESVS, SVS, IWGDF) pour le dépistage de l'AOMI chez les diabétiques présentant des artères compressibles. Toutefois, peu d'études ont évalué sa fiabilité diagnostique dans cette population, et encore moins chez les diabétiques asymptomatiques.

Williams 2005 a estimé la sensibilité de l'IPS PH à 53% chez les diabétiques avec neuropathie, Clairotte 2009 a étudié la valeur diagnostique de l'IPS en considérant la pression moyenne à la cheville chez 83 patients diabétiques d'âge moyen 63 ±11 ans, elle rapporte une sensibilité de 54%, une spécificité de 97%, un RV+ 17, et RV- 0.3, la sensibilité rapportée est très proche de nos résultats, elle reste la seule étude qui rapporte un RV+ aussi favorable de l'IPS [20]. Tehan 2016 a comparé l'IPS PH ainsi que d'autres examens artériels fonctionnels non invasifs à l'échographie doppler dans une population de 73 patients diabétiques concernés par le dépistage de l'AOMI. L'âge moyen de la population d'étude était de 72 ans et la fréquence de l'AOMI était de 49%. L'auteur rapporte une sensibilité, une spécificité, un RV+ et un RV- de (45%, 93%, 6.2, 0.6) ces résultats sont assez comparables aux précédents, on notera cependant que la population de l'étude est particulièrement âgée avec une fréquence élevée d'AOMI et de diabétiques de sexe masculin, ces caractéristiques limitent la généralisation des résultats obtenus à la population diabétique globale concernée par le dépistage de l'AOMI [24].

Les résultats de cette étude, portant sur une population diabétique majoritairement asymptomatique concernée par le dépistage de l'AOMI, mettent en évidence une sensibilité modeste de l'IPS PB estimée à 54.4% (IC 95% : 41.88 - 66.55%). En revanche, sa spécificité est élevée atteignant 93% (IC 95% : 89.56 - 96.34%), avec un rapport de vraisemblance (RV+) de 8.3, soulignant son intérêt en pratique clinique. Ces résultats indiquent qu'un test positif est environ huit fois plus probable chez les patients atteints que chez les non-malades, bien que le taux de faux négatifs reste relativement élevé. En présence d'un IPS PB ≤ 0.9, l'AOMI est hautement probable, des résultats faussement positifs sont très peu plausibles, cependant un IPS PB normal ne permet pas d'exclure formellement le diagnostic. L'IPS présente une sensibilité limitée dans la population diabétique asymptomatique [25], y compris en considérant la pression la plus basse à la cheville. Néanmoins l'IPS PB apparait significativement plus sensible que l'IPS PH dans cette population, ce qui suggère son intérêt pour le dépistage de l'AOMI en pratique clinique.

Dans l'étude Aubert [21] qui est la seule ayant évalué l'IPS avec prise en compte de la pression basse à la cheville chez 200 patients diabétiques à très haut risque cardiovasculaire et en utilisant l'échodoppler comme examen de référence. Elle rapporte une sensibilité, une spécificité un RV+ et un RV- respectivement de (42%, 80%, 2.1, 0.7), se traduisant par une faible sensibilité et un RV+ et RV- sans grand intérêt, la spécificité est cependant bonne. Ces résultats nous semblent fortement influencés par le recrutement de la population d'étude fait exclusivement de patients avec maladie artérielle avérée et avec une forte prévalence de calcifications artérielles. En effet l'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'influence des calcifications artérielles sur l'efficacité des tests de dépistage de l'AOMI chez les diabétiques, ce type de recrutement a réduit très probablement la précision du test.

Plusieurs facteurs semblent influencer la sensibilité de IPS dans la population diabétique, la neuropathie, la médiacalcose, les lésions mono segmentaires, les lésions unilatérales. Cependant ces résultats montrent que le facteur indépendant le plus déterminant du manque de sensibilité de l'IPS PB dans la population diabétique concernée par le dépistage de l'AOMI est la localisation distale isolée des lésions obstructives.

Nos résultats confirment ceux d'Arden [2] et Jeevanantham [22] qui incriminent en partie les calcifications artérielles dans le manque de fiabilité de l'IPS chez le diabétique, mais tiennent comme principal responsable la distribution distale de l'athérosclérose. En effet, en prenant en compte la pression systolique la plus élevée à la cheville pour le calcul de l'IPS, ils ont démontré que la différence de pression entre l'artère pédieuse et l'artère tibiale postérieure pouvait être substantielle en présence de lésions exclusivement distales. De ce fait, l'IPS peut être normal si en considère la pression la plus haute à la cheville alors que les deux autres artères jambières sont occluses. Cependant, nos résultats montrent que même en considérant la pression la plus basse à la cheville, l'IPS semble présenter une sensibilité modeste. Ceci semble lié dans notre série à la fréquence relativement élevée d'obstructions distales segmentaires souvent bien compensées qui n'induisent pas une chute conséquente de la pression systolique et de ce fait, restent non détectées par IPS PB. La distribution distale de l'AOMI est fortement liée à la présence de neuropathie périphérique ce qui explique le manque de fiabilité diagnostique de l'IPS en présence d'un diabète ancien compliqué, notamment chez les sujets non-fumeurs présentant une faible prévalence d'AOMI proximale.

Nos résultats sont en accord avec ceux K Hur 2018 qui a étudié les facteurs associés aux IPS faussement négatifs chez les sujets diabétiques avec AOMI. En analyse logistique multivariée après ajustement pour les facteurs de risque conventionnels, l'âge avancé (âge/ 10 ans, OR : 1.86; IC 95%, 1.18 a 2.93; p=0.008), le statut tabagique actif (OR : 2.62, IC 95% : 1.10 - 6.21; p=0.029), et la présence de claudications (OR : 7.35, IC 95% : 3.71 à 4.57; p<0.001) étaient significativement associés à l'AOMI en présence d'un IPS normal. Les lésions proximales, multisegmentaires et bilatérales étaient significativement moins fréquentes dans le groupe des faux négatifs [23].

CONCLUSION

L'évaluation des performances diagnostique de l'IPS dans la population diabétique met en évidence une sensibilité modeste de l'IPS PB de l'ordre de 54%. De plus le (RV+) inférieure à 10, atteste de façon globale du manque de fiabilité de l'IPS comme seule méthode de dépistage de l'AOMI chez les sujets diabétiques asymptomatiques.

Cette faible sensibilité réduite s'explique par plusieurs facteurs, notamment la neuropathie,et les calcifications artérielles. Toutefois le principal élément influençant la performance de l'IPS semble être la localisation distale isolée des lésions obstructives. Par ailleurs, nos résultats confirment que l'IPS PB

offre une meilleure sensibilité que l'IPS PH dans cette population, bien qu'il conserve des limites diagnostiques notables.

Ainsi, bien que l'IPS soit un test à haute spécificité et potentiellement pertinent en pratique clinique, son utilisation seule pour le dépistage de l'AOMI chez les diabétiques asymptomatiques s'avère insuffisante. Ces résultats mettent en évidence la nécessité d'une approche diagnostique complémentaire, intégrant d'autres examens vasculaires, afin d'améliorer la détection précoce de l'AOMI et d'optimiser la prise en charge des patients à risque.

RÉFÉRENCES

1.Poitier L, Abi Khalil C,Mohammedi K, Roussel R. Use and utility of ankle brachial index in patients with diabetes. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2011; 41(1):110-116.
2. Aerden D, Massaad D, von Kemp K, van Tussenbroek F, Debing E, Keymeulen B, et al. The ankle–brachial index and the diabetic foot: a troublesome marriage. Ann Vasc Surg 2011; 25:770–7.
3. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg 2007; 33(Suppl. 1): S1–75.
4. Fengze Nie, Jiaan He, Hui Cao, Xinhua Hu. Predictive value of abnormal ankle-brachial index in patients with diabetes: A meta-analysis, Diabetes Research and Clinical Practice,Volume 174, 2021,108723,ISSN 0168-8227 ,https ://doi.org /10.1016/ j.diabetes. 2021.108723.
5.Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R, Gu Q, Eberhardt MS, Wolz M, et al. Prevalence of lower-extremity disease in the US adult population >40 years of age with and without diabetes. Diabetes Care 2004; 27:1591e7.
6. Al-Delaimy WK, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes a review. Diabet Med 2010 Jan; 27(1):4e14.
7.Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999– 2000. Circulation 2004; 110:738–43.
8.Barochiner J, Aparicio LS, associated with Waisman GD. Challenges peripheral arterial disease in women. Vasc Health Risk Manag 2014; 10: 115.
9. Fowkes FG. Epidemiological research on peripheral vascular disease. J Clin Epidemiol 2001; 54:863-8.
10.Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N, Boulton AJM. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients. Diabetes Care 2001; 24:1433-7.
11.Van der Feen C, Neijens FS, Kanters SD, Mali WP, Stolk RP, Banga JD. Angiographic distribution of lower extremity atherosclerosis in patients with and without diabetes. Diabet Med. 2002; 19:366-370.
12. Beach KW, Bedford GR, Bergelin RO, Martin DC, Vandenberghe N, Zaccardi M, et al.Progression of lower-extremity arterial occlusive disease in type II diabete mellitus. Diabetes Care 1988 ; 11 :464-72. 4.
13.Williams DT, Harding KG, Price P. An evaluation of the efficacy of methods used in screening for lower-limb arterial disease in diabetes. Diabetes Care. 2005; 28(9):2206-2210.
14.Allen J, Oates CP, Henderson J, et al. Comparison of lower limb arterial assessments using color-Duplex ultrasound and ankle/brachial pressure index measurements. Angiology. 1996;47(3):225–232
15.Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index. Circulation 2012; 126:1-29.
16.Chuter, VH, Searle, A, Barwick, A, Golledge, J, Leigh, Oldmeadow, C, Peterson, B, Tehan, P.and Twigg, S.M. (2021), Estimating the diagnostic accuracy of the ankle-brachial pressure index for detecting peripheral arteriel disease in people with diabetes: Asystematic review and meta-analysis.Diabet Med, 38:e14379.https://doi.org/10.1111/dme.144379.
17. Lijmer JG, Hunink MG, van den Dungen JJ, Loonstra J, Smit AJ. ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. Ultrasound Med Biol. 1996;22:391–398.
18. Xiaoming Guo, Jue Li, Wenyue Pang, Mingzhong Zhao, Yingyi Luo, Yingxian Sun, Dayi Hu.Sensitivity and Specificity of Ankle-Brachial Index for Detecting Angiographic Stenosis of Peripheral Arteries. Circ J 2008; 72: 605–610.
19. Chung NS, Han SH, Lim SH, Hong YS, Won JH, Bae JI, et al. Factors affecting the validity of ankle- brachial index in the diagnosis of peripheral arterial obstructive disease.Angiology; 2009.
20.Clairotte C, Retout S, Potier L, et al. Automated ankle-brachial pressure index measurement by clinical staff for peripheral arterial disease diagnosis in non diabetic and diabetic patients. Diabetes Care 2009; 32(7): 1231–6.
21. Aubert C. E, Cluzel P. Kemel S, Michel. P L, Lajat-Kiss F, Dadon M, A. Hartemann. Bourron.O Influence of peripheral vascular calcification on efficiency of screening tests for peripheral arterial occlusive disease in diabetes—a cross-sectional study. Diabet. Med. 31, 192–199 (2014).
22. Jeevnantham.V, Chehab.B, Austria E, Shrivastava R, Wiley M, Tadros P, Dawn B, Vacek.J Comparison of Accuracy of Two Different Methods to Determine Ankle-Brachial index to Predict Peripheral Arterial Disease Severity Confirmed by Angiography. Am J Cardiol 2014;114:1105e1110.
23. Hur K Y, Jun J E, Choi Y J, Lee Y H, Kim D J,Park S W,Huh B Y, Lee E J, Jee S H, Huh K B, Cho S H. Color Doppler Ultrasonography Is a Useful Tool for Diagnosis of Peripheral Artery Disease in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Ankle-Brachial Index 0.91 to 1.40. Diabetes Metab J 2018; 42:63-73.
24. Tehan P E, Bray A, Chuter V H. Non-invasive vascular assessment in the foot with diabetes: sensitivity and specificity of the ankle brachial index, toe brachial index and continuous wave Doppler for detecting peripheral arterial disease. Journal of Diabetes and Its Complications 30 (2016) 155–160
25.The ankle-brachial index for assessing the prevalence of peripheral artery disease and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus. Nutrition. Metabolism and Cardiovascular Diseases, Volume33, Issue 3,2023, Pages 560-567, ISSN 0939-4753, https://doi.org/10.1016/j.numecd.2022.11.019.

Figure 1 : Courbe ROC de l'IPS PB pour le diagnostic de l'AOMI associée au diabète

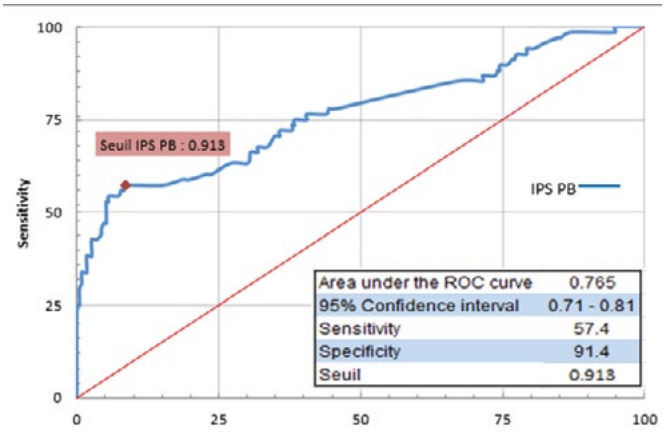


Figure 2 : Courbe ROC de l'IPS PB et de l'IPS PH pour le diagnostic de l'AOMI associée au diabète

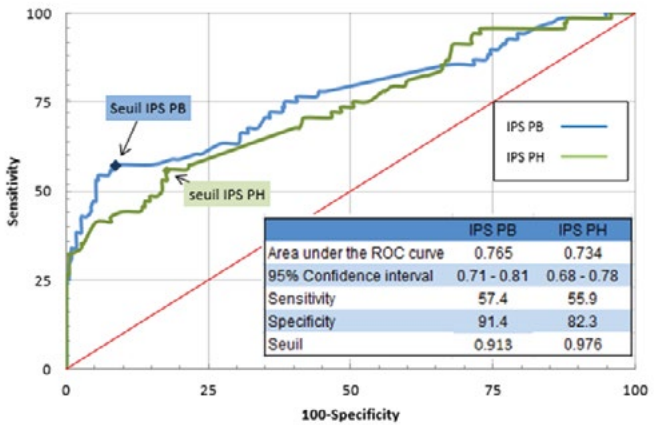


Tableau 1 : Tableau comparatif des estimations des performances diagnostiques de l'IPS chez les patients diabétiques.

Auteur	Caractéristiques pop.de l étude						IPS ≤0.9	Examen référence		Résultats					
							Méthode mesure	Seuil d'obstruction		Sb	Sp	RV+	RV-	VPP	VPN
	N°	Âgé	prév.mdie %	H	ND	PD									
Premalatha et al 2002	100	60 ±14	68		(x)	(x) (100)	PH	Echo 50%		71	89	7	0.3		
Williams et al 2005	x	63- 69	x		(x)	(72) (0)	PH	Echo 50%	(ND-) (ND+)	100 53	88 95	8 11	<0.1 0.5		
Clairotte et al 2009	83	63 ± 11	42		(71)	(48) (x)	PM	Echo 50%		54	97	17	0.3		
Aubert et Et al 2014	200		32	haut risque CVx			PB	Echo 70%		42	80	2.1	0.7	51	74
Tehan Et al 2016	73	72.5	49		(65)	(12) (x)	PH	Echo 50%		45	93	6.2	0.6	82	69
Vriens Et al 2018	60	66	33		(75)	(85) (100)	PH	Echo 50%		68	59	1.7	0.53		
Notre Etude	300	64 ± 8	23		(46)	(53) (3.6)	PB	Echo 50%		54.4	93	8.4	0.49	71	88

epidemiological, clinical, and biological characteristics of our two groups.

2. Comparison of NLR and PLR ratio and main factors of inflammation between patients and controls

When we compared inflammation markers and indices between the two groups, we noted that in our patients there was no significant difference between the ESR of the two groups, unlike CRP (15. 89 ± 34.31 vs 2.16 ± 1.69, p=0.0001), NLR (2.8 ±1.5 vs 2.1 ± 1, p=0.049) and PLR (193.68 ± 89.62 vs 124.05 ± 40.60, p< 0.001) where the difference was significant (Table 2).

There was also a significant correlation between CRP and NLR (r=0.351, p=0.002) and also with PLR (r=0.234, p=0.01), although this result was not found with ESR where the correlation was not significant.

A significant correlation was observed between NLR and total leukocyte count (p<0.0001).

The ROC curve analysis showed greater precision for the PLR ratio with a cut-off of 144.32, sensitivity of 67%, and specificity of 76% (AUC: 0.74) than for the NLR index with a cut-off of 2.37, sensitivity of 62%, and specificity 75% (AUC: 0.65) (Figure 1).

3. Comparison of NLR, PLR, and other blood factors between active and remission CD

We also wanted to look for factors that could discriminate between patients in relapse and patients in remission. Our analysis revealed that ESR, CRP, hemoglobin, and neutrophil levels were significantly elevated in patients experiencing a relapse. Although NLR (3.06 ±1.48 vs 2.52 ±1.46) and PLR (209.53 ±103.09 vs 172.55 ±63.79) were also elevated, the differences did not reach statistical significance (Table 3)

DISCUSSION

Crohn's disease is a chronic inflammatory disease of multifactorial origin. Its diagnosis is based on well-established clinical, endoscopic, and morphological elements. The contribution of biology in this pathology is not very contributory, as is the case for ESR and CRP, which increase during active CD, but lack specificity and sensitivity when it comes to chronic inflammation [2]. Other factors appear to be more specific, such as fecal calprotectin, but this is still relatively expensive for routine use. This study aimed to use indices such as NLR and PLR to help with diagnosis, assessment of the relapse, and follow-up, as these two indices are inexpensive, reproducible, and accessible to all patients.

Although the role of neutrophils in CD is unclear, they are one of the essential mediators of innate immunity, and it appears that lymphocyte function is severely impaired in CD [3]. In practical terms, the NLR has been used in several studies, including gastric and colonic cancer, acute coronary syndrome, and acute pancreatitis [4-7].

Our findings reinforce the potential utility of hematological indices in CD diagnosis; however, their clinical application in monitoring disease activity remains debated, in our study, both the NLR and PLR indices were significantly higher in patients with CD compared with controls. These results confirm those of several studies reported in the literature, firstly, concerning the NLR index in the meta-analysis by Langley B.O [8] where: Ahmad et al (p < 0.05) [9], Chen et al (p =0.034) [10] and Feng et al (p<0.01) [11] had the same findings, which confirms our suggestion that these ratios may be discriminative in the diagnosis of CD. We then determined a cut-off by ROC curve analysis, which was 2.37, sensitivity 62%, specificity 75%, very comparable to that of Chen et al, which was 2.85 (69.2% sensitivity, 76.2% specificity) [10], Feng et al. 2.72 (68.3% sensitivity, 75.9% specificity) [11] and Gao et al. 2.13 (82.7% sensitivity, 76.9% specificity, 80.9%) [12].

Secondly, concerning the PLR index, the study by Carrillo-Palau, M [13] recently published in 2023 carried out on patients with IBD, found a significant difference between cases (n=197) and controls (n= 208) and a p<0.001.

The correlation between NLR and CRP in our series between subjects and controls was highly significant, as was also found in the study by the same authors, namely Feng et al. CRP (rs = 0.39, p < 0.01) and Gao et al. (rs = 0.327, p < 0.001).

Secondly, we wanted to see whether these two indices discriminated between patients with relapsing CD and patients in remission, and we found that the NLR and PLR indices were significantly higher in patients with relapsing CD, but not significantly so. The results in the literature are discordant on this subject and depend on the scores used to assess the clinical relapse. In studies using the same assessment score as our series (Harvey Bradshaw score), such as Acarturk et al [14], Xu et al [15], and Gold et al [16], the link was significant, whereas, in other studies using other activity scores such as the Cronh disease activity index (CDAI), no significant link was found between the NLR and disease flare-up in Gao et al. nor between the PLR of IBD carriers and a clinical flare-up in the paper by Carrillo-Palau, M

CONCLUSION

The contribution of the NLR and PLR indices in Crohn's disease is useful given their accessibility, low cost, and reproducibility, but they can be classed as complementary markers, although not sufficient on their own to make a diagnosis . In our study, they discriminate between cases and controls and correlate well with CRP. On the other hand, they lose their significance in the follow-up and evaluation of the relapse, which makes their use in this case unnecessary. We suggest using these indices only in the initial diagnosis, subject to other, larger studies.

Limitations: A larger sample would be required to obtain more detailed and perhaps more significant results in terms of the link between the two indices and clinical relapse.

Although they were minimal, a study of the subgroup of patients on immunosuppressants would have been useful.

Analysis of the contribution of other indices to endoscopic relapse

Contributors: The author is a single in drafting the manuscript and write-up of the final version

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Funding: none

This article has been made according to the STROBE Statement of case-control studies

RÉFÉRENCES

1. Alatab S, Sepanlou SG, Ikuta K, Vahedi H, Bisignano C, Safiri S, et al. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;5:17–30.
2. Khan K, Schwarzenberg SJ, Sharp H, Greenwood D, Weisdorf-Schindele S. Role of serology and routine laboratory tests in childhood inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2002;8:325–9.
3. Selby WS, Janossy G, Bofill M, Jewell DP. Intestinal lymphocyte subpopulations in inflammatory bowel disease: an analysis by immunohistological and cell isolation techniques. Gut. 1984;25:32–40.
4. Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, Ishiwata R, Nagai Y, Fukushima M. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. Oncology. 2007;73:215–20.
5. Kishi Y, Kopetz S, Chun YS, Palavecino M, Abdalla EK, Vauthey JN. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with colorectal liver metastases treated with systemic chemotherapy. Ann Surg Oncol. 2009;16:614–22.
6. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil-to-lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. Am J Cardiol. 2008;102:653–7.
7. Azab B, Jaglall N, Atallah JP, Lamet A, RajaSurya V, Farah B, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcomes of acute pancreatitis. Pancreatology. 2011;11:445–52.
8. Langley BO, Guedry SE, Goldenberg JZ, Hanes DA, Beardsley JA, Ryan JJ. Inflammatory Bowel Disease and Neutrophil–Lymphocyte Ratio: A Systematic Scoping Review. J Clin Med. 2021;10:4219. doi:10.3390/jcm10184219.
9. Ahmad SM. Adenosine deaminase activity and peripheral immune cell ratios in a sample of inflammatory bowel disease patients. Mustansiriya Med J. 2018;14:4.
10. Chen G, Xiong D, Jiang Z, Zhang C, Hu Q. Diagnostic value of platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in Crohn's disease. Baishideng Publishing Group Inc. 2018;93–8.
11. Feng J-R, Qiu X, Wang F, Chen P-F, Gao Q, Peng Y-N, et al. Diagnostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in Crohn's disease. Gastroenterol Res Pract. 2017;2017:1–5.
12. Gao S-Q, Huang L-D, Dai R-J, Chen N-D, Hu W-J, Shan Y-F. Neutrophil-lymphocyte ratio: A controversial marker in predicting Crohn's disease severity. Int J Clin Exp Pathol. 2015;8:14779–85.
13. Carrillo-Palau M, Vera-Santana B, Morant-Domínguez A, Hernández-Camba A, Ramos L, Alonso-Abreu I, et al. Hematological composite scores in patients with inflammatory bowel disease. J Clin Med. 2023;12:7248. doi:10.3390/jcm12237248.
14. Acarturk G, Acay A, Demir K, Ulu MS, Ahsen A, Yuksel S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in inflammatory bowel disease—As a new predictor of disease severity. Bratisl Lek Listy. 2015;116:213–7.
15. Xu M, Cen M, Chen X, Chen H, Liu X, Cao Q. Correlation between serological biomarkers and disease activity in patients with inflammatory bowel disease. Biomed Res Int. 2019;2019:1–7.
16. Gold SL, Gordon BL, Schneider Y, Dixon RE, Scherl EJ, Steinlauf AF. Su1922 neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR): Novel predictors of disease activity in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2020;158:S703.

المجلة الجزائرية للطب الداخلي
REVUE ALGERIENNE DE MEDECINE INTERNE

Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio as biomarkers in Crohn's disease

M. Fissah, N. Aouam, R. Guernina, H. Raib, A. Rechach, M. Charifi, F. Menzou, A. Chibane, A. Chibane.

Faculty of medicine, University of Blida 1, Algeria

ABSTRACT

Purpose The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) have been identified as potential inflammatory markers in Crohn's disease (CD). This study aimed to evaluate the diagnostic value and prognostic significance of these two indices in identifying and assessing relapses in CD.

Methods This was a prospective study involving 56 controls and 56 patients with CD, 32 of whom were in relapse. The data collected included clinical characteristics, a blood count, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C reactive protein (CRP) in all patients, and an assessment of the relapse in the cases. Statistical analysis of the relationship of NLR and PLR with other markers of inflammation and relapse was performed.

Results The mean age was 37.8 years [16-59] with a sex ratio of 1.55. There was a significant difference in NLR (p=0.049) and PLR (p<0.001) between the two groups. There was a significant correlation between CRP and NLR (p=0.002) and also with PLR (r=0.234, p=0.01), The correlation between NLR and total white blood cell count was significant p<0.0001. In the ROC curve analysis, the PLR cut-off =144.32 (sensitivity 67%, specificity 76%) for the NLR cut-off =2.37 (sensitivity 62%, specificity 75%). On the other hand, the NLR and PLR were significantly higher in patients in relapse, but without any significant difference.

Conclusion NLR and PLR are good discriminatory markers between cases and controls; they are elevated in relapse patients but not significantly.

Keywords Crohn's disease, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, Biomarkers

INTRODUCTION

Crohn's disease (CD) has been the subject of several major studies and is attracting growing interest in the field of research because of its increasing frequency [1] and because of its complexity and complications. Being a progressive disease with a natural history, it can lead to very disabling complications with a high morbidity and mortality rate. This body of evidence underlines the importance of early diagnosis. Of all the diagnostic criteria: clinical, endoscopic, and morphological, biology seems to be lagging considerably because to date there is no discriminatory work-up for the diagnosis of Crohn's disease. Current biological markers, such as CRP and ESR, have limited specificity in detecting intestinal inflammation specially for the small intestine. Fecal calprotectin is a more accurate biomarker; however, its routine use remains restricted due to high costs and limited accessibility. This leads us to study other indices which would be more accessible to the clinician and the patient and which could serve as useful markers of systemic inflammation. A high NLR is associated with active disease, severe flares, and potential complications like fistulas or strictures. Similarly, an elevated PLR correlates with increased disease severity, a higher risk of thrombosis, and potential need for surgery. Both markers are easily obtainable from a routine blood test and can complement CRP and fecal calprotectin for disease monitoring. While not specific to CD, they provide a cost-effective tool for assessing inflammation and treatment response. In this context, the aim was to study the value of neutrophil-to-lymphocyte ratios and platelet-to-lymphocyte ratios between patients with Crohn's disease and control subjects, and the discriminatory impact of these indices on disease activity.

MATERIAL AND METHOD

Study population and design

A prospective observational bicentric case-control study carried out at the Douera and Blida University Hospital during all year long 2023. The study focused on 56 patients with CD diagnosed on the basis of clinical, biological, endoscopic, histological, and imaging data. The control group consisted of 56 patients in apparent good health. The Vienna classification was used to classify cases according to phenotype and location.

The inclusion criteria were any patient, of either sex, with CD aged 16 or over; the non-inclusion criteria were any patient aged under 16, pregnant women, and patients with other inflammatory diseases or pathologies that influence the biological work-up.

Collection of demographic, clinical, and paraclinical data

The following data were collected after careful questioning, a clinical examination, and a biological check-up: age, sex, BMI, tobacco intoxication, hemoglobin, neutrophil, lymphocyte, platelet, ESR, and CRP levels. Blood samples were taken in tubes containing different anticoagulants depending on the parameter being analyzed: EDTA for the CBC and heparin for the biochemical tests (CRP).

CD relapse was assessed by the Harvey Bradshaw score, a score of less than five points is generally considered to represent clinical remission, and the duration of the disease was calculated per year.

STATISTICAL ANALYSIS

The statistical analysis of the results of our study was carried out using IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 26.0.

The formula used to calculate the statistical power in your study is derived from the power formula for a two-sample independent t-test. The number of subjects was more than sufficient, with power for both markers greater than 96.3%

The distribution normality of all quantitative parameters was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. Categorical variables were compared using the chi-square test. For continuous variables, Student's T-test was applied to normally distributed data, while non-parametric data were analyzed using the Mann-Whitney U test.

The Pearson test was used to study the correlation between the biological parameters.

The NLR and PLR indices were tested using the ROC curve (receiver operating characteristic) to define the cut-off points. The air under the curve (AUC) was calculated. The Youden index was used to define cut-off values for each of these three markers, with an estimate of sensitivity (Se), specificity (Sp), and sensitivity (Se).

A two-tailed significance threshold of 5% was applied, with p-values <0.05 deemed statistically significant.

RESULTS

1. Demographic, biological, and descriptive data of patients

112 patients, 56 with Crohn's disease and 56 without (controls) participated in the whole study. The cases were divided into two categories according to disease activity: patients in relapse (32 cases) and those in remission (24 cases). In both categories of our population, the sex ratio was 1.55 (M/F).

The mean age of the population was 37.8 years [16-59], 35.9 ± 12 years for cases, and 37.8 ± 13.7 years for controls. 85.8% of patients were under 50 years of age.

The mean BMI in the cases was significantly lower (23.22 ± 4.26 vs 24.8 ± 3.7 Kg /m2, p<0.04). 17.9% of cases were thin compared with only 3.6% of controls. 21.4% of the cases were smokers but there was no significant difference with the controls.

Biologically, there was a significant difference in hemoglobin, lymphocyte, and platelet levels, but not in neutrophil levels.

The mean duration of Crohn's disease was 5.0±4.4 years, with a predominance of the structuring form (46.4%). The location of the disease was as follows: ileal 37.5%, colonic 26.8%, ileocolic 35.7%. Table 1 summarises the

epidemiological, clinical, and biological characteristics of our two groups.

2. Comparison of NLR and PLR ratio and main factors of inflammation between patients and controls

When we compared inflammation markers and indices between the two groups, we noted that in our patients there was no significant difference between the ESR of the two groups, unlike CRP (15. 89 ± 34.31 vs 2.16 ± 1.69, p=0.0001), NLR (2.8 ±1.5 vs 2.1 ± 1, p=0.049) and PLR (193.68 ± 89.62 vs 124.05 ± 40.60, p< 0.001) where the difference was significant (Table 2).

There was also a significant correlation between CRP and NLR (r=0.351, p=0.002) and also with PLR (r=0.234, p=0.01), although this result was not found with ESR where the correlation was not significant.

A significant correlation was observed between NLR and total leukocyte count (p<0.0001).

The ROC curve analysis showed greater precision for the PLR ratio with a cut-off of 144.32, sensitivity of 67%, and specificity of 76% (AUC: 0.74) than for the NLR index with a cut-off of 2.37, sensitivity of 62%, and specificity 75% (AUC: 0.65) (Figure 1).

3. Comparison of NLR, PLR, and other blood factors between active and remission CD

We also wanted to look for factors that could discriminate between patients in relapse and patients in remission. Our analysis revealed that ESR, CRP, hemoglobin, and neutrophil levels were significantly elevated in patients experiencing a relapse. Although NLR (3.06 ±1.48 vs 2.52 ±1.46) and PLR (209.53 ±103.09 vs 172.55 ±63.79) were also elevated, the differences did not reach statistical significance (Table 3)

DISCUSSION

Crohn's disease is a chronic inflammatory disease of multifactorial origin. Its diagnosis is based on well-established clinical, endoscopic, and morphological elements. The contribution of biology in this pathology is not very contributory, as is the case for ESR and CRP, which increase during active CD, but lack specificity and sensitivity when it comes to chronic inflammation [2]. Other factors appear to be more specific, such as fecal calprotectin, but this is still relatively expensive for routine use. This study aimed to use indices such as NLR and PLR to help with diagnosis, assessment of the relapse, and follow-up, as these two indices are inexpensive, reproducible, and accessible to all patients.

Although the role of neutrophils in CD is unclear, they are one of the essential mediators of innate immunity, and it appears that lymphocyte function is severely impaired in CD [3]. In practical terms, the NLR has been used in several studies, including gastric and colonic cancer, acute coronary syndrome, and acute pancreatitis [4-7].

Our findings reinforce the potential utility of hematological indices in CD diagnosis; however, their clinical application in monitoring disease activity remains debated, in our study, both the NLR and PLR indices were significantly higher in patients with CD compared with controls. These results confirm those of several studies reported in the literature, firstly, concerning the NLR index in the meta-analysis by Langley B.O [8] where: Ahmad et al (p < 0.05) [9], Chen et al (p =0.034) [10] and Feng et al (p<0.01) [11] had the same findings, which confirms our suggestion that these ratios may be discriminative in the diagnosis of CD. We then determined a cut-off by ROC curve analysis, which was 2.37, sensitivity 62%, specificity 75%, very comparable to that of Chen et al, which was 2.85 (69.2% sensitivity, 76.2% specificity) [10], Feng et al. 2.72 (68.3% sensitivity, 75.9% specificity) [11] and Gao et al. 2.13 (82.7% sensitivity, 76.9% specificity, 80.9%) [12].

Secondly, concerning the PLR index, the study by Carrillo-Palau, M [13] recently published in 2023 carried out on patients with IBD, found a significant difference between cases (n=197) and controls (n= 208) and a p<0.001.

The correlation between NLR and CRP in our series between subjects and controls was highly significant, as was also found in the study by the same authors, namely Feng et al. CRP (rs = 0.39, p < 0.01) and Gao et al. (rs = 0.327, p < 0.001).

Secondly, we wanted to see whether these two indices discriminated between patients with relapsing CD and patients in remission, and we found that the NLR and PLR indices were significantly higher in patients with relapsing CD, but not significantly so. The results in the literature are discordant on this subject and depend on the scores used to assess the clinical relapse. In studies using the same assessment score as our series (Harvey Bradshaw score), such as Acarturk et al [14], Xu et al [15], and Gold et al [16], the link was significant, whereas, in other studies using other activity scores such as the Cronh disease activity index (CDAI), no significant link was found between the NLR and disease flare-up in Gao et al. nor between the PLR of IBD carriers and a clinical flare-up in the paper by Carrillo-Palau, M

CONCLUSION

The contribution of the NLR and PLR indices in Crohn's disease is useful given their accessibility, low cost, and reproducibility, but they can be classed as complementary markers, although not sufficient on their own to make a diagnosis . In our study, they discriminate between cases and controls and correlate well with CRP. On the other hand, they lose their significance in the follow-up and evaluation of the relapse, which makes their use in this case unnecessary. We suggest using these indices only in the initial diagnosis, subject to other, larger studies.

Limitations: A larger sample would be required to obtain more detailed and perhaps more significant results in terms of the link between the two indices and clinical relapse.

Although they were minimal, a study of the subgroup of patients on immunosuppressants would have been useful.

Analysis of the contribution of other indices to endoscopic relapse

Contributors: The author is a single in drafting the manuscript and write-up of the final version

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Funding: none

This article has been made according to the STROBE Statement of case-control studies

RÉFÉRENCES

1. Alatab S, Sepanlou SG, Ikuta K, Vahedi H, Bisignano C, Safiri S, et al. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;5:17–30.
2. Khan K, Schwarzenberg SJ, Sharp H, Greenwood D, Weisdorf-Schindele S. Role of serology and routine laboratory tests in childhood inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2002;8:325–9.
3. Selby WS, Janossy G, Bofill M, Jewell DP. Intestinal lymphocyte subpopulations in inflammatory bowel disease: an analysis by immunohistological and cell isolation techniques. Gut. 1984;25:32–40.
4. Yamanaka T, Matsumoto S, Teramukai S, Ishiwata R, Nagai Y, Fukushima M. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. Oncology. 2007;73:215–20.
5. Kishi Y, Kopetz S, Chun YS, Palavecino M, Abdalla EK, Vauthey JN. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with colorectal liver metastases treated with systemic chemotherapy. Ann Surg Oncol. 2009;16:614–22.
6. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil-to-lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. Am J Cardiol. 2008;102:653–7.
7. Azab B, Jaglall N, Atallah JP, Lamet A, RajaSurya V, Farah B, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcomes of acute pancreatitis. Pancreatology. 2011;11:445–52.
8. Langley BO, Guedry SE, Goldenberg JZ, Hanes DA, Beardsley JA, Ryan JJ. Inflammatory Bowel Disease and Neutrophil–Lymphocyte Ratio: A Systematic Scoping Review. J Clin Med. 2021;10:4219. doi:10.3390/jcm10184219.
9. Ahmad SM. Adenosine deaminase activity and peripheral immune cell ratios in a sample of inflammatory bowel disease patients. Mustansiriya Med J. 2018;14:4.
10. Chen G, Xiong D, Jiang Z, Zhang C, Hu Q. Diagnostic value of platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio in Crohn's disease. Baishideng Publishing Group Inc. 2018;93–8.
11. Feng J-R, Qiu X, Wang F, Chen P-F, Gao Q, Peng Y-N, et al. Diagnostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in Crohn's disease. Gastroenterol Res Pract. 2017;2017:1–5.
12. Gao S-Q, Huang L-D, Dai R-J, Chen N-D, Hu W-J, Shan Y-F. Neutrophil-lymphocyte ratio: A controversial marker in predicting Crohn's disease severity. Int J Clin Exp Pathol. 2015;8:14779–85.
13. Carrillo-Palau M, Vera-Santana B, Morant-Domínguez A, Hernández-Camba A, Ramos L, Alonso-Abreu I, et al. Hematological composite scores in patients with inflammatory bowel disease. J Clin Med. 2023;12:7248. doi:10.3390/jcm12237248.
14. Acarturk G, Acay A, Demir K, Ulu MS, Ahsen A, Yuksel S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in inflammatory bowel disease—As a new predictor of disease severity. Bratisl Lek Listy. 2015;116:213–7.
15. Xu M, Cen M, Chen X, Chen H, Liu X, Cao Q. Correlation between serological biomarkers and disease activity in patients with inflammatory bowel disease. Biomed Res Int. 2019;2019:1–7.
16. Gold SL, Gordon BL, Schneider Y, Dixon RE, Scherl EJ, Steinlauf AF. Su1922 neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR): Novel predictors of disease activity in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology. 2020;158:S703.

Figure 1 : ROC curve analysis for NLR and PLR between cases ans controls

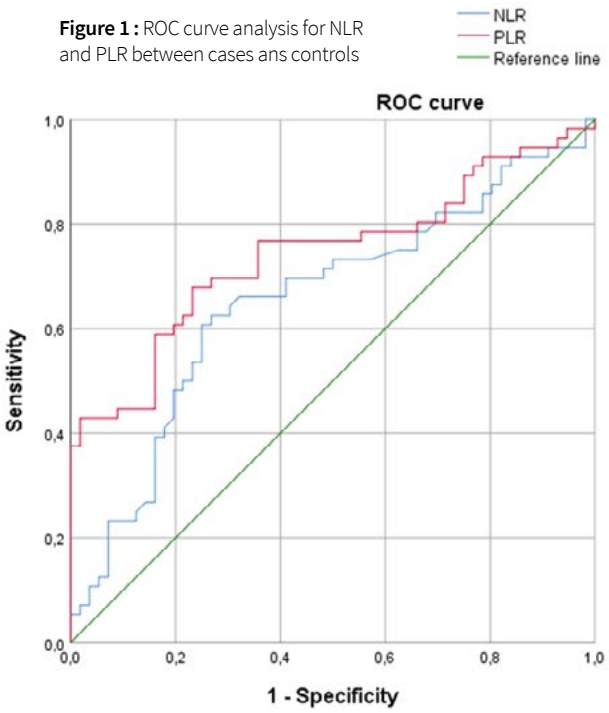


Tableau 1 : Caracteristics of patients and controls

	Crohn disease (n=56)	Control groupe (n=56)	*p*
Age (Years)	35.9 ± 12	37.8 ± 13.7	NS
Male (%)	60,7%	60,7%	NS
Body mass index (Kg	23,2 ± 4,3	24.8 ± 3.7	<0,04
Smoking (%)	21,4	17,9	NS
Hemoglobin (g/dl)	12,6 ± 2	13,7 ± 1,5	0,002
Neutrophiles (10^3 / u	4.8 ± 2	4.3 ±1.7	0.12
Lymphocyte (10^3 / u	2,0 ± 1.1	2.2 ± 0.6	0.005
Platelets (10^3 / uL)	313,1 ±86,8	254,1 ±55,9	0,0001
CRP (Mg/l)	15.89±34.31	2.16 ±1.69	0,0001
ESR (mm/h)	20,21±22,83	10,57±7,44	0,43
CD Activity (%)	32 (57,1%)	-	-
CD Duration (Years)	5,0 ± 4,4	-	-
CD Location (%)		-	-
A1 (Ileal)	21(37,5%)	-	-
A2 (Colonic)	15(26,8%)	-	-
A3 (Ileocolonic)	20(35,7%)	-	-
A4 (Upper intestinal	(0%)	-	-
CD Behavior (%)		-	-
B1 (Inflammatory)	14 (25%)	-	-
B2 (Structuring)	26(46,4%)	-	-
B3 (Penetrating)	16(28,6%)	-	-

CD : Crohn disease ; NS: non-significant

Tableau 2 : Comparaison of NLR and PLR ration with main factors of inflammation between patients and controls

	Crohn disease (n=56)	Control group (n=56)	*p*
NLR	2,8 ± 1,5	2,1 ± 1,0	0,049
PLR	193,7± 89,6	124,1± 40,6	< 0,001
ESR	20.2± 22.8	10.6± 7,4	0.43
CRP	15.9 ± 34.3	2.2 ± 1.7	0.0001

NLR: neutrophil-lymphocyte ratio; PLR : platelets-lymphocyte ratio ; CRP: C-reactive protein; ESR: erythrocyte sedimentation rate

Tableau 3 : Comparaison of NLR, PLR and others bloods factors between active and remission CD

	CD Active (n=32)	CD Remission (n=24)	*p*
Hemoglobin (g/dl)	11.9± 1.9	13.5 ±1.8	0.003
Neutrophile (10^3 / uL)	5.2 ± 1.9	4.3 ± 2.0	0.023
Lymphocyte (10^3 / uL)	2.1± 1.3	1.9± 0.6	0.7
Platelets (10^3 / uL)	328.3 ±91.8	293.0± 77.0	0.134
NLR	3,1 ±1,5	2,5 ±1,5	0,101
PLR	209,5 ±103,1	172,6 ±63,8	0,188
ESR	28.4 ±25.9	9.3± 11.2	0.001
CRP	25.1 ±43.7	4,0± 4.2	0.0001

CD: Crohn's disease; NLR: neutrophil-lymphocyte ratio; PLR : platelets-lymphocyte ratio ;CRP: C-reactive protein; ESR: erythrocyte sedimentation rate; NS: non-significant

Angio Behcet : une cohorte mono centrique de 42 cas

Vascular Behçet's syndrome: A single-center cohort of 42 patients

M. Tebbani1, D. Ouail1, F. Bouali2, D. Si Ahmed2, O. Terra1, L. Benzaid1, K. Chibani1, H. Tighlit1, A. Chakroun1, A. Taleb 1

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

RÉSUMÉ

Introduction : La maladie de Behçet (MB) est une vascularite systémique touchant à la fois les vaisseaux artériels et veineux de tout calibre. L'atteinte vasculaire est fréquente et potentiellement grave engageant le pronostic vital. Elle mérite une attention particulière et justifie un diagnostic et une prise en charge rapide.

L'objectif de notre étude est de décrire le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique de l'angio-behçet dans la wilaya Bejaïa.

Matériels et méthode : Il s'agit d'une étude transversale descriptive à recrutement prospectif effectué durant la période allant de Juin 2021 au Juin 2024. Elle inclut les patients présentant un angio-behçet, hospitalisés au service de médecine interne du CHU de Bejaïa et/ou suivis en consultation.

Résultats : Nous avons colligé durant les 3 ans, 42 angio-behçet parmi les 123 patients atteints de la MB, (soit 34,1%). Le sexe ratio (H/F) est de 3,2. L'âge moyen est de 42,90 ± 9,39 ans. L'atteinte vasculaire est inaugurale chez 32 patients (76,2%). Le délai moyen entre l'apparition de l'atteinte vasculaire et le diagnostic de la MB est de 07,51 ans en moyenne. L'atteinte veineuse est dominante, présente chez 33 patients, représentée essentiellement par la thrombose veineuse profonde des membres inférieurs chez 24 patients (57,1% des formes vasculaires), l'atteinte artérielle isolée sans atteinte veineuse chez 3 patients et 6 patients avaient une atteinte mixte artérielle et veineuse. Parmi ces 42 patients, 5 avaient une thrombose intra cardiaque et 2 avaient une atteinte coronaire. Les manifestations artérielles sont multiples, nous avons noté un cas de thrombose artérielle périphérique, un cas d'aortite et 7 cas d'anévrismes artériels. Tous les patients avaient reçu un traitement médical (corticothérapie, anti coagulant et immunosuppresseurs). Nous avons eu recours à un traitement chirurgical chez 06 patients ayant présenté des anévrismes artériels

Conclusion : L'atteinte vasculaire au cours de la MB est fréquente avec expression clinique variable. Elle est dominée par l'atteinte veineuse, l'atteinte artérielle est moins fréquente et plus sévère.

Mots clés : maladie de Behçet, atteinte veineuse, thrombose veineuse, embolie pulmonaire, atteinte artérielle, anévrysme, aortite

ABSTRACT

Introduction : Behçet's disease (BD) is a systemic vasculitis affecting both arterial and venous vessels of all sizes. Vascular damage is common and potentially serious and life-threatening. It deserves special attention and warrants rapid diagnosis and treatment.

The objective of our study is to describe the epidemiological, clinical and therapeutic profile of angio-behçet in the wilaya of Bejaïa.

Materials and method : This is a descriptive cross-sectional study with prospective recruitment carried out during the period from June 2021 to June 2024. It includes patients with angio-behçet, hospitalized in the internal medicine department of Bejaïa University Hospital and/or followed in consultation.

Results : During the 3 years, we collected 42 angiobehçet among the 123 patients suffering from BD (34.1%). The sex ratio (M/F) is 3.2. The average age is 42.90 ± 9.39 years. Vascular involvement was initial in 32 patients (76.2%). The average time between the appearance of vascular damage and the diagnosis of BD was on average 07.51 years. Venous involvement was dominant, present in 33 patients, mainly represented by deep venous thrombosis of the lower limbs in 24 patients (57.1% of vascular forms), isolated arterial involvement without venous involvement in 3 patients and 6 patients had mixed arterial and venous damage. Among these 42 patients, 5 had intracardiac thrombosis and 2 had coronary artery disease. The arterial manifestations were multiple, we noted one case of peripheral arterial thrombosis, one case of aortitis and 7 cases of arterial aneurysms. All patients had received medical treatment (corticosteroid therapy, anticoagulants and immunosuppressants). We resorted to surgical treatment in 06 patients who presented arterial aneurysms.

Conclusion : Vascular involvement in BD is common with variable clinical expression. It is dominated by venous involvement, arterial involvement is less frequent and more severe.

Keywords : Behçet's disease, venous involvement, venous thrombosis, pulmonary embolism, arterial involvement, aneurysm, aortitis

INTRODUCTION

La maladie de Behçet (MB) est une vascularite systémique[1] dysimmunitaire[2] auto inflammatoire[3 4] multi systémique[5] chronique6 touchant à la fois les vaisseaux artériels et veineux de tout calibre avec une prédominance pour l'atteinte veineuse[7 8].

L'atteinte Vasculaire est fréquente au cours de la maladie de Behçet[9], elle touche de 5 à 40% des patients selon les séries et les origines géographiques[10]. Elle survient souvent chez les sujets jeunes, souvent de sexe masculin, sans facteur de risque vasculaire associé[10]. Les patients atteints de la MB sont à risque de développer de multiples complications vasculaires[9]. L'atteinte vasculaire peut dominer le tableau clinique et dans ce cas précis le terme de « Vasculo-Behçet ou Angio-Behçet » est utilisé pour définir la forme clinique[9].

Ses manifestations vasculaires sont potentiellement graves engageant le pronostic vital[11], justifiant une meilleure connaissance, un dépistage et une prise en charge thérapeutique rapide[10].

L'objectif de notre étude est de décrire les aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de l'atteinte vasculaire de la maladie de Behcet dans la wilaya de Bejaïa.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

C'est une étude prospective descriptive transversale colligeant tous les patients atteints de la MB et présentant une atteinte vasculaire, hospitalisés au service de médecine interne du CHU de Bejaïa et/ou suivis en consultation durant la période allant de Juin 2021 au Juin 2024. Tous les patients inclus dans notre étude répondaient aux critères de l'ICBD (International Criteria of Behçet's Disease).

Tous les patient ont bénéficié d'un examen clinique complet détaillé, un Parthergy test, un bilan biologique, une radiographie pulmonaire et d'autres examens morphologiques selon le contexte clinique. Les données épidémiologiques, anamnestiques, cliniques et thérapeutiques étaient recueillies sur un questionnaire. L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel IBM SPSS statistics [20].

RÉSULTATS

Nous avons colligé durant les 3 ans, 42 patients atteints d'angio behçet parmi les 123 patients atteints de la MB (soit 34,1%). Le sexe ratio (H/F) est de

3,2 avec une proéminence masculine nette : 32 hommes (soit76,2%) sont colligés versus 10 femmes (soit23,8%). L'âge moyen est de 42,90 ± 9,39 ans avec des extrêmes allant de 22 à 70 ans. L'atteinte était inaugurale chez 32 patients (soit 76,2%). Le délai moyen entre l'apparition de l'atteinte vasculaire et le diagnostic de la MB était en moyenne de 07,51 ans. L'atteinte veineuse était dominante, présente chez 33 patients, l'atteinte artérielle chez 3 patients et 6 patients avaient une atteinte mixte artérielle et veineuse. Parmi ces 42 patients, 5 avaient une thrombose intra cardiaque et 2 avaient une atteinte coronaire. A noter que plusieurs localisations ont été observées chez un même patient.
L'atteinte veineuse était dominée par la thrombose veineuse profonde des membres inférieurs observée chez 24 patients (soit 57,1% des formes vasculaires) et les veines superficielles des membres inférieurs chez 7 patients (soit 16,7%). L'embolie pulmonaire est retrouvée chez 10 patients (23,8%) parmi lesquels 4 patients avaient une thrombose veineuse profondes des membres inférieurs associée. Elle était révélatrice de la maladie chez 05 patients, le tableau clinique était variable sans signes de gravité chez les 10 patients.

Les thromboses du siège atypique sont représentées par : la thrombose veineuse cérébrale chez 7 patients, la thrombose de la veine cave inférieure chez 4 patients, la thrombose de la veine cave supérieure chez 2 patients, des veines des membres supérieurs chez deux, la thrombose des veines sus hépatique, de la veine sous Clavière et de la veine rénale chez 1 patient chacune. La récidive de la thrombose est retrouvée chez 9 patients, le nombre de récidive est en moyenne 3,11 ± 1,36. Aucun facteur de risque de la thrombose n'est retrouvé.
Les manifestations artérielles étaient multiples, nous avons noté un cas de thrombose artérielle périphérique, un cas d'aortite abdominale sous rénale et 7 cas d'anévrismes artériels répartis comme suit : 4 patients avaient des anévrysmes de l'artère pulmonaire (figure1), un patient avait un anévrysme de l'aorte thoracique (figure2), 1 cas d'anévrysme de l'artère fémorale et un patient avait une atteinte artérielle multifocale siégeant au niveau de l'aorte abdominale et les artères périphériques. (Iliaque interne, fémorale, tibiale antérieure et péronière) (figure3).

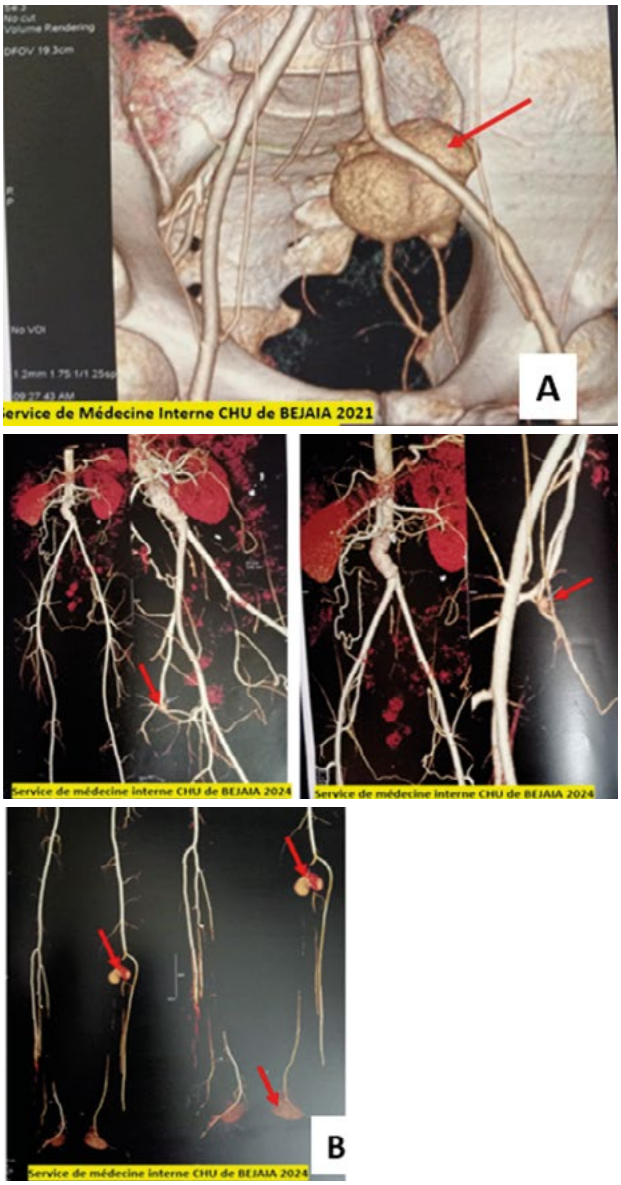
Figure 1 : Anévrysme de la racine du tronc de l'artère pulmonaire mesurant 35 mm



Figure 2 : Anévrysme de l'aorte abdominal sous rénal



Figure 3 : A : Anévrysme géant de l'artère iliaque interne gauche mesurant 61X58X58 mm, **B :** Multiples anévrismes périphériques : de l'artère tibiale antérieure et fibulaire droite et du tronc tibio péronier gauche (Flèches)



L'atteinte cardiaque est retrouvée chez 05 patients. Les manifestations sont multiples, il s'agit de 5 thromboses intra cardiaques et 2 thromboses coronaires. Les 5 thromboses intra cavitaires cardiaques sont associées à des embolies pulmonaires.
Le syndrome de Hughes Stovens est retrouvé chez 03 patients. Il s'agit de 2 hommes et d'une femme.
Pour les atteintes extravasculaires, l'aphte buccale était présent chez tous les patients, l'aphte génitale chez 37 patients (soit 88,1%), l'atteinte articulaire chez 10 patients (soit 23,8%%), l'atteinte neurologique chez 11 patients (soit 26,2%) et l'atteinte oculaire chez 9 patient (soit 21,4%).
Sur le plan thérapeutique, tous les patients avaient reçu une corticothérapie générale. Le traitement anti coagulant était prescrit chez tous les patients avec atteinte veineuse. Le recours aux immunosuppresseurs était noté chez 27 patients (soit 64,28%). Le traitement chirurgical a été indiqué chez 06 patients ayant présenté des anévrismes artériels.il s'agit de la revascularisation de la thrombose artérielle iliaque primitive : thrombo endarectomie, la réparation d'anévrysme de l'artère iliaque gauche interne rompue, une lobectomie inférieure droite suite à la rupture d'un anévrisme de l'artère pulmonaire lobaire droite, la mise en place d'un patch prothétique de l'aorte abdominal sous rénal et la mise à plat et exclusion de l'anévrisme de l'artère péronière et de l'artère fémorale commune.

DISCUSSION

L'atteinte vasculaire au cours de la MB est variable d'une population à une autre et d'une série à une autre11. Dans notre série, elle atteint 34,1%, ce qui se rapproche de la série Tunisienne de Daoued 2021 (31,5%)[12], de l'étude française de Mahr 2008 (30%)[13], du sous-groupe algérien de l'étude maghrébine de Hamzaoui 2009 (27,2%)[14] et de l'étude de l'ouest algérien de Guembaza 2018 (29,6%)[15]. <cette fréquence est nettement plus basse dans la série américaine de Kilian 2017 (17,1%)[16], la série chinoise de Zou 2021 (8,5%)[17], iranienne de Davatchi 2019 (8,9%)[18] et turque 2003 de Azizleri (6%)[19] qui sont nettement plus basse.

L'atteinte veineuse est prédominante dans notre série, confirmant le tropisme veineux de la MB [20]. Les thromboses veineuses sont essentiellement de localisation profonde aux membres inférieurs[21]. Les localisations graves, des gros troncs veineux et atypiques, sont également enregistrées type embolie pulmonaire ; Thrombose de la Veine Cave Inférieure, thrombose des veines sus hépatiques, thrombose de la veine cave supérieure, thrombose de la Veine sous Clavière et thrombose veineuse cérébrale[22]. Ces localisations sont décrites dans la littératures comme dans l'étude Turque de Torgulap en 2022 menée sur 460 cas d'angio Behcet[23] et l'étude maghrébine de 200914.
L'atteinte artérielle est observée chez 09 cas, soit 7,3%, ce qui rejoint le sous-groupe marocain dans l'étude maghrébine de Hamzaoui (8,1%)[14], elle est de 10,69% dans l'étude tunisienne de Hamzaoui 200624 et de 19,9% dans l'étude turque de Torgulap 202223. Les localisations artérielles sont multiples, il s'agit d'une thrombose artérielle périphérique, deux thromboses coronaires (1,62%), une aortite et 7 anévrismes. L'atteinte cardiaque est retrouvée chez 5 patients soit 4% à type de thrombose intra cardiaque. Cette dernière atteinte est rarement décrite dans la littérature[9], retrouvée dans 0,7% des cas de l'étude Turque de Torgulap 2022 [23].

Le traitement de l'angio- Behçet repose essentiellement sur la corticothérapie et/ou les immunosuppresseurs[25]. Tous les patients avaient reçu une corticothérapie générale. Le traitement anti coagulant était prescrit chez tous les patients avec atteinte veineuse.
L'utilisation des anticoagulants est controversée[26]. En effet, certains auteurs ne recommandent pas de mettre les anticoagulants dans les thromboses veineuses au cours de la MB vu le rôle prépondérant de l'inflammation dans la genèse des lésions, le risque hémorragique potentiel chez les patients pouvant avoir des atteintes anévrismales associées (notamment pulmonaires) et le supposé faible risque emboligène des thromboses veineuses du fait de leur grande adhérence à la paroi[27]. Une méta-analyse de trois études rétrospectives a également montré que les IS et les anticoagulants sont supérieurs aux anticoagulants seuls, et que l'ajout d'anticoagulants aux IS n'apporte aucun bénéfice supplémentaire[28].

Il n'existe pas à l'heure actuelle, un consensus sur l'utilisation d'anticoagulants, selon les recommandations de l'EULAR 2018, les anticoagulants ne sont pas systématiquement recommandés en raison du risque de saignement mortel dû à la coexistence d'un anévrisme artériel pulmonaire[28]. Ils peuvent être ajoutés aux IS à condition que le risque de saignement soit généralement faible et que les anévrismes artériels pulmonaires coexistant soient exclus[29].

Les trois patients ayant présenté un syndrome de Hughes Stovens ont été mis sous traitement anticoagulant de type héparine de bas poids moléculaire puis relais par les anti vitamine K. aucun incident n'a été rapporté.
Le recours aux immunosuppresseurs était noté chez 27 patients (soit 64,28%), ce résultat est comparable au résultat de l'étude turque de Torgulap 2022 où les immunosuppresseurs étaient prescrits chez 87% des patients[23].
Le recours au traitement chirurgical a été proposé chez 06 de nos patients ayant présenté des anévrismes artériels (soit 14,28 %), Ce traitement est souvent indiqué à cause du risque de saignement majeur causé par la rupture des anévrysmes artérielles[30]. Il a été réalisé dans 20% des cas dans l'étude marocaine de Sekkach 2012[31].

CONCLUSION

Notre travail a clairement démontré la diversité des atteintes vasculaires au cours de la MB, Ces atteintes touchent les deux sexes avec une prédominance masculine. Elles sont dominées par l'atteinte veineuse. L'atteinte artérielle est moins fréquente et plus sévère.
L'angio-Behçet mérite une attention particulière du fait de sa fréquence et de son pronostic.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bettiol A, Alibaz-Oner F, Direskeneli H, et al. Vascular Behçet syndrome: from pathogenesis to treatment. Nat Rev Rheumatol. 2023;19(2):111-126. doi:10.1038/s41584-022-00880-7
2. Houman MH, Bel Feki N. Physiopathologie de la maladie de Behçet. Rev Médecine Interne. 2014;35(2):90-96. doi:10.1016/j.revmed.2013.10.012
3. Ishigatsubo Y, Samukawa S. Behcet's disease from the aspect of autoinflammatory disease. Jpn J Clin Immunol. 2011;34(5):408-419. doi:10.2177/jsci.34.408
4. Nieto IG, Alabau JLC. Immunopathogenesis of Behçet Disease. Curr Rheumatol Rev. 2020;16(1):12-20. doi:10.2174/1573397115666190415142426
5. Alpsoy E. Behçet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. J Dermatol. 2016;43(6):620-632. doi:10.1111/1346-8138.13381
6. Wechsler B, Cacoub P, Saadoun D. La maladie de Behçet : actualités en 2014. Rev Médecine Interne. 2014;35(2):79-80. doi:10.1016/j.revmed.2013.12.009
7. Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, Talarico R, Hamuryudan V. One year in review 2020: Behçet's syndrome. Clin Exp Rheumatol. 2020;38 Suppl 127(5):3-10.
8. Emmi G, Bettiol A, Hatemi G, Prisco D. Behçet's syndrome. Lancet Lond Engl. 2024;403(10431):1093-1108. doi:10.1016/S0140-6736(23)02629-6
9. Desbois AC, Wechsler B, Cluzel P, et al. Atteintes cardiovasculaires de la maladie de Behçet. Rev Médecine Interne. 2014;35(2):103-111. doi:10.1016/j.revmed.2013.12.002
10. Tazi Mezalek Z, Khibri H, El Fari S, et al. Les complications vasculaires de la maladie de Behçet. Rev Médecine Interne. 2023;44(2):72-78. doi:10.1016/j.revmed.2022.11.011
11. Yoshimi R. The Diagnosis and Management of Vasculo-Behçet's Disease. Intern Med. 2019;58(1):3-4. doi:10.2169/internalmedicine.1657-18
12. Daoud F, Rachdi I, Somai M, et al. Epidemiological, clinical, and therapeutic characteristics of Behçet's disease: a monocentric study in Tunisia. Pan Afr Med J. 2021;40. doi:10.11604/pamj.2021.40.13.19146
13. Mahr A, Belarbi L, Wechsler B, et al. Population-based prevalence study of Behçet's disease: differences by ethnic origin and low variation by age at immigration. Arthritis Rheum. 2008;58(12):3951-3959. doi:10.1002/art.24149
14. B'chir-Hamzaoui S, Larbi T, Abdallah M, et al. La maladie de Behçet au Maghreb. Étude Behçet Maghreb à propos de 1460 patients. Rev Médecine Interne. 2009;30:S229-S231. doi:10.1016/j.revmed.2009.09.019
15. Ghembaza MEA, Lounici A. Relationship between age at onset and clinical characteristics of Behçet's disease. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2018;27(4). doi:10.15570/actaapa.2018.37
16. Kilian NC, Sawalha AH. Behçet's disease in the United States: A single center descriptive and comparative study. Eur J Rheumatol. 2017;4(4):239-244. doi:10.5152/eurjrheum.2017.17112
17. Zou J, Luo J feng, Shen Y, Cai J fei, Guan J long. Cluster analysis of phenotypes of patients with Behçet's syndrome: a large cohort study from a referral center in China. Arthritis Res Ther. 2021;23(1):45. doi:10.1186/s13075-021-02429-7
18. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, et al. Behcet's disease in Iran: Analysis of 7641 cases. Mod Rheumatol. 2019;29(6):1023-1030. doi:10.1080/14397595.2018.1558752
19. Azizlerli G, Akdağ Köse A, Sarıca R, et al. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. Int J Dermatol. 2003;42(10):803-806. doi:10.1046/j.1365-4362.2003.01893.x
20. Tazi Mezalek Z, Ammouri W, bourkia M, Adnaoui M. Prise en charge de l'atteinte veineuse au cours de la maladie de Behcet. In: Phlébologie. ; 2016:47-52.
21. Ha-ou-nou FZ, Essaadouni L. Fréquence et facteurs prédictifs de thrombose veineuse au cours de la maladie de Behçet. Rev Médecine Interne. 2020;41(9):578-582. doi:10.1016/j.revmed.2020.03.010
22. Saadoun D, Bodaghi B, Cacoub P. Behçet's Syndrome. N Engl J Med. 2024;390(7):640-651. doi:10.1056/NEJMra2305712
23. Torgutalp M, Sahin Eroglu D, Sezer S, et al. Analysis of vascular involvement in 460 patients with Behçet's syndrome: Clinical characteristics and associated factors. Joint Bone Spine. 2022;89(2):105277. doi:10.1016/j.jbspin.2021.105277
24. B'chir Hamzaoui S, Harmel A, Bouslama K, et al. La maladie de Behçet en Tunisie. Étude clinique de 519 cas. Rev Médecine Interne. 2006;27(10):742-750. doi:10.1016/j.revmed.2006.07.019
25. Park YE, Cheon JH. Updated treatment strategies for intestinal Behçet's disease. Korean J Intern Med. 2018;33(1):1-19. doi:10.3904/kjim.2017.377
26. Collaborators, Kone-Paut I, Barete S, et al. French recommendations for the management of Behçet's disease. Orphanet J Rare Dis. 2021;16(S1):352. doi:10.1186/s13023-020-01620-4
27. Houman MH, Smiti-Khanfir M, Hamzaoui K. Traitements actuels et perspectives thérapeutiques dans la maladie de Behçet. Presse Médicale. 2008;37(2):e25-e35. doi:10.1016/j.lpm.2007.03.037
28. Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. Ann Rheum Dis. Published online April 6, 2018:annrheumdis-2018-213225. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213225
29. Alibaz-Oner F, Direskeneli H. Advances in the Treatment of Behcet's Disease. Curr Rheumatol Rep. 2021;23(6):47. doi:10.1007/s11926-021-01011-z
30. Tazi-Mezalek Z, Ammouri W, Maamar M. Les atteintes vasculaires au cours de la maladie de Behçet. Rev Médecine Interne. 2009;30:S232-S237. doi:10.1016/j.revmed.2009.09.024
31. Sekkach Y, Elomri N, Jira M, et al. Maladie de Behçet : trente observations avec atteintes vasculaires pulmonaires et des vaisseaux périphériques. Presse Médicale. 2012;41(2):e52-e62. doi:10.1016/j.lpm.2011.05.018

Influence de l'insulinorésistance sur la fréquence de la neuropathie du pied diabétique.

Influence of insulin resistance on diabetic foot neuropathy

Zahira Chikh Salah, Fifi Otmani*, Abdeslem Benfalami**, Youcef Laid***, Nadia Oumnia, Said Taharboucht.

Service de médecine interne, EHS Salim ZEMIRLI, CHU Mustapha Alger*, Maison des diabétiques RUISSEAU**, Ministère de la Santé ***.

RÉSUMÉ

Introduction : Plusieurs observations suggèrent une relation entre le syndrome métabolique, le syndrome d'insulinorésistance dont la dysglycémie est un élément majeur, l'obésité et la présence d'une neuropathie [1]. Ce phénomène est particulièrement important dans la mesure où plus de 70 % des diabétiques de type 2 sont en surpoids ou obèses et autant voire davantage ont un syndrome métabolique [2]. Ainsi, il existe une association étroite entre pré diabète, syndrome métabolique et neuropathie et une fréquence excessive de douleurs neuropathiques chez les sujets intolérants au glucose [3, 4].

Matériels et méthodes : L'objectif de cette étude était de déterminer la fréquence de la neuropathie du pied diabétique (NPD+) des patients présentant un excès pondéral au sein d'une cohorte de 497 sujets diabétiques d'Alger.

Résultats: Le surpoids représente 73,96 % des neuropathiques versus 57,41 % sans neuropathie. Pour ceux ayant un IMC ≥ 30 kg/m2, leur répartition est équitable entre les deux populations étudiées avec une légère prédominance de la population neuropathique soit 11,46 % des cas. La majorité des patients ayant un IMC < 25 kg/m2, n'a pas de neuropathie retrouvée et ils représentent 32,41 % des patients sans neuropathie. Les hommes ayant une taille ≥ 1,80 sont répartis équitablement entre les deux populations étudiées avec une légère prédominance des neuropathiques (16,66 %), mais la différence statistique non significative (p= 0,91). Chez les femmes, l'obésité prédominait dans le groupe indemne de la neuropathie sans différence statistiquement significative (90,51 % pour les patientes sans neuropathie contre 85,93 % neuropathiques) (p= 0,52).

Mots clés: diabète sucré, neuropathie diabétique, douleur neuropathique, IMC, fréquence, obésité, grande taille.

SUMMARY

Introduction: Several observations suggest a relationship between the metabolic syndrome, the insulin resistance syndrome of which dysglycemia is a major element, obesity and the presence of neuropathy [1]. This phenomenon is particularly important insofar as more than 70% of type 2 diabetics are overweight or obese and as many or even more have a metabolic syndrome [2]. Thus, there is a close association between pre-diabetes, metabolic syndrome and neuropathy and an excessive frequency of neuropathic pain in subjects with glucose intolerance [3, 4].

Materials and methods: The objective of this study was to determine the frequency of diabetic foot neuropathy (DNP+) in overweight patients in a cohort of 497 diabetic subjects from Algiers.

Results: Overweight represents 73.96% of neuropathic patients versus 57.41% without neuropathy. For those with a BMI ≥ 30 kg/m2, their distribution is equitable between the two populations studied with a slight predominance of the neuropathic population, i.e. 11.46% of cases. The majority of patients with a BMI < 25 kg/m2 have no neuropathy found and they represent 32.41% of patients without neuropathy. Men with a height ≥ 1.80 are evenly distributed between the two populations studied with a slight predominance of neuropathic patients (16.66%), but the statistical difference is not significant (p= 0.91). In women, obesity predominated in the neuropathy-free group with no statistically significant difference (90.51% for patients without neuropathy versus 85.93% neuropathic) (p= 0.52).

Key words: diabetes mellitus, diabetic neuropathy, neuropathic pain, BMI, frequency, obesity, tall stature.

INTRODUCTION

La neuropathie du pied diabétique est une atteinte du système nerveux somatique (neuropathie périphérique) et du système nerveux végétatif ou (dysautonomie) survenant chez les diabétiques après exclusion des autres causes de neuropathie [2]. C'est la complication microangiopathique chronique la plus fréquente du diabète et le principal facteur de risque d'ulcération du pied diabétique [4]. Son dépistage est essentiel avec une recherche systématique au test au monofilament 10 g une fois par an chez tous les diabétiques [5, 6]. Le syndrome métabolique en dehors des anomalies glycémiques peut jouer un rôle dans la pathogénie de la neuropathie [2, 7]. L'insulinorésistance associée pourrait conduire, par le biais d'un excès d'acides gras libres et d'endothéline 1 et de la diminution de la synthèse de monoxyde d'azote [8, 9], à la dysfonction endothéliale, aux altérations microcirculatoires et à l'ischémie du nerf [1, 10, 11].

MALADES ET MATÉRIELS

Il s'agit d'une étude transversale, multicentrique à recrutement prospectif, incluant 497 patients diabétiques d'Alger, recrutés dans des services de médecine interne et diabétologie sur une période de 36 mois. Les objectifs de ce travail étaient de 1) déterminer la fréquence de la neuropathie diabétique chez des patients présentant un excès pondéral (IMC>25Kg/m2) 2) étudier les paramètres sociodémographiques, cliniques et biologiques et 3) analyser les complications dégénératives.

RÉSULTATS

Presque la moitié de la population d'étude (231) sont porteurs d'une neuropathie du pied diabétique selon les critères diagnostiques, basés sur l'interrogatoire, l'examen clinique et les outils diagnostiques des différents types de sensibilité soit une fréquence de 46,48%. 266 patients sont indemnes d'une neuropathie au moment de recrutement sont également recensés soit une fréquence de 53,52%.

-Les caractéristiques générales des patients neuropathiques :

		NPD-	NPD+	P
Sexe	Hommes	(n= 108), 46,60 %	(n= 96), 41,56 %	0,83
	Femmes	(n= 158), 59,40 %	(n= 135), 58,44 %	
Age moyen		54,90 ± 13,09	61,97 ± 10,55	10^{-6}
Age par classe	< 50 ans	(n= 69), 25,94 %	(n= 19), 8,23 %	10^{-6}
	[50 – 59 ans]	(n= 94), 35,34	(n= 68), 29,44 %	
	≥ 60 ans	(n= 103), 38,72 %	(n= 144), 62,34 %	

Tableau 01. Caractéristiques socio démographiques

Nous retrouvons une légère prédominance féminine avec un sexe ratio (F/H) : 0,7, il n'y a pas de différence, statistiquement, significative (p=0,83). La moyenne d'âge de la population NPD+ est de 61,97 ± 10,55 ans. La prévalence de la NPD+ augmente nettement avec l'âge, 29,44% des NPD+ ont un âge entre [50 – 59 ans] et 62,34% des NPD+ ont 60 ans et plus.

-Les caractéristiques anthropométriques :

On note une différence statistiquement significative pour le tour de taille

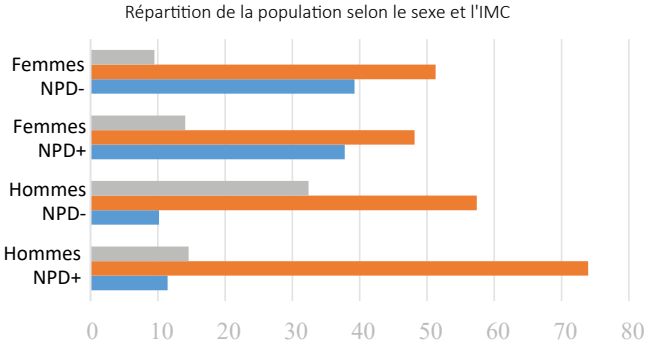
Variables		NPD-	NPD+	P
Poids		78,09 ± 11,05	79,43 ± 12,95	0,22
IMC	Moyenne	28,33 ± 4,03	28,69 ± 4,57	0,35
	< 25 kg/m²	18,80	14,29	0,18
	≥ 25 kg /m²	81,20	85,71	
Tour de taille		97,07 ± 8,43	99,09 ± 9,16	0,01
Tour de hanche		100,77 ± 7,75	102,27 ± 8,69	0,04
RTH	Non pathologique	27,07	25,54	0,70
	Pathologique	72,93	74,46	

Tableau 02. Caractéristiques anthropométriques.

moyen et le tour de hanche moyen. Pour le reste des paramètres anthropométriques, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux populations d'étude. L'IMC moyenne dans la population NPD+ est de 28,69 ± 4,57 kg/m2. 85,71 % des patients neuropathiques étaient en surpoids ou obésité (IMC ≥ 25 kg/m2).

-Répartition de la population d'étude selon le sexe et les paramètres anthropométriques :

Selon le sexe, la moyenne pondérale chez les hommes ayant de la neuropathie



	Hommes NPD+	Hommes NPD-	Femmes NPD+	Femmes NPD-
< 25	14,58	32,41	14,07	9,49
25 - 29,99	73,96	57,41	48,15	51,27
≥ 30	11,46	10,19	37,78	39,24

Figure 01. Répartition de la population selon le sexe et l'IMC.

est de 81,29 kg ± 11,59 versus 76,92 kg ± 11,93 chez les femmes.

Pour la population masculine, la majorité des hommes ont une taille entre [1,70 – 1,79 mètre] représentant 65,63% des hommes neuropathiques. Les hommes ayant une taille ≥ 1,80 sont répartis équitablement entre les deux populations étudiées avec une légère prédominance de la population neuropathique soit 16,66%. Donc l'homme grand de taille est un facteur de risque de progression de la neuropathie du pied [5], mais non retrouvée dans notre série avec une différence statistique non significative (p= 0,91).

Chez les femmes, l'obésité prédominait dans le groupe indemne de la neuropathie sans différence statistiquement significative (90,51 % pour la population sans neuropathie contre 85,93 % avec neuropathie) (p= 0,52). Les femmes atteintes de la neuropathie ont un tour de hanche moyen plus important que celles n'ayant pas de neuropathie (moyenne de 103,42 cm ± 9,55 versus moyenne de 102,30 cm ± 8,35 cm), (p= 0,28)).

Donc nous n'avons pas trouvé de différence, statistiquement, significative pour la variable obésité abdominale chez les femmes dans les deux populations (p= 0,53). Ces mêmes observations ont été rapportées par de nombreuses études épidémiologiques qui ont démontré l'absence d'influence directe de l'obésité sur la neuropathie du pied chez la femme [5].

Selon l'IMC, 3 points essentiels à retenir :

-L'obésité chez la femme n'a pas d'impact sur la fréquence de la neuropathie du pied. Par contre on a noté une différence statistiquement significative dans la population masculine entre les NPD+ et non NPD- (p=0,016).

-Plus de la moitié (56,14%) de la population recrutée est en surpoids dont 58,78% des cas sont NPD+.

-Presque le tiers de la population recrutée (27,10%) présente une obésité, représentant 26,84% des NPD+, avec une nette prédominance féminine soit une fréquence de 37,78%.

-Facteurs de risque cardiovasculaires des patients neuropathiques :

Pour les facteurs de risque cardiovasculaires (FDR) des patients neuropathiques, Il y a une nette différence statistique en comparant les deux populations sauf pour le surpoids, car notre population globale est d'emblée en excès pondéral avec un IMC moyen de 28,50 ± 4,30 kg/m2.

La dyslipidémie représentait le FDR prédominant de notre série, elle était présente chez 84,85 % de nos patients NPD+. Plus d'1/3 des NPD+ sont tabagique versus 10,53% des tabagiques sans NPD-.

DISCUSSION ET COMMENTAIRES

- Influence de l'obésité et du surpoids sur la neuropathie dans notre population d'étude:

Dans notre série, l'obésité chez la femme ne semble pas avoir d'impact sur la

	NPD-	NPD+	P
ATCD de Maladies Cvx	30,83	66,23	10^{-6}
HTA	30,83	65,80	
Dyslipidémie	61,65	84,85	
Tabac	10,53	33,33	
IMC ≥ 25 kg/m² ou obésité	28,33 ± 4,03	28,69 ± 4,57	0,35

Tableau 03. Facteurs de risque cardiovasculaires des patients neuropathiques.

fréquence de la neuropathie (p= 0,53). En effet pour les trois populations féminines à IMC différent, on relève des résultats non contributifs: IMC entre [25 – 29,99 kg/m2], 48,15 % de ces femmes ont une neuropathie du pied, IMC ≥ 30 kg/m2, une légère augmentation de la fréquence de la population sans neuropathie soit 39,24 % et IMC < 25 kg/m2, plus de la neuropathie soit 14,07 % versus 11,60 % patientes sans neuropathie.

Donc la femme obèse fait moins de neuropathie, la femme en surpoids partage des proportions similaires et la femme de poids normal fait plus de neuropathie.

- Place de l'obésité abdominale dans la neuropathie diabétique:

L'obésité abdominale, définie par IDF 2005 (tour de taille pathologique : ≥ 94 cm chez les hommes et / ou ≥ 80 cm chez les femmes), atteint 92,21 % de la population diabétique neuropathique versus 87,59 % de la population sans neuropathie au moment de recrutement. Elle est significativement plus fréquente chez les femmes comparées aux hommes.

L'obésité abdominale bien plus que l'obésité en générale, est au « cœur » des préoccupations actuelles, c'est un problème majeur de santé publique en Algérie, à l'instar des pays à situation épidémiologique transitionnelle. Elle a atteint des proportions épidémiques considérables à l'échelle nationale, et les prévalences (ATP III) indiquées par les enquêtes de la SAHA 2004 (36,5 %) [12] ou Tahina 2005 (35,85 %) [13] et selon STEP-OMS Algérie (2017) [14], la prévalence globale du surpoids et de l'obésité était de 55,6 %, soit près d'un homme sur deux et deux femmes sur trois (48,3 % versus 63,3 %), illustrant cette progression et réaffirmant que l'Algérie évolue dans le sens de l'occidentalisation avec une tendance à la sédentarité et les mauvaises habitudes alimentaires altérant nettement l'hygiène de vie des patients comparativement aux pays Arabes de la Méditerranée Orientale, du Golf (44,1 %) selon l'étude (MENA, 2018) [15]. Ces constatations ne devraient pas retarder la mise en place de programmes d'éducation thérapeutique de santé publique visant à améliorer le mode de vie, prévenir l'excès pondéral et encourager la pratique d'une activité physique régulière.

Nous n'avons pas relevé d'impact de l'obésité chez la femme dans notre série. En comparant les deux populations d'étude féminine et masculine avec ou sans neuropathie. Nous n'avons pas trouvé de différence significative pour la variable obésité abdominale chez les femmes dans les deux populations (p= 0,53). Selon nos résultats analytiques, (ORb= 1,39, p=0,18) en cas d'IMC ≥ 25 kg/m2 ; (ORb=0,89, p= 0,59) en cas d'IMC > 30 kg/m2. Ces mêmes observations ont été rapportées par de nombreuses études épidémiologiques qui ont démontré l'absence d'influence directe de l'obésité sur la neuropathie du pied chez la femme [5].

Nos résultats anthropométriques concernant la taille ne démontrent pas l'impact d'un homme grand de taille sur la progression de la neuropathie du pied diabétique. Aouiche et Aslam (2014) ont noté ces résultats (p < 0,005), La grande taille a été impliquée comme FDR de la NPD+ en raison de l'altération des fibres nerveuses dépendantes de leur longueur [16].

Les sociétés savantes, comme le souligne les résultats de l'étude IDEA, réalisée chez 170000 patients recrutés dans 63 pays [17], privilégient la définition de l'IDF et recommandent qu'elle soit dorénavant systématiquement utilisée dans les études épidémiologiques et qu'elle soit comparée à la définition de NCEP-ATP III afin de pouvoir évaluer l'impact réel de ces changements de seuil dans les données statistiques. Pour notre population, on continue à utiliser les données Européennes en attendant qu'un consensus définisse un seuil, pour les populations Arabes ou Maghrébines.

CONCLUSION

Les résultats que nous venons de discuter témoignent du haut risque de morbi-mortalité cardiovasculaire de la population de notre étude, justifiant un dépistage précoce, d'autant plus qu'on peut penser que l'évolution longtemps insidieuse ou pauci symptomatique du diabète et ses complications dégénératives et métaboliques contribue à ce manque de dépistage [1, 5]. En effet, tant que le patient est asymptomatique, il s'agit souvent d'une découverte fortuite. Ceci incite et recommande à faire systématiquement le dépistage simultané des facteurs de risque liés ou associés au diabète. Le médecin généraliste sou-

vent en première ligne, joue un grand rôle dans le dépistage de ces facteurs de risque cardiovasculaires.

RÉFÉRENCE

1. P H Carpentier. Exploration de la microcirculation chez le diabétique. Journal des Maladies Vasculaires ; 2014 ; Volume 39, Issue 2 : Pages 85.
2. R Pop-Busui, AJM Boulton, EV Feldman, V Bril. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care ; 2017 ; 40: 136 – 54.
3. Kamel Mohammedi. Prévalence élevée de la neuropathie périphérique dès le stade de pré diabète. Médecine des Maladies Métaboliques ; 2016 ; Volume 10, Issue 3, Supplément 1 : Pages 35–36.
4. P Zhang, J Lu, Y Jing, S Tang. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. Ann Med; 2017; 49:106–16.
5. P Lozeron. Neuropathies chez les diabétiques. EMC Endocrinologie-Nutrition ; 2016: 17-109-A-10.
6. AI Vinik, ML Nevoret, C Casellini. Diabetic neuropath. Endocrinol Metab Clin North Am; 2013; 42: 747 – 87.
7. C Keith Bowering. Diabetic foot ulcers. Pathophysiology, assessment, and therapy. Canadian Family Physician; May 2001; VOL 47.
8. D Malgrange. Physiopathologie du pied diabétique. La Revue de Médecine Interne ; Septembre 2008 ; Volume 29, Supplément 2 : Pages S231-S237.
9. G Ha Van, C Amouyal. Pied diabétique. EMC Endocrinologie-Nutrition ; 2018 ; 10-366-L-20.
10. Catherine Martin, James Albers, Rodica Busui. Neuropathy and Related Findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes. Interventions and Complications Study Diabetes Care; January 2014; Volume 37.
11. T Zachary, et al. Neuropathy, Retinopathy, and Glucose-Lowering Treatments the Division of Endocrinology. Mount Sinai School of Medicine, New York. Diabetes care; 2010; Vol 33: NUMBER 6.
12. Lamri L. Le système de sécurité sociale en Algérie : Approche économique. Alger: Office des Publications Universitaires ; 2004.
13. Institut National de Santé Publique - Programme INCO-MED. Etude TAHINA - La transition épidémiologique et son impact sur la santé dans les pays nord africains. Alger ; 2007.
14. N Azirou, et al. Enquête STEPwise Algérie 2016-2017 : Connaissance du profil de santé des Algériens pour les facteurs de risque des maladies non transmissibles. L'OMS en Afrique ; 2018.
15. S Garoushi. Point de prévalence de la neuropathie diabétique douloureuse dans la région MENA : un examen systématique avec méta-analyse. British Pain Society: Brighton; 2018.
16. S Aouiche, K Ourdane, et al. Neuropathie diabétique douloureuse: fréquence, facteurs de risque et gravité dans une cohorte de 400 sujets diabétiques en Algérie. Médecine des maladies métaboliques ; Avril 2014 ; Vol 8 ; n°2 ; pages 211-215.
17. M Monteiro-Soares, Vaz-Carneiro A, Sampaio S, Dinis-Ribeiro M. Validation and Comparison of currently available stratification systems for patients with diabetes by risk of foot ulcer developpement. Eur J Endocrinol; 2012; 167: 401–7.
18. A Berrah, et al. Prévalence et facteurs de risque de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs en Algérie. REV MED ; (2012) 10: 350.
19. H Debbache. Place et particularités du diabète de type 2 au cours du syndrome métabolique. DESM ; Faculté d'Alger ; 2017.

La fièvre méditerranéenne familiale : Etat des lieux d'une maladie rare.

Familial Mediterranean fever: Status of a rare disease.

S. Chemali(1), A. Tahiat(2), N. Benfenatki(1), M. Benamer(1)

1 : Service de Médecine Interne, EPH de Rouiba

2 : Laboratoire de Biologie Médicale, EPH de Rouiba

RÉSUMÉ

La fièvre méditerranéenne familiale (FMF) ou fièvre méditerranéenne périodique est une maladie génétique autosomique récessive, qui se manifeste par des accès brefs et récurrents de fièvre accompagnée d'une inflammation des séreuses à l'origine de douleurs abdominales, thoraciques et articulaires. Sa complication majeure réside dans le risque de survenue d'une amylose rénale [1].

La FMF fait partie des maladies dites auto- inflammatoires héréditaires et est la cause la plus fréquente des fièvres récurrentes héréditaires. Elle est répandue chez les sujets originaires du pourtour méditerranéen principalement les arméniens, les turcs, les juifs sépharades, et les arabes[2].

Le gène responsable de la FMF, appelé MEFV, est localisé sur le chromosome 16 (16p13.3) et code pour une protéine nommée pyrine, impliquée dans la réponse inflammatoire et l'apoptose[3]. Près de 400 variants de séquence du MEFV ont à ce jour été identifiés. Cinq mutations principales : M680I, M694V, M694I et V726A dans l'exon 10 et E148Q dans l'exon 2, sont responsables de plus de 85% des cas de FMF[4].

Le diagnostic de la FMF repose sur un faisceau d'arguments cliniques et anamnestiques, et est confirmé par l'analyse génétique du gène MEFV.

Les nouvelles approches de séquençage, l'identification de nouveaux mécanismes moléculaires et l'élargissement considérable de l'éventail des phénotypes liés à MEFV ont permis une meilleure connaissance de la FMF. Des mutations dans l'exon 8 sont responsables de syndromes auto-inflammatoires cliniquement et génétiquement atypiques ; les mutations localisées dans ou proches du codon 242 de l'exon 2 sont à l'origine d'une maladie dermatologique rare cliniquement très différente de la FMF, appelée auto-inflammation associée à la pyrine avec dermatose neutrophilique (PAAND). L'ensemble des phénotypes associés au gène MEFV sont groupés sous le terme générique de maladies auto-inflammatoires associées à la Pyrine (PAAD).

Les avancées dans la connaissance des bases moléculaires de la FMF soulignant le rôle central de l'IL-1β et son implication dans la physiopathologie de la FMF, ont permis de développer de nouveaux médicaments qui ciblent principalement l'IL-1β et qui semblent efficaces pour une meilleure prise en charge des patients résistants ou intolérants au traitement de référence qu'est la colchicine[5].

Mots clés: Fièvre méditerranéenne familiale - Gène MEFV - Amylose rénale - Colchicine

ABSTRACT

FMF or mediterranean periodic fever is an autosomal recessive genetic disease, which manifests itself by brief and recurrent attacks of fever accompanied by inflammation of the serous membranes causing abdominal, chest and joint pain. Its major complication lies in the risk of developing renal amyloidosis[1].

FMF is one of the so-called hereditary autoinflammatory diseases and is the most common cause of hereditary recurrent fevers. It is widespread in subjects originating from the Mediterranean region, mainly Armenians, Turks, Sephardic Jews and Arabs[2].

The gene responsible for FMF, called MEFV, is located on chromosome 16 (16p13.3) and codes for a protein called pyrin, involved in the inflammatory response and apoptosis[3]. Nearly 400 MEFV sequence variants have been identified to date. Five major mutations: M680I, M694V, M694I and V726A in exon 10 and E148Q in exon 2, are responsible for more than 85% of FMF cases[4].

The diagnosis of FMF is based on a bundle of clinical and anamnestic arguments, and is confirmed by genetic analysis of the MEFV gene.

New sequencing approaches, the identification of new molecular mechanisms, and the considerable expansion of the range of MEFV-related phenotypes have allowed a better understanding of FMF. Mutations in exon 8 are responsible for clinically and genetically atypical autoinflammatory syndromes; mutations located in or near codon 242 of exon 2 are at the origin of a rare dermatological disease clinically very different from FMF, called pyrin-associated autoinflammation with neutrophilic dermatosis (PAAND). All phenotypes associated with the MEFV gene are grouped under the generic term Pyrin-associated autoinflammatory diseases (PAAD).

Advances in the knowledge of the molecular bases of FMF, highlighting the central role of IL-1β and its involvement in the pathophysiology of FMF, have made it possible to develop new drugs that mainly target IL-1β and which appear effective for better management of patients resistant or intolerant to the reference treatment, colchicine[5].

Keywords: Familial Mediterranean fever - MEFV gene - Renal amyloidosis - Colchicine

INTRODUCTION

La fièvre méditerranéenne familiale (FMF) anciennement appelée maladie périodique est une maladie génétique, autosomique récessive causée par une mutation dans le gène MEFV dénommé ainsi pour Mediterranean Fever [5]. Elle est caractérisée par des accès brefs et récurrents de fièvre accompagnée d'une inflammation des séreuses à l'origine de douleurs abdominales, thoraciques et articulaires. Sa complication majeure réside dans le risque de survenue d'une amylose rénale [1]. La FMF est le prototype d'un groupe de maladies héréditaires de l'immunité innée connues sous le nom de maladies auto-inflammatoires[6].

La FMF est la plus fréquente des fièvres récurrentes héréditaires, sa prévalence est de 1-3/10000. Cette pathologie est répandue chez les sujets originaires du pourtour méditerranéen principalement les arméniens, les turcs, les juifs sépharades et les arabes d'Afrique du Nord, chez qui la fréquence des porteurs de la mutation en cause est élevée [2].

Les cas de FMF observés dans d'autres ethnies et populations non méditerranéennes sont expliqués par les flux migratoires. Aujourd'hui, la FMF est retrouvée dans le monde entier avec quelques 100 000 personnes atteintes. La FMF affecte les deux sexes cependant les hommes semblent être plus affectés, avec un rapport approximatif de 3/2 [7].

La FMF est une pathologie hautement pédiatrique dans la mesure où les premiers signes cliniques apparaissent dans 90 % des cas avant l'âge de 20 ans, et dans plus deux tiers des cas avant l'âge de 10 ans. La banalité des symptômes qui la caractérisent (fièvre, douleurs abdominales) fait que la FMF est rarement reconnue à cet âge et participe à l'errance diagnostique.

Le gène responsable de la FMF, appelé MEFV, est localisé sur le chromosome 16 (16p13.3), et code pour une protéine nommée pyrine, un composant de l'inflammasome du même nom, impliquée dans la réponse inflammatoire et l'apoptose et qui s'active sous l'effet de mutations pathogènes [3].

Les principales mutations responsables de la FMF sont localisées dans l'exon 10. .Cinq mutations principales : M680I, M694V, M694I et V726A dans l'exon 10 et E148Q dans l'exon 2, sont responsables de plus de 85% des cas de FMF [5] [6].

La physiopathologie de la FMF est de mieux en mieux définie et mieux connue avec le rôle majeur de l'interleukine 1 bêta (Il-1 β) [6].

De nouvelles approches de séquençage, l'identification de nouveaux mécanismes moléculaires , l'élargissement considérable de l'éventail des phéno-

types liées à MEFV , ont vu le jour et ont permis une meilleure connaissance de la FMF.

Près de 400 variants de séquence du MEFV ont à ce jour été identifiées [4]. Des mutations dans l'exon 8 sont responsables de syndromes auto-inflammatoires cliniquement et génétiquement atypiques (transmission dominante chez des patients non méditerranéens). Les mutations localisées dans ou proches du codon 242 de l'exon 2 sont à l'origine d'une maladie appelée auto-inflammation associée à la pyrine avec dermatose neutrophilique (PAAND). Cette dernière dermatologique rare est cliniquement très différente de la FMF [6].
L'ensemble des phénotypes associés au gène MEFV sont groupés sous le terme générique de maladies auto-inflammatoires associées à la Pyrine (PAAD) [6].
Le traitement qui repose sur la colchicine en prise quotidienne et à vie, a prouvé son efficacité dans la réduction des accès et la prévention de l'amylose rénale. Les avancées dans la connaissance des bases moléculaires de la FMF soulignant le rôle central de l'IL-1β ont permis de développer de nouveaux médicaments qui ciblent principalement l'IL-1β , et qui semblent efficaces pour une meilleure prise en charge des patients résistants intolérants ou contre indiquant le traitement de référence qu'est la colchicine[5] [6].

MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE LA FMF :

La FMF est causée par des mutations dans le gène MEFV localisé sur le chromosome 16 (16p13.3) et qui code pour une protéine dénommée pyrine exprimée dans les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles ainsi que dans les monocytes, cellules impliquées dans la phase aigüe de la réponse inflammatoire [8].
L'élucidation de la structure de la pyrine et l'identification de sa fonction dans la régulation de l'inflammation, ont aidé à mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de la FMF.
La mutation du MEFV codant la pyrine, soit par la perte de l'activité antiinflammatoire ou par l'exagération de l'activité pro-inflammatoire, conduit à une auto-activation de l'inflammasome dont la conséquence moléculaire se traduit par l'activation de la caspase 1 qui engendre une production massive et incontrôlée d'IL-1β [9]. Cette sécrétion cytokinique induit l'adhésion et la migration des cellules de l'inflammation, la production de prostaglandines E2 et d'enzymes protéolytiques, la prolifération et différentiation des lymphocytes B et T et la synthèse d'autres protéines de la phase aigüe de l'inflammation : CRP, fibrinogène, interleukine 6 (IL6), protéine SAA. Ces phénomènes sont à l'origine des signes cliniques de la FMF au cours des accès : la fièvre, la douleur et le syndrome inflammatoire. La physiopathologie de la FMF est de mieux en mieux définie et mieux connue avec le rôle majeur de l'interleukine.

PATHOLOGIE MOLÉCULAIRE DU GÈNE MEFV :

Lors du clonage du gène MEFV, les premières recherches ont révélé quatre mutations pathogènes majoritaires, siégeant toutes dans l'exon 10. Il s'agit de : p.Met694Val (M694V), p.Val726Ala (V726A), p.Met680Ile (M680I), p.Met694Ile (M694I) [6,10]. Ensuite p.Glu148Gln (E148Q) a été identifiée dans l'exon 2 au codon 148. Ces cinq mutations représentent 85% des mutations retrouvées dans la FMF [4]. De nombreuses autres mutations ont été décrites depuis grâce aux nouvelles approches de séquençage. Aujourd'hui près de 400 variants de séquence du gène MEFV sont identifiés et rapportés dans une base de données en ligne (Infevers) dédiée aux maladies auto-inflammatoires. De nouveaux mécanismes moléculaires tels que duplication et mosaïque ont été identifiés [6].
L'analyse des haplotypes a montré que chacune de ces mutations est associée à un haplotype différent. La plus fréquente d'entre elles, M694V, est présente sur le même haplotype dans l'ensemble des populations méditerranéennes étudiées, suggérant un effet fondateur dans ces populations. Cet effet explique la fréquence particulièrement élevée des cinq mutations précitées [10].
De nombreux génotypes ont été observés. Le caractère autosomique récessif de FMF implique la présence de deux mutations chez les sujets atteints, les patients étant soit homozygotes pour une mutation donnée, soit hétérozygotes composites, chaque allèle étant porteur d'une mutation différente. Des allèles complexes ont également été observés, comportant 2 ou 3 mutations différentes sur le même allèle. Cependant, la mutation dans le deuxième allèle ne peut être révélée chez 30% des sujets avec un phénotype de FMF.

1.Corrélation génotype-phénotype :

Les mutations du gène MEFV n'ont pas le même effet pathogène. Il existe une hétérogénéité clinique secondaire à une hétérogénéité génétique. L'expressivité des manifestations cliniques varie d'une latence complète à une sévère amylose rénale.
La pénétrance qui est la proportion d'individus porteurs d'une mutation qui développent réellement la maladie est très élevée pour M694 corrélée également à des phénotypes particulièrement sévères [4]. De plus, Le génotype homozygote M694V est associé à un début précoce de la maladie en comparaison avec les autres génotypes [11]. Lorsqu'un individu est porteur d'un seul gène muté, il est dit hétérozygote et n'exprime habituellement pas la maladie. Lorsqu'un individu est porteur de 2 gènes mutés, il est dit homozygote et va exprimer la maladie.

2.Gènes modificateurs :

L'expression de la FMF peut varier d'un malade à l'autre y compris dans une même famille voire dans une même fratrie du même génotype MEFV. Cette hétérogénéité suggère la présence d'effets modificateurs de certains gènes qui modulent l'expression de la maladie.
Le génotype SAA1α/α est associé à un risque d'amylose rénale multiplié par 7, en comparaison aux autres génotypes SAA1. Cette constatation a été marquée particulièrement chez les patients homozygotes pour M694V [12].

QUID DU DIAGNOSTIC DE LA FMF ?

1.Sur le plan clinique

-La FMF de type 1 est le phénotype classique de la FMF. Les douleurs abdominales constituent avec la fièvre les signes cardinaux de la FMF, observées chez plus de 90% des patients.
Lors d'un accès aigu, la fièvre est presque toujours présente associée à une inflammation des séreuses responsable de douleurs abdominales, douleurs articulaires, douleurs thoraciques et des douleurs musculaires.
Des signes cutanés peuvent également accompagner les crises dans 7 à 40 % des cas. Le plus fréquent d'entre eux est une plaque érythémateuse et très douloureuse au niveau de la cheville que l'on appelle « pseudoérysipèle».
Exceptionnellement, il peut même survenir une péricardite récidivante, ou une méningite.
La FMF évolue par crises récurentes de fièvre associées à des manifestations inflammatoires touchant les séreuses et les articulations, qui durent de 24 à 72 heures, de début et de fin brutaux . Le patient est totalement asymptomatique entre les crises. L'intervalle entre les crises est variable. Les crises sont souvent identiques pour un même individu mais elles peuvent différer au sein d'une famille.
L'absence de spécificité des signes cliniques est à l'origine d'une errance diagnostique et d'un diagnostic tardif bien que les premiers symptômes de la fièvre méditerranéenne familiale débutent en général entre 5 et 15 ans.
Le diagnostic de la FMF est suspecté sur le caractère répétitif des accès, l'histoire familiale et l'association aux symptômes précités en l'absence d'autre cause évidente, dans un contexte épidémiologique compatible.

-La FMF de type 2 : représente un phénotype rare, dans lequel l'amylose rénale de type AA complication grave à long terme, est la première et la seule manifestation.
Avant l'ère de la colchicine, l'amylose rénale touchait 60 à 75% des sujets atteints. Aujourd'hui même si elle est moins fréquente qu'elle ne l'était, elle représente un véritable problème de prise en charge des sujets atteints de FMF, qui peuvent nécessiter la dialyse ou la transplantation rénale.
Les patients atteints de FMF ne développent pas tous l'amylose secondaire. Il a été observé que sa prévalence est variable selon les groupes ethniques. Ceci suggère fortement la présence des facteurs génétiques et environnementaux qui interviennent dans sa survenue.
Certaines publications ont accordé beaucoup d'intérêt à l'identification des facteurs pouvant favoriser le développement de la néphropathie amyloïde au cours de la FMF :
-Le génotype MEFV : La mutation M694V à l'état homozygote est associée à un risque accru d'amylose.

-Le sexe : Le risque est 4 fois plus élevé chez les hommes par rapport aux femmes.
-Le génotype SAA1.1α/α : Le risque de développer une amylose est 7 fois plus élevé chez les sujets homozygotes pour SAA1α que chez ceux ayant un autre génotype SAA1.

2.Sur le plan biologique : Il n'existe aucun examen biologique spécifique de la FMF
La protéinurie doit faire évoquer une complication de la FMF, l'amylose secondaire [13].
L'augmentation de la protéine SAA en phase intercritique est rapportée dans 30% des cas, liée au risque accru de l'amylose secondaire.
La FMF fait partie des maladies auto-inflammatoires qui se distinguent des maladies auto-immunes par l'absence d'auto-anticorps.

3.L'imagerie : n'est utile que pour éliminer les autres affections pouvant revêtir le même tableau clinique en dehors d'un contexte épidémiologique évocateur.

4.Le Diagnostic moléculaire : Si la démarche clinique permet de suspecter le diagnostic de FMF, l'étude génétique qui consiste en la recherche des mutations du gène MEFV permet de le confirmer et aide au pronostic par l'identification du génotype. Elle est indiquée en cas de suspicion clinique de FMF ou dans le cadre de dépistage familial chez les apparentés d'un cas homozygote ou hétérozygote composite.
La recherche des mutations fréquentes dans le gène MEFV fait appel à des techniques de biologie moléculaire classiques et simples de PCR-digestion et ARMS (Amplification Refractory Mutation System) ou séquençage direct de Sanger, et récemment à la technique de séquençage à haut débit qui permet une analyse rapide de la totalité du gène MEFV [14].
L'identification de deux allèles mutés du gène MEFV pose le diagnostic de FMF : soit la présence d'une même mutation sur les deux allèles (homozygotie), soit deux mutations différentes chacune sur un des deux allèles (hétérozygotie composite). Le génotype peut être confirmé par un phasage, c'est-à-dire l'analyse de l'ADN parental.
Toutefois, la non détection de deux mutations ne permet pas d'exclure le diagnostic. L'étude moléculaire de routine dans les laboratoires de génétique médicale est basée uniquement sur la recherche des mutations les plus fréquentes (essentiellement dans l'exon 10 et 2) qui représentent plus de 85% des cas dans les populations à haute prévalence de FMF. Les mutations et les variations de séquence moins fréquentes ne sont pas recherchées en routine [15].
De plus, chez certains patients avec un phénotype clinique typique de FMF proche ou identique aux patients homozygotes, une seule mutation est identifiée même après séquençage complet du gène MEFV.
Pour cela, l'étude moléculaire doit absolument être confrontée à la clinique pour retenir le diagnostic de FMF, rendant le test à la colchicine très précieux. Elle peut être utile en cas de présentation clinique atypique ou paucisymptomatique de FMF.

QUID DES AUTRES FIÈVRES RÉCURRENTES HÉRÉDITAIRES ?

1. Les autres fièvres récurrentes héréditaires liées au gène MEFV

- Les syndromes auto-inflammatoires cliniquement et génétiquement atypiques de transmission dominante survenant chez des patients non méditerranéens dus à des mutations dans l'exon 8 ont été individualisés [6].
- La PAAND, une maladie auto-inflammatoire dominante rare, également liée au gène MEFV est rapportée en 2016.

Il s'agit d'une maladie dermatologique cliniquement très différente de la FMF, appelée auto-inflammation associée à la pyrine avec dermatose neutrophilique (PAAND) due à des mutations localisées dans ou proches du codon 242 de l'exon 2[6].

2. Les fièvres récurrentes héréditaires non liées au gène MEFV

La FMF fait partie des maladies auto-inflammatoires héréditaires, cette entité comprend plusieurs syndromes responsables de fièvres récurrentes héréditaires (FRH), dont la symptomatologie clinique peut être similaire à celle de la FMF, mais n'est pas causée par une mutation du gène MEFV.

-Le syndrome de fièvre prolongée associée aux mutations du gène du récepteur au TNF (du tumor necrosis factor) de type 1 d'où le nom de TRAPS (TNFR1-Associated Periodic Syndrome) qui lui a été donné: un diagnostic différentiel de la fièvre méditerranéenne familiale à ne pas méconnaître chez les patients d'origine méditerranéenne.
-Autres : le déficit en mévalonate kinase (MVK), les cryopyrinopathies, qui sont associées à des mutations du gène de la cryopyrine (NLRP3) ; plus récemment ont été décrits : le syndrome DIRA pour « déficit de l'antagoniste du récepteur de l'interleukine 1 » et le syndrome lié aux mutations de NLRP12.

ASSOCIATION FMF-AUTRES PATHOLOGIES

La FMF a été décrite en association avec quelques vascularites, ainsi qu'avec d'autres maladies inflammatoires. Les mutations de MEFV semblent jouer un rôle important dans la pathogénie de cette association.
1- FMF et purpura rhumatoïde : le purpura rhumatoide est la vascularite la plus fréquemment associée à la FMF (5 à 7 % des patients).
2- FMF et périartérite noueuse (PAN) : la PAN associée à la FMF débute à un âge plus jeune, touche les deux sexes de façon égale avec une atteinte rénale plus fréquente. Le pronostic de la PAN associée à la FMF semble bon, avec une bonne réponse au traitement.
3- FMF et maladie de Behçet : le tableau clinique de FMF avec maladie de Behçet n'est pas différent de celui de la maladie en dehors de cette association.
Plus rarement, d'autres vascularites ont été observées en association avec la FMF, comme la granulomatose avec polyangéite, polyangéite microscopique et la maladie de Takayasu. La coexistence de FMF et le lupus érythémateux disséminé a été également discutée.
4- FMF et spondylarthropathie (SPA) : les mutations MEFV, en particulier M694V, sont significativement plus fréquentes chez les patients atteints de SPA. Les patients atteints de spondylarthrite ankylosante et porteurs d'une mutation MEFV semblent développer une maladie plus sévère.
5- FMF et polyarthrite rhumatoïde (PR) : la mutation MEFV ne semble pas présenter un facteur prédisposant au développement de la maladie, mais contribue à sa sévérité.
6- La coexistence de la FMF et l'arthrite juvénile idiopathique est très rare.
7- Les variations de séquence MEFV peuvent être responsables de la sévérité de la goutte.
8- La mutation MEFV semble potentialiser l'expression des MICI.
9.FMF et infertilité : Chez la femme, il a longtemps été considéré que la maladie avait un impact négatif sur la fertilité en raison du risque d'adhérences tubo-ovariennes liées à la fibrose péritonéale séquellaire des accés inflammatoires.
Une étude Turque a récemment rapporté une prévalence d'infertilité plus élevée dans la population de patients atteints de FMF (14,6 %) par rapport aux taux d'infertilité féminine en population générale (8,6 %) ; le recours à la procréation médicalement assistée était plus élevé chez les patients avec FMF par rapport à des patients atteints de maladie de Behçet dans l'étude d'Uzunaslan et al [16]. Les facteurs associés à l'infertilité sont un nombre de crises significativement plus élevé, un début plus précoce de la maladie, les génotypes homozygotes ou hétérozygotes composites M694V et M680I et des patientes diagnostiquées et traitées tardivement, inobservantes ou non répondeuses à la colchicine [5].

QUELLES AVANCÉES DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA FMF ?

Il n'y a à ce jour aucun traitement curatif de la FMF. Depuis 1970, la colchicine est le seul traitement prophylactique efficace (95% des cas) de la FMF qui permet de diminuer la fréquence et la sévérité des accès, de prévenir le développement de l'amylose et de stabiliser la détérioration de la fonction rénale en cas d'installation de l'amylose. Elle doit être prescrite au long cours à tous les patients diagnostiqués de FMF.
Il a également été montré que l'utilisation de la colchicine au cours de la grossesse n'était pas associée à un risque accru de fausses couches ou de malformation foetale.
L'incidence des fausses couches était à l'inverse significativement moins élevée en comparaison aux patientes non traitées. Les recommandations européennes approuvent et recommandent son utilisation au cours de la grossesse et de l'allaitement. Il est préconisé de prendre la colchicine au mo-

ment d'une tétée car son pic de concentration dans le lait maternel survient environ 2h après la prise orale.

Les avancées dans la connaissance des bases moléculaires de la FMF, soulignant le rôle central de l'IL-1β 1β et son implication dans la physiopathologie de la FMF, ont permis de développer de nouveaux médicaments qui ciblent principalement l'IL-1β et qui semblent efficaces pour une meilleure prise en charge des patients résistants ou intolérants ou ayant une contre-indication à la colchicine[17].

Les traitements alternatifs de première intention à la colchicine sont les inhibiteurs de l'IL1 : anakinra, canakinumab. Plusieurs études ont rapporté leur efficacité dans la prévention des accès inflammatoires en cas de résistance ou d'intolérance à la colchicine. A l'heure actuelle, leur utilisation n'est pas encore validée[18].

Les anti Interleukine 6 seront proposés en seconde intention

Les anti TNF alpha (Tumor Necrosis Factor alpha) : étanercept, infliximab, golimumab ou adalimumab sont également utilisés, ils semblent être intéressants surtout en cas de FMF avec une spondylarthropathie ou une vasculaire associée. Des observations cliniques récentes ont décrit des améliorations d'amylose rénale traitées par anti-TNFα.

L'interféron alpha a donné des réponses contradictoires selon les études publiées, et sa tolérance est limitée.

Thalidomide et Sulphasalazine ont également été proposés dans la littérature.

CONCLUSION :

Bien que rare, la FMF prototype des maladies auto-inflammatoires, est la cause la plus fréquente des fièvres récurrentes héréditaires et la forme héréditaire la plus répandue dans le monde.

Ces dernières années les avancées récentes et remarquables relatives aux nouveaux phénotypes et mécanismes génétiques liés au gène de la FMF, au diagnostic et approches thérapeutiques des PAAD ont permis une meilleure connaissance et prise en charge de la FMF.

RÉFÉRENCES

[1] The International FMF Consortium (1997) Ancient missense mutations in a new member of the Ro-Ret gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. Cell 90:787–807.
[2] Drenth Joost P.H., van der Meer Jos W.M. Hereditary periodic fever. N Engl J Med, 2001, 345, No. 24, 1748-1757.
[3] Tidow N, Chen X, Müller C, Kawano S, Gombart AF, Fischel- Ghodsian N, Koeffler HP. Hematopoietic-specific expression of MEFV, the gene mutated in familial Mediterranean fever, and subcellular localization of its corresponding protein, pyrin. Blood. 2000 Feb 15; 95(4):1451-5.
[4] Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean Fever in the world. Arthritis Rheum. 2009 Oct 15; 61(10):1447-53.
[5] La HAS (Haute Autorité de Santé). PNDS (protocole national de diagnostic et de soins) la fièvre méditerranéenne familiale 2022
[6] Martin BrolyGuilaineBoursier :La FMF :Nouveaux phénotypes et mécanismes génétiques.Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine Volume 208,Issue 2,February 2024,Pages 199-207
[7] Méry JP, Dodé C, Grateau G. Les fièvres récurrentes héréditaires à l'ère de la biologie moléculaire. Médecine/Sciences 2001 ; 17 : 1008- 16.
[8] Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R, Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. Cell. 2010 Mar 19; 140(6):784- 90.
[9] Lorenzo Calligaris, Federico Marchetti ,A lberto Tommasini, Alessandro Ventura. The efficacy of anakinra in an adolescent with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. European Journal of Pediatrics. 2008, Vol; 167. pp 695-696.
[10] Gershoni-Baruch R, Brik R, Zacks N, Shinawi M, Lidar M, Livneh A. The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum. 2003 Apr; 48(4):1149-55.
[11] Ebrahimi-Fakhari D, Schönland SO, Hegenbart U et al. Familial Mediterranean fever in Germany: clinical presentation and amyloidosis risk. Scand J Rheumatol. 2013;42(1):52-8.
[12] La HAS (Haute Autorité de Santé). PNDS (protocole national de diagnostic et de soins) la fièvre méditerranéenne familiale 2022.
[13] Sarı İ, Birlik M, Kasifoğ lu T. Familial Mediterranean fever: an updated review. Europen Journal of Rheumatology. 2014;1(1):21–33.
[14] L. BELMAHI, A. LAAMRI1, I. CHERKAOUI et A. SEFIANI. Diagnostic moléculaire de la Fièvre Méditerranéenne Familiale A propos de 42 cas. Biologie et Santé vol. 6, n°2, 2006.
[15] Rapezzi C, Perugini E, Salvi F, et al. Phenotypic and genotypic heterogeneity in transthyretin-related cardiac amyloidosis: towards tailoring of therapeutic strategies? Amyloid. 2006;13:143–53.
[16] Uzunaslan D, Saygin C, Hatemi G, Tascilar K, Yazici H. No appreciable decrease in fertility in Behçet's syndrome. Rheumatology (Oxford). mai 2014;53(5):828-33.
[17] Dinarello CA .Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. Blood. 2011 Apr 7; 117(14):3720-32.
[18] Rosa Roldan,Adela M. Ruiz, Maria D. Miranda. Anakinra: New therapeutic approach in children with Familial Mediterranean Fever resistant to colchicine. Joint Bone Spine. Volume 75, Issue 4, July 2008, Pages 504– 505.

Hépatite auto-immune : Recommandations EASL 2025- Mise au point clinique pour internistes et hépatologues

Autoimmune Hepatitis: 2025 EASL Guidelines-Clinical Update for Internists and Hepatologists

S. Larbani, N. Lyazidi, S. Ayoub

Service de Médecine Interne, CHU Issad Hassani, Beni Messous, Faculté de Médecine d'Alger.

RÉSUMÉ

Contexte : L'hépatite auto-immune (HAI) est une affection chronique du foie d'origine immunologique, caractérisée par une inflammation hépatocytaire, une hypergammaglobulinémie à IgG, la présence d'auto-anticorps et des lésions histologiques spécifiques. En mai 2025, l'European Association for the Study of the Liver (EASL) a publié une nouvelle version de ses recommandations, actualisant profondément celles de 2015.

Objectif : Revue critique des nouveautés des recommandations EASL 2025 concernant le diagnostic, le traitement et le suivi des patients atteints de HAI, avec comparaison aux recommandations de 2015 et discussion de leurs implications pratiques.

Sources : Recommandations EASL 2025 et littérature scientifique évaluée par les pairs (PubMed, Scopus, 2015–2025).

Contenu : Les points majeurs incluent la simplification du diagnostic, le recentrage sur l'histologie, la reconnaissance du mycophénolate mofétil (MMF) en première intention, le retrait du budésonide en traitement initial, et la formalisation des stratégies de suivi.

Implications : Cette révision promeut une approche pragmatique, individualisée et sécurisée de la HAI.

Mots-clés : Hépatite auto-immune, Biopsie hépatique, Recommandations EASL, Immunosuppresseurs, Cirrhose

ABSTRACT

Background: Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic immune-mediated liver disease characterized by hepatocellular inflammation, hypergammaglobulinemia, autoantibodies, and interface hepatitis. In May 2025, the European Association for the Study of the Liver (EASL) released updated clinical guidelines, replacing the 2015 version.

Objective: To critically review the key updates of the EASL 2025 recommendations on AIH diagnosis, treatment, and follow-up, with comparison to the 2015 guidelines and discussion of clinical implications.

Sources: EASL 2025 Guidelines and peer-reviewed medical literature indexed in PubMed and Scopus (2015–2025).

Content: Major changes include simplified diagnostic criteria, histology-focused evaluation, acceptance of mycophenolate mofetil as first-line therapy, withdrawal of budesonide, and structured long-term monitoring strategies.

Implications: The 2025 EASL update supports a more pragmatic, individualized, and safer approach to managing AIH.

Keywords: Autoimmune hepatitis, Liver biopsy, EASL guidelines, Immunosuppressive therapy, Cirrhosis

INTRODUCTION

L'hépatite auto-immune (HAI) est une maladie inflammatoire chronique du foie d'origine immunologique, qui peut évoluer vers une cirrhose et une insuffisance hépatique terminale. Longtemps considérée comme rare, sa reconnaissance clinique s'est largement améliorée au cours des deux dernières décennies, notamment grâce à la formalisation des critères de diagnostic, à une meilleure sensibilisation des praticiens et à l'accès facilité aux examens histologiques et immunologiques [1,2].

L'EASL (European Association for the Study of the Liver) est la principale société savante européenne dédiée à l'étude des maladies du foie. Fondée en 1966, elle regroupe aujourd'hui plusieurs milliers de professionnels de santé, cliniciens et chercheurs, investis dans l'hépatologie. Elle publie régulièrement des recommandations de pratique clinique fondées sur des méthodologies rigoureuses (GRADE, Delphi), qui servent de référence dans de nombreux pays, bien au-delà de l'Europe [3,4].

En mai 2025, l'European Association for the Study of the Liver (EASL), principale société savante européenne de référence en hépatologie, a publié une actualisation majeure de ses recommandations, succédant à la version de 2015 [5]. Cette révision est le fruit d'un travail multidisciplinaire associant hépatologues, internistes, pathologistes et chercheurs, intégrant les données les plus récentes de la littérature (méthode GRADE, Delphi et niveaux de preuve).

Par rapport aux recommandations de 2015, cette nouvelle mouture met l'accent sur la simplification du raisonnement diagnostique, la hiérarchisation thérapeutique plus pragmatique, l'individualisation des soins (notamment chez les enfants et les patients cirrhotiques), et une surveillance à long terme mieux structurée.

L'objectif de cette mise au point est d'expliciter, chapitre par chapitre, les principaux changements apportés par les recommandations EASL 2025 sur l'hépatite auto-immune, d'en discuter les fondements scientifiques et les implications concrètes pour la pratique clinique des internistes et des hépatologues.

1. DÉFINITION ET GÉNÉRALITÉS

L'hépatite auto-immune (HAI) est une maladie hépatique d'origine immunologique, rare mais potentiellement grave, qui repose sur une activation inappropriée du système immunitaire contre les hépatocytes. Elle se distingue par sa chronicité, son expression clinique polymorphe et son risque évolutif vers la cirrhose, voire l'insuffisance hépatique terminale si elle n'est pas traitée.

Contrairement aux hépatites d'étiologie virale ou toxique, l'HAI n'a pas de cause infectieuse ou médicamenteuse identifiée. Elle résulte d'une perte de tolérance immunitaire, avec production d'auto-anticorps et activation lymphocytaire, menant à une hépatite d'interface caractéristique à l'histologie [5]. L'incidence actuelle est estimée entre 1 et 2 cas pour 100 000 personnes/an en Europe, avec une prévalence de 15 à 25 cas pour 100 000 habitants. Elle touche préférentiellement les femmes (sex-ratio environ 4:1), mais peut également survenir chez l'enfant et le sujet âgé [6,7].

Le diagnostic repose sur un ensemble d'arguments cliniques, biologiques et histologiques : élévation persistante des transaminases, hypergammaglobulinémie polyclonale à IgG, présence d'auto-anticorps sériques (ANA, SMA, LKM1, LC1), et anomalies histologiques typiques (hépatite d'interface, infiltrats lymphoplasmocytaires, rosettes hépatocytaires). L'évolution naturelle sans traitement est marquée par une progression vers la fibrose et la cirrhose, souvent insidieuse [8].

Les recommandations EASL 2015 intégraient encore le score diagnostique de l'IAIHG (International Autoimmune Hepatitis Group), qui reposait sur une pondération complexe de données biologiques, sérologiques et histologiques, avec une classification en « probable » ou « certain ». La classification en sous-types (type 1, 2, 3), fondée sur le profil auto-anticorps, y était encore mentionnée, bien que son intérêt clinique ait été de plus en plus remis en question [9].

Les recommandations EASL 2025 opèrent un changement de paradigme important. Le score IAIHG est désormais jugé obsolète en pratique clinique courante. L'approche repose dorénavant sur une analyse intégrée, valorisant davantage l'histologie hépatique et le contexte clinique global. La classification en sous-types est officiellement abandonnée, faute de valeur pronostique ou thérapeutique démontrée. L'objectif est de favoriser une application plus simple, pragmatique et reproductible dans des contextes variés, y compris en dehors des centres experts [10,11].

2. DONNÉES PHYSIOPATHOLOGIQUES

L'hépatite auto-immune (HAI) est le résultat d'une perte de tolérance immunitaire vis-à-vis des antigènes des hépatocytes. Cette rupture d'équilibre immunologique repose sur des mécanismes complexes et partiellement élucidés, faisant intervenir des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux.

Sur le plan immunologique, la HAI est dominée par une réponse lymphocytaire T dirigée contre les cellules hépatiques. Les lymphocytes T CD4+ et CD8+ infiltrent le parenchyme hépatique et activent des voies pro-inflammatoires impliquant des cytokines telles que l'IL-17, l'IL-6 et le TNF-α. Ces cytokines favorisent l'amplification de la réaction inflammatoire et l'activation des cellules stellaires hépatiques, contribuant à la fibrose progressive [12,13]. L'axe IL-2/FOXP3 semble quant à lui perturbé, traduisant un défaut de régulation par les lymphocytes T régulateurs (Treg).

Les auto-anticorps fréquemment retrouvés dans l'HAI (ANA, SMA, LKM1, LC1) reflètent l'activation humorale secondaire, mais leur rôle pathogénique direct n'est pas démontré. Ils constituent surtout des marqueurs diagnostiques utiles. Le profil auto-anticorps peut varier selon l'âge, le sexe, le terrain génétique, sans impact thérapeutique démontré, ce qui justifie leur moindre valorisation dans les recommandations EASL 2025 [11].

Sur le plan génétique, des associations fortes ont été retrouvées avec les allèles HLA-DRB103:01 et DRB104:01, en particulier dans les populations européennes. Ces allèles sont associés à un début plus précoce de la maladie et une réponse favorable à la corticothérapie. Des polymorphismes de gènes régulateurs de la réponse immunitaire, tels que CTLA-4, PD-1 et SH2B3, ont aussi été identifiés comme facteurs de susceptibilité dans plusieurs études de génomique à grande échelle (GWAS) [14,15].

Enfin, plusieurs facteurs déclenchants environnementaux ont été suggérés, bien que leur rôle reste spéculatif : infections virales (EBV, CMV), exposition médicamenteuse (minocycline, nitrofurantoïne), ou même microbiote intestinal altéré [16]. Toutefois, aucun agent unique n'a été formellement identifié comme cause déclenchante universelle, ce qui conforte l'hypothèse multifactorielle.

La compréhension approfondie de ces mécanismes est cruciale, car elle ouvre la voie à de futures thérapies ciblées, notamment les agents biologiques anti-TNF, anti-IL-6 ou modulateurs de co-stimulation immunitaire, actuellement en cours d'évaluation dans des essais cliniques précoces.

3. DIAGNOSTIC EN 2025 : VERS UNE SIMPLIFICATION INTÉGRÉE ET CENTRÉE SUR L'HISTOLOGIE

Le diagnostic de l'hépatite auto-immune repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, immunologiques et histologiques. En 2025, les recommandations de l'EASL proposent un tournant majeur : la simplification du parcours diagnostique, en abandonnant l'usage systématique du score IAIHG de 1999 au profit d'une évaluation globale plus accessible et applicable au lit du malade.

Critères diagnostiques recommandés en 2025

Selon l'EASL 2025, le diagnostic repose sur cinq critères principaux :

• Cytolyse hépatique significative : élévation persistante des ALAT ou ASAT > 5× la normale
• Hypergammaglobulinémie à IgG : > 1,1× la normale
• Présence d'auto-anticorps : ANA, SMA, LKM1 ou LC1, détectés par ELISA ou IFI sur cellules HEp-2, avec validation technique obligatoire
• Aspect histologique évocateur : hépatite d'interface, infiltrat lymphoplasmocytaire, présence de rosettes hépatocytaires
• Exclusion des causes alternatives : virales (VHB, VHC, VIH), métaboliques (NASH, surcharge en fer/cuivre), médicamenteuses ou toxiques

La biopsie hépatique conserve un rôle central, avec des critères précisés selon le groupe International AIH Pathology Group [17,18].

Ce qui change par rapport aux recommandations de 2015

• Abandon du score IAIHG comme outil central de diagnostic : jugé peu pratique, complexe et non validé dans tous les contextes cliniques [19]
• Disparition des sous-types (type 1, 2, 3) : jugés non discriminants en pratique, sans impact pronostique ou thérapeutique [20]
• Acceptation de nouvelles techniques de détection des anticorps (ELISA, IFI HEp-2) à condition d'un contrôle qualité rigoureux
• Recentrage sur l'histologie, qui devient le pivot diagnostique, particulièrement en cas de discordance clinico-biologique

Discussion : bénéfices et limites de cette nouvelle approche

Points forts :

• Permet une application plus souple, mieux adaptée à la pratique clinique quotidienne, notamment dans les centres non spécialisés
• Réduit le risque de sous-diagnostic lié à l'exclusion arbitraire par un score rigide
• Valorise les données histologiques, souvent négligées, mais centrales dans la stratification du risque [21]

Limites potentielles :

• La disparition du score IAIHG pourrait désorienter les cliniciens peu expérimentés, qui y voyaient un repère utile
• L'interprétation des auto-anticorps reste sujette à variabilité inter-laboratoires
• La biopsie hépatique, bien que centrale, peut être contre-indiquée ou refusée, posant le problème du diagnostic de certitude

En somme, les recommandations 2025 proposent une stratégie plus intuitive, centrée sur les éléments les plus robustes (histologie, auto-immunité humorale, exclusion étiologique), en cohérence avec une médecine individualisée.

4. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE EN 2025 : NOUVELLES STRATÉGIES, ABANDON DU BUDÉSONIDE ET RÔLE CENTRAL DU MMF

Le traitement de l'hépatite auto-immune vise à induire une rémission complète (clinique, biologique, histologique) tout en minimisant les effets indésirables de l'immunosuppression. Il repose traditionnellement sur une corticothérapie initiale suivie d'un traitement d'entretien prolongé.

RECOMMANDATIONS EASL 2025

Les nouvelles recommandations confirment cette séquence mais apportent des ajustements fondamentaux :

• **Phase d'induction :** la prednisolone reste recommandée à la dose initiale de 0,5–1 mg/kg/j, suivie d'une réduction progressive en fonction de la réponse. L'association immédiate avec un immunosuppresseur est conseillée pour limiter les effets secondaires glucocorticoïdes [22].

• **Traitement d'entretien :**

- L'azathioprine (1–2 mg/kg/j) conserve sa place historique en première intention.
- Le mycophénolate mofétil (MMF) est désormais validé comme alternative équivalente dès la première ligne, notamment en cas d'intolérance à l'azathioprine ou de contre-indications (TPMT basse, grossesse planifiée, etc.) [23,24].
- Le budésonide est formellement déconseillé, y compris chez les patients non cirrhotiques, en raison de données d'efficacité jugées insuffisantes et d'un risque de rechute accru [25].

• **Traitements de recours :**

- Le tacrolimus, les agents anti-TNF, le rituximab, et les thérapies émergentes (anti-IL-2, cellules T régulatrices) peuvent être proposés en cas d'échec, en contexte expert [26,27].

Comparaison avec les recommandations EASL 2015

• En 2015, le MMF n'était envisagé qu'en seconde intention.
• Le budésonide était recommandé pour les formes légères non cirrhotiques.
• Les biothérapies étaient peu abordées.

Discussion : bénéfices et limites du nouveau cadre thérapeutique

Points forts :
• L'adoption du MMF en première intention reflète une meilleure tolérance et un profil d'efficacité comparable à l'azathioprine, en particulier chez les patients jeunes ou ayant une TPMT basse [28].
• L'exclusion du budésonide améliore la cohérence des schémas thérapeutiques et évite les traitements partiellement efficaces.
• L'introduction de stratégies personnalisées permet d'adapter la prise en charge aux comorbidités, profils histologiques et préférences du patient [29].

Limites :
• L'absence de recommandation précise sur la durée optimale du traitement reste une faiblesse persistante.
• Les données comparatives MMF vs AZA restent limitées à des cohortes restreintes ou des analyses rétrospectives [30].
• Le coût et l'accessibilité du MMF peuvent représenter un frein dans certains contextes.
Les recommandations EASL 2025 modernisent ainsi le traitement de la HAI, s'appuyant sur des études récentes et visant une meilleure personnalisation, tout en nécessitant des validations supplémentaires par essais contrôlés.

5. SUIVI À COURT, MOYEN ET LONG TERME

Le suivi longitudinal du patient atteint d'HAI constitue un pilier essentiel de la prise en charge, tant pour confirmer l'efficacité thérapeutique que pour détecter les effets indésirables et prévenir les complications évolutives. Il est recommandé d'adapter la fréquence et le contenu du suivi aux différentes phases de la maladie.
- Suivi à court terme (0 à 3 mois) : Cette période critique requiert une évaluation mensuelle incluant un examen clinique ciblé et des dosages biologiques (transaminases, IgG, NFS, bilirubine, INR). L'objectif est de confirmer l'efficacité initiale du traitement d'induction et d'identifier rapidement une éventuelle intolérance médicamenteuse.
- Suivi à moyen terme (3 à 12 mois) : À ce stade, les consultations peuvent être espacées tous les 2 à 3 mois. L'évaluation repose sur les mêmes paramètres biologiques, mais inclut un bilan hépatique élargi (phosphatases alcalines, GGT) et une surveillance des effets secondaires, notamment cytopénies, pancréatite et troubles métaboliques induits par les corticoïdes ou les immunosuppresseurs [31]. Un dosage de la TPMT ou des métabolites de l'azathioprine peut être réalisé en cas de réponse suboptimale.
- Suivi à long terme (> 12 mois) : Une fois la stabilisation obtenue, un suivi tous les 3 à 6 mois est recommandé. Chez les patients avec cirrhose prouvée, une échographie hépatique et un dosage de l'AFP sont à réaliser tous les 6 mois, conformément aux recommandations de dépistage du carcinome hépatocellulaire (CHC) [32].
- Suivi annuel : Un bilan annuel multidimensionnel est recommandé, incluant un profil lipidique, une glycémie à jeun, une ostéodensitométrie en cas de corticothérapie prolongée, et un contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires.

Éducation thérapeutique et observance : À toutes les étapes, une évaluation de l'adhésion au traitement, des connaissances du patient sur la maladie, et de l'impact psycho-social de la pathologie est indispensable. L'accompagnement psychologique et la coordination avec le médecin traitant ou les centres experts renforcent la durabilité du suivi.

6. CRITÈRES DE RÉMISSION ET INDICATIONS DE BIOPSIE HÉPATIQUE DE CONTRÔLE (PBH)

La rémission de l'hépatite auto-immune (HAI) repose sur une évaluation intégrée qui combine les données cliniques, biologiques et, dans certaines situations, histologiques. L'objectif est de garantir une réponse complète au traitement avant toute tentative d'arrêt de l'immunosuppression, afin de limiter les rechutes à long terme.

• Recommandations EASL 2025

Selon les recommandations 2025, la rémission complète est définie par trois critères principaux :
1) Une normalisation des transaminases (ASAT, ALAT)
2) Une normalisation des IgG sériques, et
3) L'absence de symptômes d'activité hépatique. Ces éléments doivent être stables pendant une période minimale de 12 mois avant d'envisager un sevrage thérapeutique [33,34].
La biopsie hépatique de contrôle (PBH) n'est plus systématique, mais reste recommandée dans des cas sélectionnés, notamment lorsque des incertitudes persistent malgré des paramètres biologiques normaux. En particulier, la PBH peut être utile avant l'arrêt du traitement, ou en cas de discordance clinico-biologique, réponse incomplète, ou suspicion d'évolution vers la fibrose [35,36]. Une PBH montrant une activité inflammatoire même minime peut être un argument pour maintenir l'immunosuppression.
- Comparaison avec les recommandations EASL 2015
En 2015, la rémission était définie essentiellement par des critères biochimiques, et la PBH n'était envisagée que dans des contextes particuliers (cirrhose suspectée, discordances, etc.). En 2025, les experts insistent davantage sur l'importance d'une rémission complète, qui ne repose pas uniquement sur la biologie mais aussi sur l'absence d'activité histologique significative. La PBH prend donc une place plus nuancée : non obligatoire, mais fortement recommandée dans des situations à risque.
Discussion : points forts et limites

- Points forts :
• Le principal avantage de cette approche combinée est de réduire les risques de rechute après sevrage, en sélectionnant mieux les patients susceptibles de maintenir leur rémission sans traitement.
• Elle permet aussi une personnalisation de la durée du traitement, qui n'est plus standardisée mais adaptée à la stabilité du patient.

- Limites :
• La PBH reste un examen invasif, parfois mal accepté par les patients.
• Son interprétation peut varier selon l'expertise anatomo-pathologique locale.
• L'absence de marqueurs non invasifs validés rend encore difficile une évaluation purement biologique de la rémission [37].
• Des alternatives émergent, telles que :
- L'élastographie hépatique par FibroScan ou ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse).
- Les scores non invasifs comme le score de Mayo AIH, le score ALT/IgG.
- Les biomarqueurs sériques comme la ferritine, les cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF-α), ou encore les ratios combinés d'enzymes hépatiques et immunoglobulines.
Toutefois, leur sensibilité et spécificité restent insuffisantes à ce jour pour remplacer la PBH [38,39].
En conclusion, la rémission dans la HAI selon l'EASL 2025 est mieux encadrée, mais nécessite encore un suivi expert et multidimensionnel pour limiter les rechutes tout en évitant les traitements prolongés inutiles.

7. CAS PARTICULIERS : ENFANTS ET CIRRHOSES

-Enfants

L'approche thérapeutique et diagnostique chez l'enfant est globalement similaire à celle de l'adulte, mais elle nécessite une surveillance clinique et biologique plus rapprochée.
Les formes mixtes, notamment les syndromes de chevauchement entre HAI et cholangite sclérosante, sont plus fréquentes dans cette population. Elles doivent impérativement être prises en charge dans des centres experts en hépatologie pédiatrique, compte tenu de leur complexité et de leur pronostic [40,41].
L'utilisation du mycophénolate mofétil (MMF) est également possible chez l'enfant, mais nécessite une adaptation posologique et un suivi rigoureux des effets indésirables.

-Cirrhose

Les patients cirrhotiques doivent bénéficier d'une surveillance stricte pour dépister précocement un carcinome hépatocellulaire (CHC), incluant une échographie hépatique et un dosage de l'alpha-foetoprotéine (AFP) tous les 6 mois [42].
L'évaluation de l'hypertension portale est recommandée (par mesure du gradient de pression portale ou endoscopie digestive haute à la recherche de varices œsophagiennes).
Il est essentiel d'anticiper précocement une inscription sur liste de transplantation hépatique chez les patients présentant une cirrhose décompensée ou des critères de mauvais pronostic (MELD > 15, insuffisance hépatocellulaire).

-Ce qui change par rapport à EASL 2015

Les formes pédiatriques rares ou chevauchantes faisaient l'objet de recommandations peu détaillées dans la version 2015 ; en 2025, l'EASL insiste sur leur gestion spécialisée.

La surveillance du CHC chez les cirrhotiques est désormais formalisée dans un algorithme avec échographie et AFP semestriels, ce qui renforce la détection précoce des complications graves.

8. CONCLUSION

Les recommandations 2025 de l'EASL sur l'hépatite auto-immune marquent une avancée décisive vers une médecine plus personnalisée, rigoureuse et cohérente. Elles se distinguent par plusieurs apports majeurs :

• Une simplification du diagnostic, recentré sur les éléments cliniques, biologiques et surtout histologiques, facilitant la prise en charge précoce.

• Une clarification des critères de rémission, combinant normalisation biologique durable et évaluation histologique raisonnée, afin de réduire les rechutes.

• L'intégration du mycophénolate mofétil comme traitement de première ligne, offrant une alternative efficace et mieux tolérée à l'azathioprine.

• Le retrait du budésonide, décision fondée sur une évaluation critique des données d'efficacité et de sécurité.

• Une structuration du suivi à court, moyen et long terme, avec un accent sur la prévention des complications, notamment en cas de cirrhose.

• Une attention renforcée aux situations particulières, telles que l'enfant ou le patient cirrhotique, traduisant une volonté d'adaptation aux réalités cliniques.

• Par ailleurs, la reconnaissance de l'intérêt, mais non du caractère systématique, de la biopsie hépatique de contrôle illustre l'effort d'équilibre entre précision diagnostique et limitation des gestes invasifs.

Ces orientations modernes et scientifiquement fondées placent les cliniciens dans des conditions optimales pour prendre des décisions éclairées, tout en encourageant une évolution future vers des outils non invasifs plus performants. L'EASL 2025 fournit ainsi un socle actualisé, robuste et applicable pour améliorer durablement le pronostic et la qualité de vie des patients atteints de HAI.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier l'ensemble des membres du service de médecine interne du CHU de Beni Messous, ainsi que le conseil scientifique de l'hôpital, la DAMP et l'administration générale pour leur soutien.

Déclaration de conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts en lien avec ce travail.

RÉFÉRENCES

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune Hepatitis. J Hepatol. 2025;S0168-8278(25):00173-4.
2. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines: Autoimmune Hepatitis. J Hepatol. 2015;63(4):971–1004.
3. Czaja AJ. Current treatment strategies for autoimmune hepatitis. World J Gastroenterol. 2021;27(1):5–20.
4. Zachou K, et al. Mycophenolate mofetil as an alternative first-line therapy in autoimmune hepatitis. Aliment Pharmacol Ther. 2016;43(9):974–985.
5. Manns MP, et al. Autoimmune hepatitis—update 2020. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020;17:453–466.
6. Liberal R, et al. Biomarkers for autoimmune hepatitis: Diagnostic utility and monitoring treatment response. Liver Int. 2022;42(3):541–551.
7. Mack CL, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Children and Adolescents. Hepatology. 2022;76(2):819–834.
8. Sebode M, et al. Consensus statement on liver histology in autoimmune hepatitis: Recommendations from the International Autoimmune Hepatitis Group. J Hepatol. 2018;68(4):1099–1110.
9. Pape S, et al. Non-invasive assessment in autoimmune hepatitis: Current perspectives. World J Hepatol. 2020;12(10):757–773.
10. Lammert C, et al. Long-term Outcomes of Autoimmune Hepatitis: A Single Center Experience. Hepatol Commun. 2023;7(5):e0054.
11. European Association for the Study of the Liver. Management of Hepatocellular Carcinoma. J Hepatol. 2022;77(2):370–398.
12. Baveno VII Faculty. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. J Hepatol. 2022;76(4):959–974.
13. Lohse AW, Sebode M. Autoimmune hepatitis: current and future therapeutic options. Liver Int. 2022;42(5):1031–1044.
14. Hennes EM, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology. 2008;48(1):169–176.
15. Montano-Loza AJ, et al. Mycophenolate mofetil for autoimmune hepatitis: a prospective evaluation. Liver Int. 2017;37(5):711–718.
16. Ngu JH, et al. Long-term outcomes of autoimmune hepatitis: a 25-year longitudinal study. Hepatology. 2016;64(1):54–64.
17. Lim KN, et al. Non-invasive biomarkers for autoimmune hepatitis: Current and future perspectives. Clin Mol Hepatol. 2023;29(1):1–13.
18. Liberal R, Vergani D, Mieli-Vergani G. Clinical significance of autoantibodies in autoimmune hepatitis. J Autoimmun. 2013;46:17–24.
19. Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune hepatitis. Hepatology. 2008;48(5):1540–1548.
20. Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology guidelines for management of autoimmune hepatitis. Gut. 2011;60(12):1611–1629.
21. Al-Chalabi T, et al. Impact of gender and age at diagnosis on the natural history of autoimmune hepatitis. Hepatology. 2008;48(2):544–551.
22. Boberg KM, et al. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement. J Hepatol. 2011;54(2):374–385.
23. Terziroli Beretta-Piccoli B, et al. Diagnosis and classification of autoimmune hepatitis. Autoimmun Rev. 2014;13(4-5):445–453.
24. Heinemann FM, et al. Autoantibody profiles in autoimmune liver diseases. Clin Chim Acta. 2019;493:99–105.
25. Efe C, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: historical and current perspectives. J Clin Transl Hepatol. 2014;2(2):74–79.
26. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. N Engl J Med. 2006;354(1):54–66.
27. Heneghan MA, et al. Management and prognosis of autoimmune hepatitis. Hepatology. 2013;57(6):2109–2120.
28. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C. J Hepatol. 2020;73(5):1170–1218.
29. Efe C, et al. Real-life experience of azathioprine and MMF as first-line treatments in AIH. Liver Int. 2023;43(2):265–274.
30. Montano-Loza AJ, Czaja AJ. Advances in the diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2022;18(1):24–36.
31. Liver Cancer Study Group of Japan. The general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer. 6th ed. Tokyo: Kanehara; 2021.
32. O'Grady JG. Clinical guidelines for hepatocellular carcinoma surveillance. Hepatol Int. 2021;15(3):543–552.
33. Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis in children: what is different from adult AIH? Semin Liver Dis. 2009;29(3):297–306.
34. Gleeson D. Practical issues in the management of autoimmune hepatitis. Clin Liver Dis. 2018;22(3):773–793.
35. Dyson JK, et al. British Society of Gastroenterology/BSG guidelines on the management of autoimmune hepatitis. Gut. 2020;69(2):387–404.
36. Czaja AJ. Difficult treatment decisions in autoimmune hepatitis. World J Gastroenterol. 2014;20(38):13972–13993.
37. Hartl J, et al. Long-term outcome of autoimmune hepatitis: High relapse rates under steroid-free maintenance. J Hepatol. 2017;66(1):89–97.
38. Spada E, et al. Elastography and non-invasive assessment in autoimmune liver diseases. Liver Int. 2020;40(6):1351–1363.
39. Caviglia GP, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis and inflammation in AIH. Clin Liver Dis. 2023;27(2):197–210.
40. Andrade RJ, et al. Drug-induced liver injury: an update. Arch Toxicol. 2019;93(12):3381–3407.
41. Hou J, et al. Efficacy of MMF vs azathioprine in AIH: a meta-analysis. Liver Int. 2022;42(6):1225–1233.
42. Colle I, et al. The impact of tailored treatment in autoimmune hepatitis: Results from a prospective multicenter cohort. J Hepatol. 2024;80(1):23–31.

Quand l'acné démasque une vascularite : Un syndrome pneumo-rénal induit par l'isotrétinoïne.

Isotrétinoïne, Hémorragie alvéolaire diffuse, Glomérulonéphrite rapidement progressive, vascularite associée aux ANCA, Anticorps anti-PR3

H. ARZOUR1, R. SAI1, M. RABHIA1, F. BAGHDALI1, N. BENNADJI1, M. AZOUAOU2 , C. AIT ALI YAHIA3, A. HADDOUCHE4, A. ALGHAZALI5, S. SAMIR SALAH3, F. HADDOUM1

(1) Service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation Rénale. Hôpital-Universitaire Mustapha-Alger.

(2) Service de Dermatologie. Hôpital-Universitaire, Mustapha-Alger. Université des Sciences de la Santé. Faculté de Médecine- Alger, Algérie.

(3) Service d'Immunologie. Hôpital-Universitaire, Mustapha-Alger, Hôpital-Universitaire, Mustapha-Alger. Université des Sciences de la Santé. Faculté de Médecine- Alger, Algérie. Algérie

(4) Service Rhumatologie. ESH Ben Aknoun, Alger. Université des Sciences de la Santé. Faculté de Médecine- Alger, Algérie. Algérie.

(5) Université des Sciences de la Santé. Faculté de Médecine- Alger, Algérie. Algérie

RÉSUMÉ

De nombreuses observations de vascularites à Anticorps Anti-cytoplasme des Polynucléaires Neutrophiles (ANCA) secondaires aux médicaments ont été décrites mais de très rares cas ont été imputés à l'isotrétinoïne.

Cet article rapporte le cas d'un jeune homme de 19 ans traité par l'isotrétinoïne pour une acné sévère, qui a développé une Hémorragie Alvéolaire Diffuse (HAD) et un tableau de Glomérulonéphrite Rapidement Progressive (GNRP) à l'origine d'un syndrome pneumo-rénal sévère, nécessitant un traitement par immunosuppresseurs et plusieurs séances de plasmaphérèse. Les investigations ont révélé la présence d'Anticorps Anti-cytoplasme des Polynucléaires Neutrophiles dirigés contre la protéinase (PR3), suggérant une vascularite associée aux ANCA (Granulomatose à polyangéite) induite par l'isotrétinoïne. Le lien temporel entre l'apparition des symptômes et l'instauration du traitement, sans autre étiologie identifiable possible, a été attribué, dans notre cas, à l'exposition à l'isotrétinoïne.

Mots clés : Isotrétinoïne, Hémorragie alvéolaire diffuse, Glomérulonéphrite rapidement progressive, vascularite associée aux ANCA, Anticorps anti-PR3

ABSTRACT

This article reports the case of a 19-year-old male patient treated with isotretinoin for severe acne, who developed diffuse alveolar hemorrhage (DAH) and Rapidly Progressive Glomerulonephritis (RPGN) leading to a severe pulmonary renal syndrome, requiring immunosuppressive and multiple sessions of plasmapheresis. Investigations revealed the presence of Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA) directed against Proteinase 3(PR3), suggesting isotretinoin –induced ANCA-associated vasculitis (Granulomatosis with polyangiitis). The temporal link between the onset of symptoms and initiation of treatment with no other identifiable etiology possible, was attributed, in our case, to isotretinoin exposure.

Keywords: Isotretinoin, diffuse alveolar hemorrhage, Rapidly Progressive Glomerulonephritis, ANCA associated vasculitis, Anti-PR3-antibodies.

INTRODUCTION

Les vascularites associées aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) sont des affections auto-immunes systémiques rares, caractérisées par une inflammation nécrosante des petits vaisseaux conduisant à une altération de la paroi vasculaire, susceptible d'évoluer vers une sclérose transformant les glomérules en « pain à cacheter » [1,2].

Le diagnostic de vascularite induite par les médicaments repose en grande partie sur la relation temporelle entre l'administration du médicament et l'apparition des symptômes après l'exclusion d'autres étiologies possibles, ainsi que sur la résolution des symptômes après l'arrêt du médicament en cause [3].

Plusieurs médicaments, essentiellement les antithyroïdiens de synthèse, l'hydralazine, l'allopurinol, la sulfasalazine, le lévamisole, la D-pénicillamine et la minocycline peuvent être associés à la production d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) et rarement à de véritables vascularites à ANCA [4].

L'isotrétinoïne orale est un analogue synthétique de la vitamine A, réservé aux cas d'acné nodulaire sévère et résistante et de très rare des cas de pneumopathie et de vascularite induite par l'isotrétinoïne ont été rapportés [3,5].

La granulomatose avec polyangéite (GPA), appelée autrefois maladie de Wegener, est une vascularite (inflammation de la paroi des vaisseaux) nécrosante caractérisée par une atteinte pulmonaire et rénale. C'est une pathologie grave et mortelle en l'absence de traitement [6].

OBSERVATION

Nous rapportons le cas d'un jeune étudiant âgé de 19 ans, traité par isotrétinoïne orale à 20mg/jour pendant 03mois pour une acné nodulo-kystique. Une semaine après l'arrêt du traitement, il a présenté un tableau respiratoire caractérisé par une douleur thoracique droite, une toux avec expectorations hémoptoïques, le tout évoluant dans un contexte fébrile.

Une antibiothérapie empirique a été instaurée avec amoxicilline (2g/jour) et azithromycine (500mg/jour). Cependant peu après son admission, une aggravation de la symptomatologie pulmonaire a été observée, avec l'apparition d'une dyspnée nécessitant une oxygénothérapie.

Devant cette symptomatologie, un test COVID-19 a été réalisé et s'est avéré négatif écartant cette hypothèse.

Des lésions cutanées à type de pétéchies sont apparues au niveau des pieds (Figure 1).

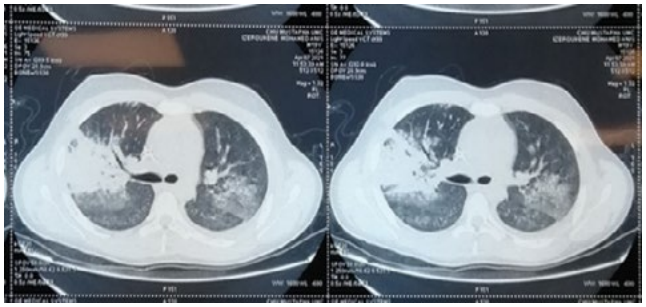
Le bilan biologique initial a révélé une anémie sévère microcytaire hypochrome (Hémoglobine à 06 g/dl), une insuffisance rénale aigue (à 27mg/l de créatinine sanguine), ainsi qu'une élévation des taux de LDH et CPK à 2 fois la normale.

L'analyse urinaire a mis en évidence une hématurie microscopique, une protéinurie à 2g/24heure et l'échographie rénale sans particularités.

Figure 1 : Pétéchies localisées aux membres inférieurs et supérieurs chez un patient de 19ans (Service de Néphrologie Hôpital Universitaire Mustapha Alger).



Figure 2 : TDM Thoracique : opacités en verre dépoli dans les deux champs pulmonaires (Service de Néphrologie, Hôpital Universitaire Mustapha Alger)



Une tomodensitométrie (TDM) thoracique a été réalisée, montrant
Une image de condensation parenchymateuse avec bronchogramme aérique et un syndrome alvéolo-interstitiel diffus bilatéral (plages en verre dépolis, épaississement des septas interlobulaires réalisant un aspect crazy paving) (Fig.2)

Devant ces hémorragies alvéolaires diffuse et le tableau de GNRP, un syndrome pneumo-rénal a été évoqué, et un bilan d'auto-immunité a été demandé.
Ce bilan a révélé la présence d'ANCA avec des anticorps anti PR3 à 273 AU/ml [Valeurs usuelles <16AU/ml].
Compte tenu de cette association, du bilan temporel et de chronologie avec l'exposition à l'isotrétinoïne, et de l'absence d'autres étiologies identifiées, le diagnostic de Granulomatose avec polyangeite (GPA) induite par l'isotrétinoïne a été posé.
Un traitement intensif a été instauré avec 03 bolus de méthylprednisolone à 500mg/jour par voie intraveineuse, puis relais par prednisone orale à 60mg/jour et un traitement par rituximab en perfusion à 500mg, une cure à intervalle de 15jours.
Le patient a bénéficié de 06 séances de plasmaphérèse avec 03 transfusions sanguines iso rhésus pour corriger l'anémie sévère.
Ce traitement combiné visait à contrôler l'inflammation, à éliminer les anticorps auto-immuns et à soutenir les fonctions vitales. L'utilisation des corticoïdes à haute dose, de plasmaphérèse et de rituximab est conforme aux recommandations pour le traitement de la GPA.
L'évolution clinique a été marquée par une réponse favorable au traitement instauré et aux séances de plasmaphérèses.
On a observé une amélioration de sa fonction rénale avec une diminution de la créatininémie à 8 mg/l. Disparition des symptômes pulmonaires, disparition des lésions cutanées et amélioration des images pulmonaires ainsi qu'une diminution significative du taux de d'anticorps anti-PR3 à 1.9 AU /l.

DISCUSSION

La vascularite d'origine médicamenteuse est un type de vascularite systémique secondaire à une exposition médicamenteuse, les médicaments les plus fréquemment associés à la vascularite étaient le propylthiouracile, l'hydralazine, les facteurs de stimulation de colonies, l'allopurinol, le céfaclor, la minocycline, la D-pénicillamine, la phénytoïne, l'isotrétinoïne et le méthotrexate. L'intervalle entre la première exposition et l'apparition des symptômes était extrêmement variable (de quelques heures à plusieurs années) [7].

La majorité des cas de vascularite d'origine médicamenteuse sont positifs aux P-ANCA avec des titres sériques élevés d'anticorps MPO-ANCA, une vascularite médicamenteuse positive aux PR3-ANCA, bien que rare, a également été rapportée avec le propylthiouracile et la cocaïne frelatée.
Ce cas clinique rapporte une complication rare mais grave de l'isotrétinoïne, un médicament largement utilisé dans le traitement de l'acné nodulo-kystique.
Le patient a développé un syndrome pneumo-rénal sévère, manifesté par une hémorragie alvéolaires diffuse et une glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP), associé à la présence d'anticorps anti-PR3(ANCA).
La vascularite médicamenteuse est toujours un diagnostic d'exclusion, le diagnostic repose sur le lien temporel entre l'administration du médicament et l'apparition des symptômes, en l'absence d'autres étiologies possibles, ainsi que sur la résolution des symptômes après l'arrêt du médicament en cause [3].
Le lien temporel étroit entre l'arrêt de l'isotrétinoïne et l'apparition des symptômes, en l'absence d'autres étiologies identifiées, suggère fortement une relation causale [3].
Bien que rare, l'isotrétinoïne a été associée à des cas de vascularite à ANCA, soulignant l'importance de surveiller les patients traités par ce médicament [8].
Les symptômes rapportés de vascularite induite par l'isotrétinoïne sont généralement légers et comprennent de la fièvre, des myalgies, des arthralgies, des épistaxis, des éruptions cutanées morbilliformes et une glomérulonéphrite [3,8].
Notre cas clinique présente des similitudes et des différences par rapport aux cas de vascularite à ANCA induite par l'isotrétinoine rapportés dans la littérature.
Comme décrit par Srinadh Annangi [3], notre patient a développé un syndrome pneumo-rénal sévère, avec une évolution différente. Le cas rapporté par Srinadh Annangi [3], a nécessité une transplantation rénale, alors que, notre patient a bien évolué après un traitement immunosuppresseur et des séances de plasmaphérèse, suggérant une réversibilité possible de l'atteinte rénale dans certains cas.
Par ailleurs, le cas rapporté par P. Reynolds [8], est marqué par des manifestations systémiques : cutanée, musculaire et une atteinte rénale avec l'absence d'ANCA.

Ces observations montrent l'importance d'une vigilance face aux manifestations systémiques chez les patients sous isotrétinoine. [3,8]
Le traitement de la vascularite médicamenteuse comprend l'arrêt du médicament en cause ainsi qu'une immunosuppression, en fonction de la gravité du tableau clinique et de la progression de la maladie [7].
Le traitement agressif avec corticoïdes, plasmaphérèse et rituximab a permis une amélioration clinique et biologique significative, avec normalisation de la fonction rénale et disparition des symptômes.

CONCLUSION

Ce cas clinique met en lumière une complication rare mais potentiellement grave de l'isotrétinoïne, un médicament largement utilisé dans le traitement de l'acné sévère.
Le développement d'un syndrome pneumo-rénal, manifesté par une hémorragie alvéolaire diffuse et une glomérulonéphrite rapidement progressive, associé à la présence d'ANCA anti-PR3, souligne l'importance d'une surveillance attentive des patients sous isotrétinoïne.
Les vascularites à ANCA sont une complication très rare, mais grave des traitements par isotrétinoïne. Un dosage des ANCA doit être effectué en cas d'apparition d'une manifestation systémique en cours de traitement [4].
Les cliniciens doivent suspecter une vascularite médicamenteuse afin de permettre un diagnostic et un traitement rapide et doivent informer les patients des symptômes possibles de la vascularite, cela devrait améliorer les résultats pour les patients.
Ce cas rappelle la nécessité d'une pharmacovigilance et rigoureuse et souligne l'importance de considérer les effets indésirables rares mais graves des médicaments couramment prescrits.

RÉFÉRENCES

[1] Néel A, Degauque N, Bruneau S, Braudeau C, Bucchia M, Caristan A, et al. Pathogénie des vascularites associées aux ANCA en 2021 : mise au point. La Revue de Médecine Interne. 1 févr 2022 ; 43(2):89-97.
[2] TERRIER.B, GUILLEVIN. L. Protocole National de Diagnostic et de Soins Vascularites nécrosantes systémiques (périartérite noueuse et vascularites associées aux ANCA). 2019
[3] Annangi S, Pasha S. Isotretinoin induced small vessel vasculitis: a life-threatening pulmonary-renal syndrome—a case report. Annals of Translational Medicine. avr 2021;9(7):584-584.
[4] Braham A, Houman MH, Rais L, Ben Ghorbel I, Lamloum M, Miled M. Vascularite à anticorps anti-cytoplasme de polynucléaires neutrophiles induite par le benzylthio-uracile. La Presse Médicale. nov 2004;33(19):1331-3.
[5] Oliviero G, Constans P, Caby I, De Rohan Chabot P, Lacherade JC. Pneumopathie induite par l'isotrétinoïne. Rev Mal Respir. 1995;12(6):631-3.
[6] Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. Nat Rev Rheumatol. août 2014;10(8):463-73.
[7] Holder S.M. Ten, Joy M.S., Falk R.J. Manifestations cutanées et systémiques des vascularites médicamenteuses. Annales de pharmacothérapie . 2002 ; 36(1) : 130-147. doi : 10.1345/aph.1A124
[8] Reynolds P, Fawcett H, Waldram R, et al. Delayed onset of vasculitis following isotretinoin. Lancet 1989;2:1216.

Une étude de cas sur La maladie de Castleman en médecine interne : À propos de 03 observations

N. Benkhaira (1) ; L.Benchoufi (1) ; N. Kerouaz (1) ; Y. Kitouni (1)

(1) Service de médecine interne, CHU Benbadis, Constantine, Algérie

RÉSUMÉ

La maladie de Castleman est une pathologie rare se présentant sous différentes entités clinicopathologiques, avec deux types cliniques distincts, la forme unicentrique et la forme pluricentrique, et deux types histologiques distincts, la forme hyalino-vasculaire et la forme plasmocytaire. Nous rapportons trois observations de maladie de Castleman. La première observation est une maladie de castleman multicentrique de type plasmocytaire non associée à HHV8 . La deuxième observation est une maladie de castleman multicentrique associée à une infection par virus HHV-8. La troisième observation correspond à une maladie de castlman unicentrique sur laquelle s'est greffé un lupus érythémateux disséminé, un syndrome des antiphospholitpides secondaire associé à une maladie coeliaque séronégative. Ces observations soulignent le polymorphisme des circonstances de découverte et de la présentation clinique et radiologique de la maladie de Castleman.

Mots clès : Hyperplasie lymphoide angio-folliculaire, adenopathie cervicale, maladie de Castleman, pathologies auto-immunes.

SUMMARY

Castleman disease is a rare pathology presenting in different clinicopathological entities, with two distinct clinical types: the unicentric form and the multicentric form, and two distinct histological types: the hyaline-vascular form and the plasmacytic form. We report three cases of Castleman disease. The first case is a multicentric plasmacytic Castleman disease not associated with HHV-8. The second case is a multicentric Castleman disease associated with HHV-8 infection. The third case corresponds to a unicentric Castleman disease with superimposed disseminated lupus erythematosus, a secondary antiphospholipid syndrome associated with seronegative celiac disease. These cases highlight the polymorphic nature of Castleman disease in terms of discovery circumstances and clinical and radiological presentation.

Keywords : Angiofollicular lymphoid hyperplasia, cervical lymphadenopathy, Castleman disease, autoimmune pathologies.

INTRODUCTION

La maladie de Castleman (MC), ou hyperplasie lymphoïde angiofolliculaire, initialement décrite en 1956, est une entité clinicopathologique caractérisée par une hypertrophie ganglionnaire uni- ou pluricentrique, correspondant à une prolifération lymphoïde polyclonale non maligne d'étiologie inconnue. Elle se distingue en deux types cliniques : la forme unicentrique et la forme multicentrique, ainsi qu'en deux types histologiques distincts : la forme hyalino-vasculaire et la forme plasmocytaire.

Le diagnostic est réalisé par l'examen anatomopathologique sur la pièce d'exérèse [1,2,3].

Nous rapportons trois observations de maladie de Castleman afin de préciser les caractéristiques cliniques, paracliniques et évolutives de la maladie de Castleman dans notre service

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive, menée dans le service de médecine interne du CHU Benbadis de Constantine sur une période de 3 ans (2021—2024). La maladie a été confirmée histologiquement chez les trois patients, dont deux femmes et un homme, avec un âge moyen de 45,33 ans (extrêmes : 29—75 ans). La MC était unicentrique dans un cas (33 %) et multicentrique dans deux cas (67 %).

OBSERVATION 1

Une patiente âgée de 29 ans, connue pour une maladie coeliaque, a été admise pour l'exploration de polyadénopathies profondes.

Cliniquement : elle présentait un syndrome général constitué d'asthénie, d'anorexie et d'amaigrissement, avec une pâleur cutanéo-muqueuse, de la fièvre accompagnée de sueurs nocturnes, ainsi que des polyadénopathies cervicales et axillaires.

Biologiquement : elle avait une anémie normocytaire hypochrome avec un syndrome inflammatoire : VS à 115 mm, CRP à 90,3 mg/l, une hypergammaglobulinémie et une hyper alpha-2 à l'électrophorèse des protéines. Le bilan immunologique et infectieux était négatif.

Examens morphologiques : le scanner thoraco-abdomino-pelvien objectivait une hépatosplénomégalie avec deux adénopathies médiastinales et de multiples adénopathies axillaires.

À l'histologie : la biopsie d'une adénopathie axillaire révélait une hyperplasie angiofolliculaire avec une étude immunohistochimique compatible avec la maladie de Castleman de type plasmocytaire. La sérologie HHV-8 était négative.

Le diagnostic de maladie de Castleman multicentrique de type plasmocytaire non associée à HHV-8 a été retenu. La patiente a été mise sous corticothérapie à 1 mg/kg/j et a maintenu un régime sans gluten pour la maladie coeliaque.

L'évolution a été favorable avec une nette amélioration des paramètres cliniques et biologiques.

OBSERVATION 2

Un patient âgé de 75 ans a été admis dans notre service pour une exploration d'un syndrome tumoral constitué de splénomégalie et de polyadénopathies.

Cliniquement : il présentait un syndrome général composé d'asthénie, d'anorexie, et d'un amaigrissement de 6 kg en 3 mois, avec la présence de multiples adénopathies cervicales, axillaires et inguinales bilatérales de taille variable (de 2 à 3 cm), mobiles, non douloureuses, de consistance ferme, sans signes inflammatoires, ainsi qu'une splénomégalie de stade 3.

Biologiquement : il présentait un syndrome inflammatoire modéré : VS à 73 mm, CRP à 19 mg/l, ainsi qu'une hypergammaglobulinémie polyclonale à 20,5 g/dl.

Examens morphologiques : le scanner thoraco-abdomino-pelvien objectivait des adénopathies cervicales, axillaires bilatérales et médiastinales, ainsi que de multiples adénopathies rétropéritonéales, spléniques, iliaques communes et externes, et inguinales bilatérales. Une importante splénomégalie homogène de 19 cm a également été observée.

Étude histologique : la biopsie ganglionnaire axillaire révélait la présence de cellules de grande taille avec une différenciation plasmocytaire, infectées par HHV-8, confirmant ainsi le diagnostic de maladie de Castleman multicentrique associée à une infection par le virus HHV-8.

Un traitement à base d'anticorps anti-CD20 (RITUXIMAB®) a été envisagé : 4 cures hebdomadaires de RITUXIMAB à 375 mg/m^2.

L'évolution a été favorable sur le plan clinico-biologique.

OBSERVATION 3

Nous rapportons l'observation d'une femme âgée de 32 ans, admise pour l'exploration d'une adénopathie cervicale avec polyarthralgies invalidantes, ayant

des antécédents d'avortements répétés (10 gestations / 3 parités).

Cliniquement : la patiente présentait une adénopathie cervicale droite de 3 cm de diamètre, mobile, ferme et indolore, avec des polyarthralgies inflammatoires, de l'asthénie, un amaigrissement, des ulcérations buccales et une photosensibilité.

Biologiquement : il y avait une bicytopénie (leucopénie à 1570 éléments/mm^3, anémie microcytaire hypochrome avec hémoglobine à 9,2 g/L), un syndrome inflammatoire avec VS à 55 mm, CRP à 27 mg/l, un test de Coombs direct négatif, une ponction de moelle normale, et des sérologies hépatique et herpétique négatives. Le bilan thyroïdien était normal, avec un déficit en vitamine D, en vitamine B12 et B9, et en fer sérique.

Les FAN, les anticorps anti-DNA, les anticorps anticardiolipine IgG et IgM, et les anticorps anti-bêta 2 glycoprotéine étaient positifs. Les anticorps anti-cellule pariétale, les anticorps anti-gliadine, et anti-transglutaminase étaient négatifs. C3 et C4 étaient bas, avec un épanchement péricardique de moyenne abondance estimé à 19 mm. Une pangastrite atrophique a été retrouvée, avec une biopsie fundique, antrale et duodénale révélant une gastrite atrophique antrofundique et une atrophie villositaire duodénale. Le TDM thoraco-abdomino-pelvien était sans anomalies.

Histologie : l'exérèse chirurgicale de l'adénopathie cervicale droite, avec étude anatomopathologique, montrait des follicules vasculaires hyalins et un stroma fibrotique et hypervasculaire avec compression des sinus. L'étude immunohistochimique avait conclu à une maladie de Castleman unicentrique.

Le diagnostic retenu fut une maladie de Castleman unicentrique, compliquée par un lupus érythémateux disséminé (LED) et un syndrome des antiphospholipides secondaire, associé à une maladie coeliaque séronégative.

Pour le LED : la patiente cumulait 28 points selon les critères EULAR/ACR 2019 (leucopénie 3 points, épanchement péricardique 5 points, atteinte articulaire 6 points, anticorps antiphospholipides 2 points, C3 et C4 bas 4 points, anticorps anti-DNA 6 points, ulcérations buccales 2 points).

Pour le syndrome des antiphospholipides : selon les critères diagnostiques du SAPL, la patiente présentait un critère clinique (7 avortements répétés) et un critère biologique (bilan immunologique du SAPL positif).

Pour la maladie coeliaque séronégative : il y avait une atrophie villositaire partielle avec des déficits en vitamine B12, B9 et vitamine D.

Un traitement a été envisagé, comprenant une corticothérapie à 1 mg/kg/j, des antipaludéens de synthèse (Plaquenil) à 200 mg × 2/jour, l'Aspegic à 100 mg/jour et une supplémentation en vitamine D.

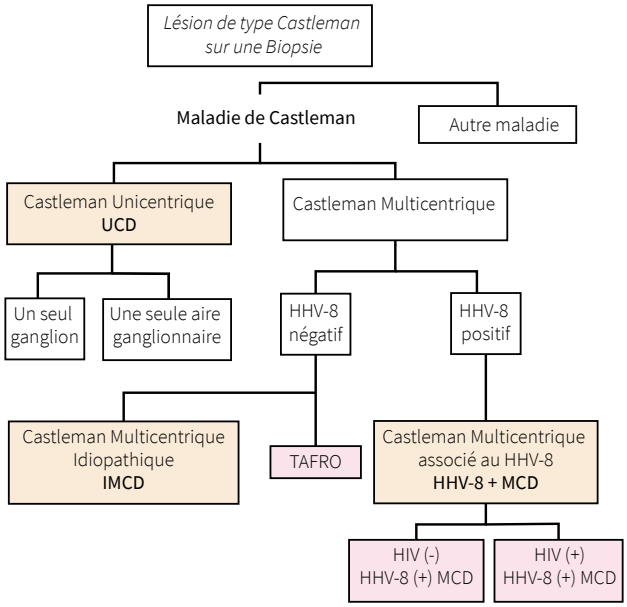
Une surveillance de la patiente a été effectuée, et aucun signe de récidive n'a été observé deux ans après l'intervention.

DISCUSSION

Comme dans les cas présentés, les patients atteints de la maladie de Castleman n'ont généralement pas de symptômes spécifiques. Le tableau clinique se manifeste souvent par un syndrome tumoral, qui peut être unique ou sous forme de polyadénopathie. Des signes généraux, tels que la fièvre, les sueurs nocturnes profuses ou un amaigrissement, peuvent également survenir. Le bilan étiologique doit inclure une sérologie HHV-8 et VIH afin de détecter les formes de maladie de Castleman associées à ces virus. Aucun facteur génétique ou environnemental causal n'a été identifié à ce jour.

Il est important de rechercher d'autres pathologies auto-immunes, qui nécessiteront une prise en charge spécifique. Le diagnostic repose sur la biopsie d'une adénopathie ou d'une tumeur si la maladie est extra-ganglionnaire, avec un aspect histopathologique généralement caractéristique, de type hyalinovasculaire ou plasmocytaire. Il existe trois formes distinctes de la maladie de Castleman, La forme unicentrique (50 % des cas de MC), La forme multicentrique idiopathique (25 % des cas),

La forme multicentrique associée à l'herpès virus HHV-8 (25 % des cas) [4].



La classification de la maladie de Castleman PNDS 2019

Le traitement de la maladie de Castleman a fait l'objet de peu d'études prospectives, en raison de la rareté de cette pathologie, dont l'incidence est inférieure à un diagnostic par million d'habitants. Dans la forme unicentrique de la maladie de Castleman, le traitement local (chirurgie, radiothérapie) permet généralement la guérison.

Dans la maladie de Castleman multicentrique, les traitements couramment utilisés incluent les traitements symptomatiques, les corticostéroïdes, les anti-IL-6 et les anti-CD20. Une étude randomisée sur la maladie de Castleman multicentrique idiopathique a montré un bénéfice du siltuximab par rapport au placebo, avec une amélioration de la réponse tumorale et symptomatique pendant plus de 18 semaines [5].

CONCLUSION

La maladie de Castleman survient fréquemment en association avec une maladie auto-immune. Cela pose un défi diagnostique, car il existe plusieurs manifestations cliniques et biologiques communes entre les deux entités. La maladie de Castleman fait partie de nombreux diagnostics différentiels des adénopathies. L'examen anatomopathologique est capital pour poser le diagnostic.

La forme unicentrique est souvent bénigne et curable par l'exérèse chirurgicale seule. En revanche, une localisation extrathoracique est habituellement associée à la forme multicentrique, qui nécessite un traitement systémique complémentaire et reste, cependant, de mauvais pronostic.

RÉFÉRENCE

1- Jongsma TE, Verburg RJ, Geelhoed-Duijvestijn PH. Castlemans disease: A rare lymphoproliferative disorder. Eur J Intern Med 2007; 18(2): 87-9.
2- Kojima M, Nakamura S, Nishikawa M, Itoh H, Miyawaki S, Masawa N. Idiopathic multicentric Castlemans disease.Aclinicopathologic and immunohistochemical study of five cases. Pathol Res Pract 2005; 201(4): 325-32.
3- Larroche C, Cacoub P, Godeau P. La maladie de Castleman. Rev Med Interne 1996; 17(12): 1003-13.
4- PNDS 2019 a été coordonne par le Pr Eric OKSENHENDLER du Centre de Référence de la Maladie de Castleman (CRMdC) sous légide de la filière de sante maladies rares MARIH (Maladies Rares Immuno-Hématologiques
5- Van Rhee F, Voorhees P, Dispenzieri A, et al. International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease. Blood. 2018;132(20):2115—2124.

Le syndrome des anti-synthétases : A propos d'un cas de pneumopathie interstitielle diffuse d'emblée sévère

Anti-synthetase syndrome: About a case of diffuse interstitial pneumonia that was immediately severe

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

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

RÉSUMÉ

Le syndrome des anti-synthétases est une affection rare, appartenant au groupe des myopathies inflammatoires qui associe une myosite auto-immune, une pneumopathie interstitielle diffuse, une hyperkératose fissuraire des doigts, une polyarthrite et un syndrome de Raynaud. Il est caractérisé par la présence d'anticorps anti-amino acyl-ARNt synthétases qui ont pour cibles antigéniques des enzymes intervenant dans la traduction de l'ARN en protéines. Les anticorps anti-PL12 sont rares et leur présence peut être isolée ou associée à d'autres anticorps [1].

Le syndrome des anti-synthétases est une entité à connaître, du fait de la gravité de la pneumopathie interstitielle qui peut survenir en l'absence d'atteinte musculaire. La plupart des auteurs recommandent la recherche de l'anticorps anti-jo1 lors de toute pneumopathie interstitielle idiopathique [1, 2].

Nous rapportons le cas de Khadra N, âgée de 39 ans, présentait un phénomène de Raynaud (capillaroscopie normale), une polyarthrite, une atteinte musculaire avec polymyosite, histologiquement prouvée. L'atteinte pulmonaire s'est avérée d'emblée sévère chez elle avec des images interstitielles au scanner thoracique, trouble de la diffusion du CO à l'EFR. Le bilan immunologique a objectivé un taux d'anticorps anti-nucléaires < 1/80, des anticorps anti-PL12 présents ainsi que les anticorps antiRo/SSA. Les autres anticorps anti-synthétases notamment les anti-JO1, anti-PL7, anti-OJ étaient absents. Les anticorps spécifiques des myosites tels que les anti-SRP, anti-Mi-2 étaient tous absents. Il s'agit d'une atteinte pulmonaire interstitielle d'aggravation rapidement progressive vers une insuffisance respiratoire aiguë sévère et fatale.

Dans le syndrome des anti-synthétases, l'atteinte pulmonaire fait toute la sévérité de cette affection qui peut évoluer vers la fibrose avec insuffisance respiratoire. Une prise en charge précoce pourrait améliorer le profil évolutif, notamment grâce à un recours précoce aux corticoïdes à fortes doses ou à un traitement immunosuppresseur [2, 3, 4].

Mots clés : Syndrome des anti-synthétases – Anticorps anti J0-1, PL12 – Fibrose Pulmonaire –Myalgies – Myosite – Infiltrat.

SUMMARY

Anti-synthetase syndrome is a rare condition, belonging to the group of inflammatory myopathies which combines autoimmune myositis, diffuse interstitial lung disease, fissure hyperkeratosis of the fingers, polyarthritis and Raynaud's syndrome. It is characterized by the presence of anti-amino acyl-tRNA synthetases antibodies which have as antigenic targets enzymes involved in the translation of RNA into proteins. Anti-PL12 antibodies are rare and their presence can be isolated or associated with other antibodies [1].

Anti-synthetase syndrome is an entity to be aware of, due to the severity of interstitial lung disease which can occur in the absence of muscle damage. Most authors recommend testing for anti-jo1 antibodies in any idiopathic interstitial pneumonia [1, 2].

We report the case of Khadra N, aged 39, presented with Raynaud's phenomenon (normal capillaroscopy), polyarthritis, muscular involvement with polymyositis, histologically proven. The pulmonary involvement was immediately found to be severe in her with interstitial images on the chest CT scan, disturbance of CO diffusion on the EFR. The immunological assessment showed a level of anti-nuclear antibodies < 1/80, anti-PL12 antibodies present as well as antiRo/SSA antibodies. Other anti-synthetase antibodies, notably anti-JO1, anti-PL7, anti-OJ, were absent. Myositis-specific antibodies such as anti-SRP and anti-Mi-2 were all absent. This is a rapidly worsening interstitial lung disorder leading to severe and fatal acute respiratory failure.

In anti-synthetase syndrome, lung damage contributes to the severity of this condition which can progress to fibrosis with respiratory failure. Early treatment could improve the progressive profile, in particular through early use of high-dose corticosteroids or immunosuppressive treatment [2, 3, 4].

Key words: Anti-synthetase syndrome – Antibodies anti J0-1, PL12 – Pulmonary fibrosis – Myalgia – Myositis – Infiltrate.

INTRODUCTION

Les myopathies idiopathiques inflammatoires sont des pathologies rares. Parmi elles, le syndrome des anti-synthétases constitué d'une myopathie inflammatoire, d'anomalies cutanées des mains à type de ''mains de mécanicien'' (hyperkératose fissuraire des pulpes et des bords latéraux des doigts), d'un syndrome de Raynaud, d'une pneumopathie interstitielle et d'une polyarthrite non érosive. Sur le plan biologique, on retrouve des autoanticorps spécifiques appelés ''anti synthétases''qui ont pour cible antigénique des enzymes intervenant dans la traduction de l'ARN en protéines. Ils sont retrouvés dans 20 - 25% des myopathies idiopathiques inflammatoires et dans 30 - 60 %, s'il y a atteinte pulmonaire associée [3]. Habituellement l'atteinte cardiaque survient tardivement dans l'évolution de la polymyosite. Le cœur gauche est plus fréquemment atteint. Nous rapportons le cas d'un syndrome des anti-synthétases révélé par une myopathie inflammatoire compliquée d'insuffisance respiratoire d'emblée sévère [5].

OBSERVATION

Il s'agit d'une femme de 39 ans, hospitalisée pour un déficit musculaire des ceintures associé à une dyspnée d'effort stade III de la NYHA , d'aggravation rapidement progressive, associée à une toux sèche évoluant dans un contexte fébrile et une altération de l'état général marquée par une asthénie et un amaigrissement. À l'interrogatoire, la patiente rapporte des polyarthralgies inflammatoires touchant les poignets, les genoux, les articulations métacarpo-phalangiennes et les articulations inter-phalangiennes proximales depuis deux ans, un phénomène de Raynaud bilatéral et une notion de sécheresse oculaire et buccale.

Examen à l'entrée :

• Erythro-œdème du visage, sclérose cutanée de la face des avant-bras, des mains, des jambes et des pieds, un aspect effilé du nez et des lèvres amincies.

• Déficit musculaire des deux ceintures scapulaires et pelviennes et râles crépitant aux bases pulmonaires.

• **Radiographie du thorax:** Lésions micronodulaires des deux champs pulmonaires avec comblement du cul-de-sac droit et cardiomégalie (figure : 1 - 2)

• **Exploration fonctionnelle respiratoire:** Syndrome restrictif sévère VEMS à 01 L, CPT à 2,79 L (52 % th) et CVF à 1,14 L (39 % th).

• **Tomodensitométrie thoracique:** Syndrome interstitiel bilatéral, diffus, basal, associant des plages en verre dépoli et des épaississements septaux (figure : 3 - 4 - 5)

• **Syndrome inflammatoire:** VS accélérée à 52 mm à la 1ère heure et CRP à 48,3 mg/l. L'hémogramme montre une anémie normochrome normocytaire à 9,7 g/dl et l'électrophorèse une hyper gammaglobulinémie polyclonale à 28 g/dl. La fonction rénale est normale et la protéinurie des 24 heures à 350 mg/l.

• **Bilan immunologique:** FAN < 1/80, anticorps anti-PL12 et anticorps anti Ro/SSA présents. Les autres anticorps anti-synthétases notamment les anti-JO1, anti-PL7, anti-OJ étaient absents; les anticorps spécifiques des myosites tels que les anti-SRP, anti-Mi-2 ne sont pas retrouvés. Les anticorps anti-Scl70 sont

négatifs.
Selon les critères de BOHAN ET PETER, 1975: [6]
1- Atteinte symétrique des muscles des ceintures avec ou sans atteinte pharyngée.
2- Histologie musculaire montrant une nécrose des fibres avec une atrophie et des foyers de régénération associés à des infiltrats inflammatoires mononucléés.
3- Elévation des enzymes musculaires.
4- Triade électromyographique caractéristique avec petit potentiel court et poly phasique d'unité motrice, ondes positives pointues, irritabilité interstielle et décharges répétées et de hautes fréquences [6].
5- Au cours des DM, présence d'un érythème périorbitaire, péri-unguéal, ou de la face d'extension des articulations.

Polymyosite = 4 critères présents.
Dermatomyosite = 5 critères

Le diagnostic d'un syndrome des anti-synthétases associant une poly myosite, une atteinte pulmonaire interstitielle diffuse et des anticorps anti-PL 12 est retenu chez cette patiente, attestée par :
• Déficit musculaire des ceintures scapulaires et pelviennes.
• Elévation des enzymes musculaires avec un taux des CPK, des LDH, des ASAT et des ALAT.
• L'EMG confirme l'atteinte de type myogène.
• Biopsie du muscle deltoïde (figure: 6 - 7) : aspect morphologique et Immunohistochimique en faveur d'une dermatopoly myosite:
* Après coloration HE : atrophie péri fasciculaire des fibres musculaires et infiltrat inflammatoire mononucléé dans l'espace périmysial et péri vasculaire.
*A l'immunohistochimie : Infiltrat composé à la fois de lymphocytes B (CD20 +) et de lymphocytes T CD4 +.
Expression du C5 b9 - complexe d'attaque membranaire du complément présent dans la paroi des vaisseaux.
Raréfaction des capillaires entre les fibres musculaires.
HLA classe I est surexprimé par les fibres musculaires péri fasciculaires avec une positivité membranaire et cytoplasmique.



Figure 1 : un an avant son hospitalisation



Figure 2 : Radio du thorax à l'admission

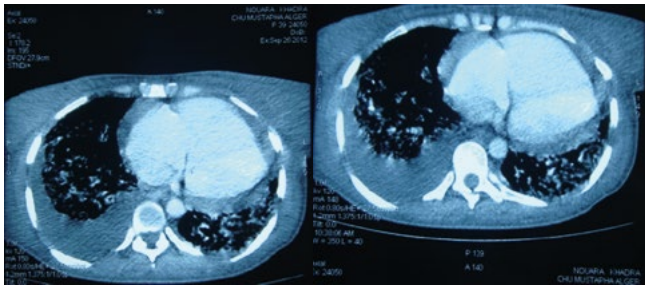


Figure 3 : Syndrome interstitiel des deux bases + aspect en verre dépoli.

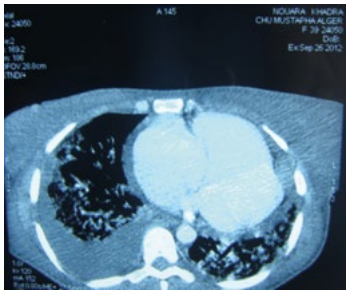


Figure 4 : Syndrome interstitiel bilatéral et Epaississement des septaux.

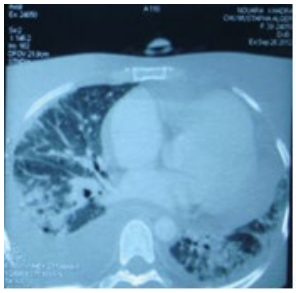


Figure 5 : Épaississement de la paroi ventriculaire droit.

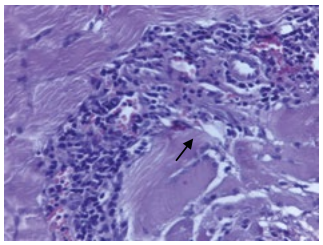


Figure 6 : infiltrat péri vasculaire

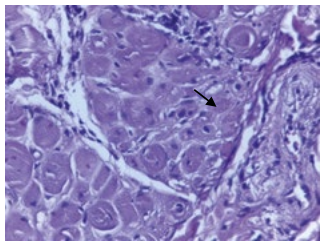


Figure 7 : atrophie péri fasciculaire

Service anapathologie CPMC – Alger

Selon les données de la littérature et la classification de TROYANOV, (2007), le syndrome des anti-synthétases est classiquement défini par un tableau clinique évocateur associant:
* Myopathie inflammatoire (dermato ou polymyosite) 70 – 90 %
* Pneumopathie interstitielle 70 – 90 %
* Polyarthrite 60 – 95 %
* Phénomène de Raynaud 30 – 50 %
* Hyperkératose fissuraire des pulpes et des faces latérales des doigts (20 – 70 %)
• Anticorps anti synthétases (voir tableau (1)) [1, 6].

Ac anti-synthétase	Acide aminé concerné	Pourcentage de PM/DM	Manifestations cliniques associées
Anti Jo1	Histidine	25-30%	SAS
Anti PL7	Thréonine	2-5%	DM, atteinte articulaire sévère
Anti PL12	Alanine	2-5%	Fibrose pulmonaire isolée
Anti OJ	Isoleucine	1%	Myosite inconstante
Anti EJ	Glycine	1%	DM
Anti KS (AsnRS)	Asparagine	1%	Fibrose pulmonaire et arthrites

Tableau (1) : Les différents anticorps anti synthétases [6].

La patiente a bénéficié de bolus de corticoïdes (Méthylprednisolone) pendant 3 jours, relayés par une corticothérapie per os à fortes doses 1mg/Kg/jour) maintenue pendant six semaines puis suivie d'une dégression progressive de 5mg/semaine.
L'évolution initiale de la patiente fut favorable sur le plan clinique et biologique, puis secondairement aggravée après deux mois, nécessitant une hospitalisation en réanimation pour une détresse respiratoire aiguë fébrile. L'enquête infectieuse fut négative. L'échographie cardiaque révéla une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) de moyenne probabilité à 45 mm Hg, des cavités cardiaques très dilatées, une insuffisance tricuspidienne importante et une bonne fonction systolique du ventricule gauche. On a noté, toutefois, un discret épanchement péricardique. En absence de KT, le scanner thoracique confirma las cardiomégalie des cavités droites et révèla un infiltrat réticulo-micronodulaire des deux champs pulmonaires associant des plages en verre dépoli, des épaississements septaux et une polysérite (épanchement péricardique, intra péritonéal et liquidien pleural bilatéral prédominant à droite) (Figure : 8). L'étude biochimique du liquide d'ascite était de nature inflammatoire (taux de protéine à 39 g/l).

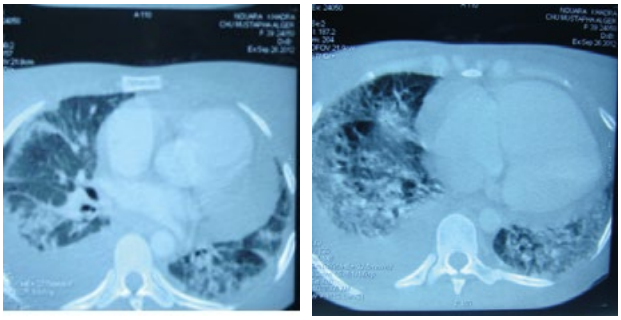


Figure 8 : TDM avec réticulation et bronchectasies prédominant aux bases. Épaississement de la paroi ventriculaire droite

DISCUSSION

Le syndrome des anti-synthétases est une entité rare de myopathie inflammatoire. Sa prévalence est de 20 à 40 % de l'ensemble des dermatopolymyosites mais demeure encore inconnue au sein de la population générale [7]. Sa symptomatologie clinique associe classiquement une myopathie inflammatoire, une atteinte pulmonaire dont la plus fréquente est une pneumopathie interstielle diffuse, une atteinte articulaire, une atteinte cutanée marquée par un phénomène de Raynaud, une hyperkératose fissuraire de la pulpe et des faces latérales des doigts. Les signes généraux sont souvent importants avec une fièvre chez 80 % des patients, une asthénie et un amaigrissement, avec un syndrome inflammatoire modéré. Ces différents éléments peuvent manquer, mais l'atteinte pulmonaire est la plus constante, avec une incidence supérieure à 70 % dans les grandes études [7]. Sa fréquence, évaluée entre 50 à 100 %, pour atteindre 90 à 100 % dans les séries de patients ayant des anticorps anti-PL12. Elle est souvent au premier plan au moment du diagnostic, cause de détresse respiratoire souvent mortelle [1, 4, 5]. Sur le plan immunologique, ce syndrome est caractérisé par la présence d'auto-anticorps anti-aminoacyl-ARNt synthétases dirigés contre des enzymes intra cytoplasmiques qui ont une fonction cellulaire bien définie. Plusieurs spécificités d'anticorps anti synthétases ont été identifiées notamment les anti- JO1 qui sont les plus fréquents (20 à 30 %). Les anticorps antisynthétases type anti-PL12, quand à eux, sont beaucoup plus rares (< 2 %) et nous disposons de peu d'études les concernant. En effet, il existe de rares données de la littérature concernant le SAS avec anticorps anti-PL12 et les particularités cliniques et biologiques de ce syndrome sont nettement moins connues du fait de la rareté des études [8]. Hervier et coll., ont essayé à travers une étude rétrospective multicentrique de comparer les manifestations cliniques du SAS avec anticorps anti-JO1 au SAS avec anticorps anti-PL12 [2]. Le spectre clinique et la sévérité du SAS étaient très variables selon les patients, aussi bien en cas d'anticorps anti-PL12 qu'en cas d'anticorps anti-JO1. Les fréquences relatives de survenue de signes généraux, d'un phénomène de Raynaud, de mains de mécanicien ou de symptômes articulaires étaient comparables dans les deux groupes de patients. Par ailleurs, d'autres études récentes qui se sont intéressées aux manifestations cliniques du SAS à anti-PL12 ont montré que ces signes cliniques sont plus rares qu'au cours des SAS avec anticorps anti-JO1 avec une prévalence nettement diminuée [1,5].
L'atteinte musculaire au cours du SAS à anti-PL 12 varie selon les sources [5]. Elle est souvent rare, voire absente. Cependant lorsqu'elle est présente, elle est peu sévère (myalgies, déficit musculaire léger, CPK inférieur à 2 fois la normale chez 50 % des cas seulement) [1, 2, 5]. L'atteinte pulmonaire au cours de ce syndrome est plus constante avec une incidence supérieure à 70 %, dans les principales études avec une sévérité variable, voire un syndrome de détresse respiratoire aiguë dans les stades avancés avec fibrose pulmonaire diffuse [8], comme c'est le cas de notre patiente. Parfois, le SAS à anti-PL12 peut se présenter sous forme d'une pneumopathie interstitielle non spécifique isolée (29,4 %) selon une large série européenne [3]. De fait, le clinicien doit être capable de rechercher les anticorps anti-PL12 dans ce contexte. La sévérité de l'atteinte pulmonaire et la présence d'une hypertension artérielle pulmonaire (complication rare de ce syndrome) conditionnent le pronostic de ce syndrome et justifient une surveillance des malades [1, 5]. Par ailleurs, la présence des anticorps anti-PL12 au cours du SAS peut être exclusive [5], ou dans certains cas, être associée à d'autres anticorps entrant dans le cadre d'un « Overlap syndrome ».
Des facteurs de mauvais pronostic ont été individualisés et comprennent: l'âge avancé (> 60 ans) l'association à un cancer et des AAN > 1/40 [1]. Pour la majorité des auteurs, c'est l'atteinte pulmonaire qui est responsable de la mortalité élevée (8 - 30%) [8].
La fréquence de l'atteinte cardiaque chez les patients avec myosite varie entre 6 et 75 % [9]. Cette divergence est expliquée par les méthodes utilisées pour la détecter. Une cardiopathie symptomatique au cours de la polymyosite est relativement peu fréquente. Plusieurs types d'atteinte cardiaque ont été décrits : insuffisance cardiaque congestive, dysfonction diastolique du ventricule gauche, coronaropathies, infarctus du myocarde, péricardite, myocardite aiguë.

CONCLUSION

Notre observation permet de souligner l'importance de rechercher le syndrome des anti-synthétases lors de l'exploration étiologique d'une pneumopathie interstitielle diffuse. L'atteinte pulmonaire y est quasi-constante et directement liée à une surmortalité. L'insuffisance cardiaque est une complication rare du syndrome des anti-synthétases. Sa survenue peut être brutale et l'atteinte est potentiellement sévère.

RÉFÉRENCE

1. S. Jounneau, al. Les manifestations pulmonaires du syndrome des antisynthétases. Revue des maladies respiratoires. Doi : 10.1016/j.rmr. 2014. 7. 013.
2. Hervier B, et al. Le spectre clinique mais pas l'évolution du syndrome des antisynthétases dépend de la spécificité de l'anticorps associé. Analyse rétrospective de 142 patients ; Revue de médecine interne 2011; 32S: S252-312.
3. D. Chebbi, et al. Syndrome des anti-synthétases : à propos de 11 cas. La Revue de Médecine Interne. Volume 44, Supplement 2, December 2023, Page A494.
4. Nizar El Bouardi, et al. Une pneumopathie interstitielle diffuse révélant un syndrome des antisynthétases: à propos de 2 cas. Pan Afr Med J. 2019 Jan 22;32:40.
5. Latifa Tahiri, et al. Insuffisance cardiaque droite compliquant un syndrome des anti-synthétases ; Revue du rhumatisme 77(2010) 82-84.
6. D. Allali, et al. Syndrome des antisynthétases : diagnostic et traitements. Rev Med Suisse 2015 ; 11 : 808-12.
7. A.C. Billet, et al. Myocardite au cours du syndrome des anti-synthétases : une manifestation rare. À propos de 2 cas. La Revue de Médecine Interne. Volume 40, Supplement 2, December 2019, Page A182.
8. J.F. Zambo Abolo 1, et al. Chevauchement entre syndrome des antisynthétases à anti-PL12 et syndrome de Gougerot-Sjögren compliqué d'hypertension pulmonaire. La Revue de Médecine Interne. Volume 38, Supplement 2, December 2017, Pages A190-A191.
9. N. Bizien, et al. Pneumopathie interstielle aigue révélatrice d'un syndrome des anti-synthétases ; Revue de pneumologie clinique (2011) 67,367-370.
10. Faged, et al. Pneumopathie aigue sévère révélatrice d'un syndrome des anticorps anti-synthétases ; Revue de médecine interne 2009 ; 30: 634-6.
11. F. Frikha, N. Saidi, et al. Le syndrome des anti-synthétases : à propos de quatre observations et revue de la littérature ; Revue de Pneumologie clinique 2012; 68: 351-360 .
12. Agathe Imbert-Masseau, Mohamed Hamidou, et al. Le syndrome des anti-synthétases; Revue du rhumatisme 70(2003) 363-370.

R.A.M.I

REVUE ALGÉRIENNE DE MÉDECINE INTERNE

ORGANE D'EXPRESSION DE LA SOCIÉTÉ ALGÉRIENNE DE MÉDECINE INTERNE

ISSN 139-2335X