

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

Editorial

Article original

- Contribution de la biopsie hépatique par voie transpariétale à la prise en charge du patient en médecine interne : Etude monocentrique. **S. Chemali.**
- Paramètres anthropométriques et habitudes alimentaire chez la population nomade du sud Algérien. **A. Taleb.**
- Pression artérielle normale haute et risque cardiovasculaire: résultats d'une étude prospective. **A. Mammeri.**
- Association thrombose veineuse cérébrale et restriction hydrique du post partum. **N. Slimani.**
- Étude observationnelle sur la fréquence du surpoids et de l'obésité chez les patients âgés de 18 ans et plus, vus en consultation de médecine générale, diabétologie, médecine interne et endocrinologie des secteurs public et privé en Algérie. **A. Nebab.**
- Profil clinique, thérapeutique et évolutif de la maladie de Still de l'adulte en Algérie. **K. Abbaci Daghor.**

Mise au point

- Rigidité artérielle et HTA. **M. Ibrir-Khati.**
- Quelle option prendre devant un patient diabétique avec maladie cardiovasculaire : Inhibiteur des SGLT2 ou analogue du GLP-1?. **A. Taleb.**
- L'Angioœdème héréditaire : Une révolution thérapeutique. **H. Messaoudi.**
- Chirurgie bariatrique, pour qui ?. **F. Hamrour.**
- Education thérapeutique dans le champ des maladies chroniques
ARTICLES ORIGINAUX. **N. Lanasri.**

Cas Clinique

- La maladie de Takayasu juvénile : observation clinique et revue de la littérature. **M. Boucherit.**

REVUE ALGÉRIENNE DE MÉDECINE INTERNE

ORGANE D'EXPRESSION DE LA SOCIÉTÉ ALGÉRIENNE DE MÉDECINE INTERNE

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

Coordonnateurs de la RAMI

Pr M. Ibrir-Khati

Pr N. Oumnia

Pr A. Tebaibia

Comité de lecture

A. Mammeri, A. Taleb, F. Hamrour, H. Messaoudi, K. Abbaci Daghour, M. Ibrir Khati, N. Lanasri, N. Oumnia, N. Slimani, S. Chemali, N. Oumnia, A. Tebaibia.

Conseillers Scientifiques

M. Belhadj, A. Berrah, A. Biadh, R. Malek, F. Bouali, N. Oumnia, F. Otmani, M. Lahcene, S. Zekri, A. Chibane, D. Hakem, M. Boucelma, M. Benameur, Y. Chermet, N. Boukhris, A. Lounici, M. Bachaoui, S. Aribi Medjari, M. Gourine, M.A, Chami, S. Ayoub, F. Hattab Nibouche, S. Ali Guechi, A. Tebaibia.

Bureau de la Société Algérienne de médecine interne :

Président : **Pr. Rachid MALEK**

Past Président : **Pr Amar TEBAIBIA**

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

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

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

Secrétaire General: **Dr Lotfi MAKHLOUF**

Secrétaire general adjoint: **Pr Abdelhalim TALEB**

Trésorier : **Dr Abdelkader LARBIBOUAMRANE**

Trésorière adjoint : **Pr Moufida IBRIR KHATI**

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

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

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

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

Site de la RAMI :

www.ramidz.com

E-mail de la revue :

contact@ramidz.com

Conception :

www.sublicom.dz

Sommaire

- P.4** • Contribution de la biopsie hépatique par voie transpariétale à la prise en charge du patient en médecine interne : Etude monocentrique. S. Chemali.
- P.14** • Paramètres anthropométriques et habitudes alimentaire chez la population nomade du sud Algérien. A. Taleb.
- P.24** • Pression artérielle normale haute et risque cardiovasculaire: résultats d'une étude prospective. A. Mammeri.
- P.28** • Association thrombose veineuse cérébrale et restriction hydrique du post partum. N. Slimani.
- P.33** • Étude observationnelle sur la fréquence du surpoids et de l'obésité chez les patients âgés de 18 ans et plus, vus en consultation de médecine générale, diabétologie, médecine interne et endocrinologie des secteurs public et privé en Algérie. A. Nebab.
- P.38** • Profil clinique, thérapeutique et évolutif de la maladie de Still de l'adulte en Algérie. K. Abbaci Daghor.
- Mise au point
- P.46** • Rigidité artérielle et HTA. M. Ibrir-Khati.
- P.49** • Quelle option prendre devant un patient diabétique avec maladie cardiovasculaire : Inhibiteur des SGLT2 ou analogue du GLP-1?. A. Taleb.
- P.54** • L'Angioœdème héréditaire : Une révolution thérapeutique. H. Messaoudi.
- P.58** • Chirurgie bariatrique, pour qui ?. F. Hamrour.
- P.61** • Education thérapeutique dans le champ des maladies chroniques ARTICLES ORIGINAUX. N. Lanasri.
- Cas Clinique
- P.64** • La maladie de Takayasu juvénile : observation clinique et revue de la littérature. M.Boucherit.

Editorial

Pr A. Tebaibia

Chef de service de médecine interne, EPH ELBIAR
Past President de la société Algérienne de médecine interne

C'est pour moi un réel plaisir et un grand honneur de vous présenter le numéro 12 de la Revue Algérienne de Médecine Interne. La publication de ce numéro coïncide avec l'extinction de la pandémie covid-19 qui a ébranlé le monde pendant deux années successives.

L'année 2020 et 2021 ont été une parenthèse douloureuse provoquée par la propagation rapide du coronavirus à l'origine de perturbation et d'annulation des activités économiques et scientifiques, mais aussi, malheureusement de la disparition de beaucoup de nos confrères victimes de la Covid-19.

Ce numéro de la RAMI, à contenu riche, varié et multidisciplinaire, mérite d'être lu intégralement.

Trois articles originaux de qualité seront présentés dans ce numéro.

Le premier article, décrit dans une série nationale de 80 patients, le profil clinique, paraclinique et évolutif de la maladie de Still en Algérie. Les auteurs rapportent les particularités de la maladie ainsi que les facteurs prédictifs de complications viscérales et d'évolution vers la chronicité ; on retient surtout une faible fréquence du syndrome tumoral et un faible taux de la ferritine glycolysée.

Le deuxième article est une étude nationale qui a estimé la fréquence du surpoids et de l'obésité chez des patients se présentant pour une consultation médicale. Sans grande surprise, une prévalence importante était objectivée; l'obésité était de 37% et celle du surpoids était de 36%. Les pathologies les plus fréquemment associées étaient le diabète de type 2 (52%), l'HTA (43%), les maladies endocriniennes (28%) et la dyslipidémie (25 %).

Les auteurs proposent aux autorités gouvernementales de travailler en collaboration avec les professionnels de la santé pour développer des stratégies afin de modifier l'environnement, de sorte qu'il soit moins propice à la sédentarité et à la prise de poids.

Dans le troisième article, les auteurs ont évalué la prévalence de la pression artérielle normale haute (définie comme une zone de transition entre deux limites < 140/90 mm Hg et 120/80 mm Hg) parmi des pré hypertendus dépistés et dans un deuxième temps, ils ont procédé à l'évaluation de leurs niveaux de risque cardiovasculaire. La prévalence de la pré hypertension artérielle dans cette étude était de 36,7%. Les sujets avec une PA normale haute sont plus susceptibles d'être en surpoids, d'avoir d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, de progresser vers l'hypertension établie et développer une maladie cardiovasculaire clinique prématurée. Les auteurs pensent que les médecins devraient prendre plus conscience de cet « état morbide » pour être en mesure de conseiller leurs patients quant au changement de leur mode de vie et son impact sur le contrôle de leurs chiffres tensionnels, afin de freiner leur progression et prévenir les morbi-mortalités cardiovasculaires.

Je remercie les membres du comité de rédaction pour leur investissement dans cette tâche, je suis sûre qu'ils sauront garder leur enthousiasme au fil des numéros.

Je vous souhaite une bonne lecture.

Contribution de la biopsie hépatique par voie transpariétale à la prise en charge du patient en médecine interne : Etude monocentrique

S. Chemali, N. Benfenatki

Service de Médecine Interne, EPH Rouïba, Alger

Résumé

Introduction : La ponction biopsie hépatique (PBH) est indiquée, pour l'établissement d'un diagnostic, d'un pronostic et d'un traitement des hépatopathies chroniques. Le développement des moyens non invasifs a réduit considérablement ses indications.

Objectifs : Notre étude a pour but de déterminer l'apport de la ponction biopsie hépatique (PBH) au diagnostic des diverses pathologies rencontrées dans un service de médecine interne telles que les granulomatoses systémiques, les hépatopathies chroniques dysimmunitaires et les maladies de surcharge.

Matériel et méthodes : Etude monocentrique, prospective descriptive et analytique qui s'est déroulée dans le service de Médecine Interne de l'EPH Rouïba. Ont été inclus dans l'étude tous les patients adultes consentants des deux sexes candidats à une PBH à visée diagnostique d'une affection quelconque non diagnostiquée par d'autres moyens non invasifs, ne présentant pas de contre-indications à la PBH. La saisie et l'analyse des données sont faites par les logiciels Epidata Ver 3.1 et Epi info Ver 6.04.

Resultats : L'indication de la PBH a été posée devant une EFH perturbée dans 69% des cas, une imagerie hépatique pathologique dans 84%, et dans plus de la moitié des cas soit 55% une EFH perturbée avec un foie pathologique à l'imagerie.

Tous les prélèvements biopsiques sont jugés interprétables aussi bien sur le plan macroscopique (longueur du fragment biopsique) et histologique (nombre d'espaces portes). L'absence de complication majeure dans notre série s'explique d'une part par l'absence de troubles sévères de la coagulation, et d'autre part par le repérage échographique systématique. Le diagnostic suspecté cliniquement est confirmé dans 71 % des cas par la PBH, et modifié par l'étude anatomo-pathologique dans 29% des cas. 16% des patients sont au stade de cirrhose. Une comorbidité est associée à l'hépatopathie dans 26% des cas dont 15% représentée par une maladie de système ou maladie auto-immune.

Une relation statistiquement significative est établie entre la survenue de la douleur et l'âge, entre un âge avancé et le caractère fragmenté des biopsies hépatiques avec le diagnostic de fibrose avancée, entre un aspect histologique normal du foie et la non fragmentation de l'échantillon. L'existence d'une anomalie morphologique du foie est corrélée significativement à une anomalie histologique, et ce quelle que soit l'origine étiologique.

Conclusion : La PBH reste donc un examen d'actualité ; l'importance qu'elle conserve dans le diagnostic et le pronostic des maladies hépatiques diffuses et tumorales souligne à quel point la pathologie hépatique ne se résume pas à l'évaluation du stade de fibrose.

Mots clés : PBH, transpariétale, échoguidée, hépatopathies, hémostase, douleur, hémorragie, médecine interne

Abstract

Introduction: The liver biopsy is indicated for the diagnosis, prognosis and treatment of chronic liver diseases. The development of non-invasive means has greatly reduced its indications.

Objectives of the study : Our study aims to determine the contribution of liver biopsy to the diagnosis of various pathologies encountered in an internal medicine department such as systemic granulomatosis, chronic dysimmune liver disease and storage diseases.

Patients and Methods : A monocentric, descriptive and analytical prospective study conducted in the Internal Medicine Department of Rouïba hospital (Algiers). Included in the study were all consenting adult patients of both sexes who were candidates for liver biopsy for the purpose of diagnosing any condition not diagnosed by other non-invasive means, with or without signs of clinical, biological, endoscopic or morphological liver damage, not presenting contraindications to liver biopsy. The data entry and analysis is done by the software Epidata Ver 3.1 and Epi info Ver 6.04.

Results : The indication of the liver biopsy puncture was posed in front of a disturbed liver functional exploration in 69% of the cases, a pathological liver imaging in 84%, and in more than half of the cases or 55% a disturbed liver functional exploration with a liver pathological on imaging.

All biopsy samples are considered interpretable, both macroscopically and histologically (Number of portal spaces). The absence of major complication in our series is explained on the one hand by the absence of severe disorders of coagulation, and on the other hand by the systematic ultrasound detection. The clinically suspected diagnosis is confirmed in 71% of cases by liver biopsy, and modified by the pathological study in 29% of cases. 16% of patients are in the cirrhosis stage. Comorbidity is associated with liver disease in 26% of cases of which 15% represented by an autoimmune system disease or disease. There are clear relationships between pain, hepatic histology, histological stage and liver biopsy quality with some clinical and paraclinical parameters.

Conclusion: The liver biopsy remains a topical examination, the importance it retains in the diagnosis and prognosis of liver diseases underlines how much liver pathology is not limited to the evaluation of the stage of fibrosis.

Key words: percutaneous liver biopsy, transparietal, ultrasound-guided, hepatopathy, hemostasis, pain, hemorrhage, Internal medicine

Introduction

Malgré l'avancée de la technologie avec le développement de l'imagerie médicale, des techniques sérologiques et immunologiques, de l'évaluation non invasive de la fibrose par des tests sanguins (FibroTest®, FibroMètre...) et/ou par des méthodes physiques telles que l'élastométrie impulsométrique (Fibroscan)¹, la PBH garde ses indications et une place importante notamment en Médecine Interne^{2,3}.

L'atteinte hépatique est fréquemment observée en pratique. Elle est soit primitive soit une manifestation fréquente des maladies systémiques, des hémopathies comme les lymphomes non Hodgkiniens, et les stéatohépatites non alcooliques.

La non-accessibilité à certains examens non invasifs et à certains sites de biopsie, et les résultats d'examens discordants à l'origine d'une errance et retard diagnostique, rendent la PBH une alternative diagnostique possible de pathologies diverses et ce en présence de perturbations des tests hépatiques ou d'anomalies morphologiques hépatiques.

Dans la littérature, peu d'études ont évalué l'intérêt de la PBH en médecine interne. En Algérie, seules quelques études éparées monocentriques ont vu le jour.

Le moment est donc bien choisi pour faire le point sur les intérêts, les risques et les inconvénients de la PBH et la place qu'elle occuperait dans la prise en charge du patient dans un service de Médecine Interne. Il est d'autant plus favorable que de nombreuses réflexions et recommandations nationales et internationales ont récemment vu le jour. Ces dernières permettent de faire émerger une attitude consensuelle dépassant les polémiques récentes sur les indications actuelles de la PBH dans la prise en charge initiale et la surveillance des patients atteints de maladies hépatiques.

Objectifs

Le but de notre travail est d'évaluer la place de l'histologie hépatique en Médecine Interne et d'établir des corrélations anatomo-cliniques, anatomo-biologiques et anatomo morphologiques notamment en fonction des données de l'EFH, et les corrélations entre le diagnostic pré biopsique et le compte rendu histologique final.

Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude descriptive, monocentrique et prospective réalisée sur une durée de 30 mois allant de janvier 2016 à fin juillet 2018 et portant sur 100 cas de PBH pour hépatopathies diffuses pratiquées chez des patients adultes consentants des deux sexes candidats à une PBH à visée diagnostique d'une affection quelconque non diagnostiquée par d'autres moyens non invasifs non contributifs, ne présentant pas de contre-indications à la PBH.

Cette étude s'est déroulée au niveau du service de Médecine Interne de l'établissement public hospitalier de Rouiba (Alger)

Le recueil des informations à partir des dossiers médicaux des patients et comportant les données démographiques, les données cliniques et paracliniques comportant notamment le bilan étiologique d'hépatopathie chronique, et thérapeutiques s'est fait à l'aide d'une fiche de renseignements préétablie et validée par le service d'épidémiologie.

La biopsie hépatique a été réalisée par voie transpariétale après respect des contre-indications et repérage clinique et échographique du site de la ponction. La PBH ainsi que l'échographie ont été effectués par le même opérateur (Figure 1).

Tous nos patients ont bénéficié d'une anesthésie locale au point de ponction utilisant la lidocaïne à 2%. L'aiguille de type aspiratif à usage unique type Hépafox calibre 16 gauge a été le type d'aiguille utilisé chez tous les patients.

La PBH a été réalisée au sein de l'unité d'endoscopie du service (Figure 2).

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

Figure 1

Repérage échographique



Figure 2

Unité d'endoscopie du service



Résultats

1. Caractéristiques générales des patients : La population étudiée comporte 35 hommes et 65 femmes, soit respectivement 35% et 65% avec significativement plus de femmes que d'hommes ($p < 0.05$) et un sex ratio H/F de 0,53.

La moyenne d'âge de la population étudiée est de $45,8 \pm 13,27$ ans avec des valeurs extrêmes de 16 et 75 ans et une médiane à 42 ans. La différence entre les moyennes d'âge des patients des deux sexes dans la série est statistiquement significative ($p = 0,02$) ; les patients de sexe masculin sont significativement plus jeunes (41.74 vs 48 ans).

Les motifs d'hospitalisation sont variables. 40% de nos patients sont hospitalisés pour exploration d'un syndrome tumoral profond (adénopathies profondes isolées : 20% ; hépatomégalie, splénomégalie ou hépatosplénomégalie : 68%), 31% pour des anomalies biologiques hépatiques chroniques inexplicables et/ou un foie pathologique à l'imagerie.

70% des patients de la série ont des signes d'appel d'atteinte hépatique cliniques (hépatomégalie : 36%, ictère cholestasique : 3%), biologiques (bilan hépatique perturbé: 31%) ou à l'imagerie (aspect d'hépatopathies chroniques) comme motifs d'hospitalisation.

44% de nos patients sont adressés par des médecins internistes.

2. Caractéristiques cliniques des patients : Les signes fonctionnels traduisant une atteinte hépatique sont retrouvés chez 28% des patients et se traduisent presque dans tous les cas (27/28) par des douleurs de l'hypochondre droit (96%) (Tableau 1).

La population d'étude se caractérise par l'importance des signes généraux (asthénie : 74%, amaigrissement: 58%) et la pauvreté des signes physiques.

L'hépatomégalie est retrouvée dans 10% des cas, les signes d'hypertension portale sont objectivés dans 13% des cas.

Tableau 1		
Récapitulatif des signes d'appel cliniques d'atteinte hépatique		
Signes d'appel cliniques d'atteinte hépatique	Nombre	Pourcentage
Douleur de l'HC	27	27,0
Prurit	15	15,0
HTP	13	13,0
HPM	10	10,0
Ictère	5	5,0
Hématémèse	1	1,0
IHC(gynécomastie)	1	1,0

08% des patients présente un syndrome tumoral périphérique. 03 patients ont été hospitalisés pour syndrome tumoral périphérique dont deux associés à un syndrome tumoral profond. 05 autres cas d'adénopathies périphériques ont été constatés durant l'hospitalisation.

Les signes d'hypertension portale (HTP) sont objectivés dans 13% des cas, une splénomégalie rentrant dans le cadre d'une HTP est retrouvée chez 11 patients (11%) et représente 85% de l'ensemble des signes cliniques d'HTP observés dans notre série (11/13). La splénomégalie est volumineuse chez deux patients, et modérée chez les 09 autres. Une circulation veineuse collatérale est objectivée chez 03 patients (3%). L'ascite n'est retrouvée dans aucun cas.

Un seul patient âgé de 16 ans a présenté des signes d'insuffisance hépatocellulaire à type de gynécomastie, rattachée à une hépatite auto-immune au stade de cirrhose

3. Les caractéristiques paracliniques des patients:

- Le taux d'Hémoglobine moyen à l'admission est de $11,32 \pm 2,01$ g/dl, avec des valeurs extrêmes de 6,2– 15,4g/dl sans différence statistiquement significative entre les deux sexes ($p=0,07$). Une anémie est notée chez 64% des patients.

- Le taux de plaquettes moyen est de $253\ 854 \pm 112\ 959$ plq/mm³ avec des valeurs extrêmes de 85 000 et 646 000plq/mm³.

Le taux de plaquettes est normal (150 000 – 400 000plq /mm³) chez 77% des patients, une thrombopénie est constatée dans 14 cas (14%).

- Le taux de GB est normal (entre 4000 et 10000 éléments /mm³) dans 76% des cas ($n=76$) et montre une leucopénie chez 12 patients (12%).

Un bi ou pancytopenie est notée chez 29 patients (29%).

- Le bilan hépatique est perturbé chez plus des 2/3 de la population (69%).

Une cholestase est retrouvée pratiquement chez les 2/3 des patients (60%), et la cytolysé dans 1/3 des cas (33%) ; l'association cholestase et cytolysé est notée dans 25% des cas.

- Le taux de prothrombine (TP) est en moyenne de $87,26\% \pm 12,22\%$ avec des extrêmes de 51 à 100%. Ce taux est bas ($<70\%$) chez 5% ($n=05$) des patients et varie entre 51 et 59%.

- L'échographie pratiquée dans tous les cas et la TDM réalisée chez 73% des patients montrent une anomalie de taille, de forme et/ou d'échostructure du foie respectivement dans 82% et 77% des cas.

- L'ensemble des différentes anomalies morphologiques hépatiques échographiques et tomodynamométriques est rapporté dans le tableau 2 et 3.

- Les différents aspects morphologiques réalisés par l'échographie et la TDM sont retrouvés avec des différences de fréquence non significatives ($p>0,05$).

Tableau 2		
Répartition des patients selon l'aspect du foie à l'échographie		
Aspects Echo du foie	Nombre	Pourcentage
Foie normal	18	18,0
Taille et / ou	82	82,0
echostructure pathologique		
Foie homogène	27	33,0
Foie steatosique	17	21,0
Foie hétérogène	15	18,0
Foie de cirrhose	17	21,0
Foie multi micronodulaire	6	7,0
Total	100	100,0

Tableau 3		
Répartition des patients selon l'aspect du foie à la TDM		
Aspects TDM du foie	Nombre	Pourcentage
Foie normal	17	23,0
Taille et / ou echostructure	56	77,0
pathologique		
Foie homogène	26	46,0
Foie steatosique	5	9,0
Foie hétérogène	10	18,0
Foie de cirrhose	5	9,0
Foie multi micronodulaire	10	18,0
Total	73	100,0

L'imagerie hépatique dans notre série est pathologique dans 84% des cas ($n=84$).

Le foie a un aspect radiologique significativement pathologique en cas d'hépatopathie chronique $p<10^{-6}$

L'échographie a permis de mettre en évidence des atteintes extra hépatiques, telles : une splénomégalie dans 45%, une hypertension portale dans 8% des cas, une ascite dans 5% des cas, et des adénopathies profondes dans 21% des cas.

La TDM a permis de mettre en évidence des atteintes extra hépatiques, telles : une splénomégalie dans 38% des cas, une hypertension portale dans 5% des cas, une ascite dans 4% des cas, et des adénopathies profondes dans 30% des cas.

Une EOGD effectuée chez l'ensemble de nos patients s'est révélée normale dans 34% des cas, et a objectivé des VO chez 03 patients : stade I et II chez 2 patients, stade III associés à une gastropathie hypertensive chez un patient qui a présenté une hématémèse à son admission nécessitant une éradication de varices œsophagiennes par ligature élastique.

Aucun fibroscan n'a été réalisé dans notre série en raison de sa non disponibilité.

4. Facteurs de risque d'atteinte hépatique : La présence de facteurs de risque d'atteinte hépatique, anamnestiques (prise médicamenteuse ou de plantes médicinales, consommation d'alcool, notion de contagio tuberculeux), cliniques (surcharge pondérale dans 65% des cas dont 20 % de cas d'obésité, obésité abdominale dans 41% des cas) ou paracliniques (dyslipidémie et diabète respectivement dans 26% et 31% des cas, syndrome métabolique selon la définition de l'ATP III chez 14% des patients, un profil de B guérie, une stéatose hépatique objectivée dans 17% des cas à l'écho doppler hépatique et confirmée sur le plan histologique dans 65% des cas), est notée dans 81% des cas (n=81).

5. Comorbidités : Chez 26 patients (26%), une ou plusieurs pathologies non auto-immunes associées sont répertoriées dans notre série représentée essentiellement par le diabète, HTA et la dyslipidémie.

Un total de 26 cas de pathologie auto-immune associée à l'hépatopathie chronique est répertorié dans notre série, il s'agit dans plus de la moitié des cas (15/26 ; 58%) de maladie de système à type de LES, sclérodermie, syndrome de GOUGEROT, maladie de Behçet, polyarthrite rhumatoïde et dermatopolymyosite.

6. Les indications de la PBH : L'indication de la PBH a été posée devant une EFH perturbée dans 69% des cas, une imagerie hépatique pathologique dans 84%, et dans plus de la moitié des cas soit 55% une EFH perturbée avec un foie pathologique à l'imagerie.

6.1 Critères diagnostiques de l'affection causale : L'indication de la PBH a été portée en présence de critères diagnostiques présents mais insuffisants dans 87% des cas (n=87), il s'agit de critères cliniques et para cliniques respectivement dans 51% et 86% ; dans la moitié des cas (50%) est notée la présence de critères aussi bien cliniques que paracliniques.

L'indication de la PBH est retenue en l'absence de critères diagnostiques dans 13% des cas.

6.2 Indications de la PBH et orientations diagnostiques : La biopsie hépatique est indiquée dans un but d'orienter le diagnostic étiologique lorsque les données cliniques et/ou biologiques ne le permettent pas formellement. Plusieurs diagnostics de présomption ont été soulevés.

Les hépatopathies dysimmunitaires (34%) et la sarcoïdose multi systémique (26%) représentent les principaux diagnostics suspectés (60%), hépatopathie chronique ou cirrhose sans orientation étiologique 13 cas (13%), Nash syndrome 10 cas (10%), tuberculose multi systémique 09 cas (09%), néoplasie infiltrant le foie 06 cas (06%), hépatite toxique 01 cas (01%), suspicion maladie de surcharge 01 cas (01%).

La biopsie hépatique est indiquée également afin d'évaluer le degré d'activité et de fibrose d'une hépatopathie et de rechercher une comorbidité, ce qui est indispensable pour la prise en charge thérapeutique.

Les indications de la biopsie hépatique sont regroupées dans le (tableau 4).

Tableau 4	Les différents diagnostics de présomption	
Diagnostics de présomption	Nombre	Pourcentage
Hépatopathies dysimmunitaires	34	34,0
Sarcoïdose multi systémique avec perturbation bilan hépatique ou foie pathologique à l'imagerie	26	26,0
Hépatopathie chronique ou cirrhose sans orientation étiologique	13	13,0
Nash syndrome	10	10,0
Tuberculose multi systémique avec perturbation bilan hépatique ou foie pathologique à l'imagerie	9	9,0
Néoplasie infiltrant le foie	6	6,0
Hépatite toxique	1	1,0
Suspicion d'une maladie de surcharge	1	1,0

7. Les données de la PBH : Toutes les PBH ont été réalisées par voie transpariétale après repérage échographique par un même opérateur dans le respect des contre indications sauf dans 5 cas où le TP oscillait entre 51 et 59%.

Un changement du site de ponction a été effectué chez 10 patients (10%).

Un seul passage est effectué chez 99 patients (99%).

La longueur du fragment biopsique obtenue était variable, la taille des carottes variait entre 07 mm et 65 mm avec une moyenne de 25,7 mm $\pm$ 12,1.

Dans presque la totalité des cas (93%, n=93), la taille de la carotte hépatique dépassait 10 mm. La longueur de la carotte dépassait 20 mm chez la moitié de nos patients .

Le nombre d'espaces portes moyen est de 14,1 $\pm$ 7,2, avec des extrêmes de 2 à 40 espaces portes. Presque les 2/3 de la population soit 63% ont un nombre d'espaces portes qui dépasse 11.

Parmi les 100 biopsies réalisées, les prélèvements étaient jugés fragmentés (>4 fragments) dans 46% des cas, et sous forme de carotte (1 à 3 fragments) dans plus de la moitié des cas (54%) ; il n'y a pas de différence significative entre les deux aspects réalisés (p=0,26).

Les complications dans notre série, sont mineures à type de douleurs abdominales au point de ponction, notées chez 13 patients (13%) et cédant sous traitement antalgique dans tous les cas.

La douleur est notée dans les deux sexes avec une différence de fréquence non significative (p=0,13).

La survenue de la douleur a été plus marquée chez les sujets de plus de 40ans. La douleur est notée dans les deux sexes avec une différence de fréquence non significative ($p=0,13$).

Il est à noter que ces douleurs sont survenues chez deux patientes 05 heures après le geste.

Le contrôle échographique chez ces deux patientes était sans anomalies.

Le délai de lecture moyen de la PBH est de $22,97 \pm 8,24$ jours avec des extrêmes de 5 à 40 jours

8. Interprétation de la PBH

8.1 Confrontation diagnostic suspecté/ diagnostic histologique : Dans notre série, le diagnostic suspecté cliniquement a été confirmé dans 71 % des cas ($n=71$) par la biopsie hépatique, et modifié par l'étude anatomo-pathologique dans 29% des cas ($n=29$).

Il n'y pas de différence significative entre les diagnostics suspectés et histologiques en dehors des hépatopathies dysimmunitaires (Tableau 5).

La modification diagnostique apportée par l'étude anatomo-pathologique a intéressé essentiellement les indications de la PBH pour suspicion d'hépatopathies chroniques dysimmunitaires (34 cas). L'examen anatomopathologique n'a permis de confirmer le diagnostic sur le plan histologique que dans 19 cas (56%) avec un p très significatif ($p=0,02$).

Dans notre série, l'importance et la place occupée par les maladies de systèmes et les maladies auto-immunes trouve son explication dans le mode de recrutement des patients. 44% de nos patients sont adressés par des médecins internistes (Tableau 6) 16% des patients sont au stade de cirrhose ce qui est une particularité de notre population ; l'autre particularité est qu'un des patients cirrhotiques est âgé à peine de 16 ans.

Tableau 6

Répartition des patients selon les diagnostics histologiques

Diagnostic après PBH	Nombre	Pourcentage
Sarcoïdose	22	22,0
Hépatopathies dysimmunitaires	23	23,0
HAI	10	43,0
CBP	11	48,0
Overlapd (CBP+HAI)	02	9,0
Hépatopathie chronique étiologie indéterminée	16	16,0
Nash syndrome	14	14,0
Foie normal	14	14,0
Tuberculose	05	5,0
Stéatose hépatique	02	2,0
CSP	1	1,0
Lymphome	1	1,0
Hémochromatose	1	1,0
Gilbert	1	1,0
Total	100	100,0

Tableau 5

Tableau comparatif des diagnostics de présomption et histologique

Diagnostic	Suspecté Nombre	%	Histologique Nombre	%	P P
Lésion granulomateuse	35	35,0	31	31,0	0,55
Sarcoidose	26	26,0	22	22,0	0,51
Tuberculose (+caséum)	9	9,0	5	5,0	0,27
Hépatopathie chronique dysimmune	34	34,0	19	19,0	0,02
Hépatopathie chronique étiologie indéterminée	13	13,0	16	16,0	0,55
Nash syndrome	10	10,0	14	14,0	0,38
Stéatose hépatique			2	2,0	
Maladie de surcharge	1	1,0	2	2,0	NA
CSP	1	1,0	1	1,0	NA
Néoplasie infiltrant le foie	6	6,0	1	1,0	0,12
Hépatite toxique	1	1,0			
Vascularite hépatique	1	1,0			
Foie normal			14	14,0	
Total	100	100,0	100	100	

La diversité des maladies pouvant affecter le foie dans un service de médecine interne confère à la PBH un caractère diagnostique particulier. La PBH joue un rôle principal dans un grand nombre de maladies à répercussion hépatique traitées dans les services de médecine interne où le diagnostic histologique est souvent nécessaire pour un traitement approprié.

8.2. Diagnostic final retenu de l'hépatopathie

Dans certains cas notamment au cours des hépatopathies chroniques d'étiologie indéterminée et dans les cas d'histologie hépatique normale, les résultats anatomopathologiques de la biopsie hépatique n'ont pas permis à eux seul de poser un diagnostic étiologique. L'existence d'autres critères cliniques et/ou paracliniques a permis de mettre une étiquette étiologique de l'atteinte hépatique, et ce dans 17cas (17%) :

8.3. Confrontation diagnostic histologique/diagnostic final

Les variations apportées dans le diagnostic histologique notamment en ce qui concerne les hépatopathies chroniques d'étiologie indéterminée et l'histologie hépatique normale sont significatives ($p=0,008$) (Tableau 7).

Tableau 7

Répartition des patients selon les diagnostics histologiques et le diagnostic final

Diagnostic %	Histologique	Final
Sarcoïdose	22	22
Hépatopathies dysimmunitaires	23	24
HAI	10	10
CBP	11	14
Overlapsd (CBP+HAI)	02	2
Hépatopathie chronique étiologie indéterminée	16	9
Nash syndrome	14	16
Foie normal	14	04
Tuberculose	5	7
Stéatose hépatique	2	4
CSP	1	1
Lymphome	1	2
Hémochromatose	1	1,0
Gilbert	1	1,0
Syndrome de GS primitive	0	02
Syndrome de GS secondaire	0	2
LES	0	3
Total	100	100,0

9. Etiologies des hépatopathies au stade de cirrhose

16% des patients de la série sont porteurs d'une cirrhose hépatique avec preuve histologique (n=16 cas). 94% ont un âge égal ou supérieur à 40ans. Le seul patient âgé de moins de 20 ans (16 ans) a une hépatite auto-immune au stade de cirrhose.

Une orientation étiologique est portée dans 81% des cas (n=13), et sans orientation étiologique dans 19% des cas (n=03), dont deux cas ont été rattachés à un Nash syndrome probable (Tableau 8).

Une seule décompensation (sur le mode hémorragique) a été mise en évidence sur l'ensemble des cirrhoses diagnostiquées (06%).

Tableau 8

Diagnostics des patients au stade de cirrhose

Diagnostic %	Nombre	Pourcentage
Sarcoïdose	02	12,5
Tuberculose sur cirrhose	02	12,5
Hémochromatose	01	6,0
HAI	04	25,0
Nash Syndrome	04	25,0
Hépatopathie chronique étiologie indéterminée	03	19,0
Total	16	100,0

10. Les relations

Des facteurs de corrélation ont été établis entre certains paramètres.

Parmi les facteurs influençant la survenue de la douleur, une relation statistiquement significative est ainsi établie entre la survenue de la douleur et l'âge ($p=0,004$), mais pas avec le sexe, le stade histologique, la perturbation du bilan hépatique ou la présence d'une anémie ($p>0,05$).

L'âge avancé a un impact sur le stade histologique de fibrose avancée avec un p significatif ($p=0,023$).

La présence d'un ou de plusieurs facteurs de risque d'atteinte

hépatique ne semble pas avoir un impact sur le stade histologique ($p=0,289$).

La présence d'un syndrome de cytolysé ou de cholestase, ou l'association d'un syndrome de cytolysé et de cholestase, n'a aucune relation avec le stade histologique du patient ; la différence est non significative avec des p respectifs de 0,53, 0,95, et 0,43.

Le caractère fragmenté des biopsies hépatiques est corrélé significativement au stade de fibrose avancé. 81% des patients cirrhotiques ont un caractère fragmenté de leur biopsie hépatique ($p=0,003$). Il y a une relation significative entre un aspect non fragmenté de la PBH et une histologie normale (78,6%) $p=0,003$. L'imagerie hépatique, échographique ou tomodensitométrie n'est pas corrélée au stade histologique (DNS, $p=0,141$), ainsi que la perturbation du bilan hépatique ($p>0,05$), cela suggère qu'une imagerie hépatique normale ou un bilan hépatique normal n'a pas d'impact sur la réalisation ou non de la PBH ni sur le stade évolutif de l'hépatopathie.

Parmi les facteurs influençant l'histologie hépatique, l'existence d'une anomalie morphologique du foie à l'échographie doppler et/ou à la TDM hépatique est presque toujours corrélée à une anomalie histologique, ceci est valable quelque soit l'origine étiologique et ce avec une différence significative $p<0,01$. L'imagerie a un apport considérable en matière de diagnostic des lésions hépatiques et d'appréciation de leur sévérité.

Par contre, il n'existe aucune relation statistiquement significative entre l'histologie hépatique et les aspects morphologiques hépatiques réalisés à l'échographie doppler et à la TDM ($p=0,12$ et 0,43 respectivement), ces aspects sont variables même au sein de la même étiologie.

Il y a une relation statistiquement significative entre un aspect histologique normal du foie et la non-fragmentation de l'échantillon ($p=0,04$). Par contre, aucune relation n'est établie entre un aspect histologique normal du foie ni avec le TT dans les deux sexes ($p=0,24$) ni avec le BMI ($p=0,69$) dans la population de l'étude. 57% des patients étudiés ont un BMI normal, ceci pouvant expliquer l'absence de relation entre une histologie hépatique normale et le BMI dans notre série.

L'impact du BMI sur la qualité du fragment hépatique n'a pas été constaté dans notre série, (p non significatif quel que soit le BMI). L'existence d'un tour de taille pathologique dans les deux sexes dans notre série ne semble pas avoir une influence sur la qualité de la biopsie hépatique. La différence est non significative dans les deux sexes (hommes $p=0,97$, femmes $p=0,49$).

11. Quelle place attribuer à la PBH dans le diagnostic en Médecine Interne ?

La PBH à visée diagnostique comparativement aux autres sites de ponction biopsie est significativement plus performante ($p=0,000005$) (Tableau 9). Elle est effectuée devant une atteinte multi systémique dans 69% des cas et devant une atteinte hépatique isolée dans 31% des cas.

La PBH à visée diagnostique a été réalisée dans tous les cas en seconde intention après la non-contribution d'autres moyens non invasifs et échec d'autres sites de ponction biopsie. Le Fibroscan non accessible aurait été très utile en première intention pour la sélection des patients candidats à une PBH.

La meilleure rentabilité de la PBH par rapport aux autres sites de ponction biopsie pourrait s'expliquer par le fait que la PBH et sa lecture ont été réalisées par les mêmes opérateurs qui sont de surplus très compétents et que l'échoguidage a amélioré sa performance diagnostique.

Tableau 9

Résultats selon le site biopsique

Type de biopsie	Nombre	Positive	Pourcentage	P
PBH	100	86	86,0	0,000005
Biopsie bronchique	12	3	25,0	
Biopsie ganglionnaire	8	1	12,5	
Biopsie des glandes salivaires	40	1	2,5	
Biopsie gastroduodénale	66	1	1,5	
			100,0 HP	

Discussion et commentaires

La place de la PBH dans la prise en charge d'un patient atteint d'une hépatopathie chronique a beaucoup évolué ces dernières années.

Des tests non invasifs ont été validés réduisant de plus en plus les indications de la PBH. D'énormes progrès ont été réalisés dans l'exploration du foie dans les domaines biologiques, de la sérologie et de l'immunologie mais aussi du fait du développement intensif au cours de la dernière décennie de l'évaluation non invasive de la fibrose par des tests sanguins (FibroTest®, Fibro-Mètre...) et/ou par des méthodes physiques telles que l'élastométrie impulsionnelle (Fibroscan)¹.

La PBH reste cependant utile pour dépister des comorbidités et détecter certaines complications.

Dans de nombreuses indications, l'étude anatomopathologique d'un fragment de parenchyme hépatique obtenu par PBH demeure un moyen d'exploration précieux et déterminant des maladies du foie ou de maladies générales retentissant sur le foie.

Peu d'études nationales ou internationales dans le but d'apprécier l'apport diagnostique de la PBH transcutanée dans les services de médecine interne ont été réalisées.

1- Population de l'étude : Historiquement, plusieurs séries portant sur plus de 6000 biopsies hépatiques ont été rapportées dans la littérature et ceci quelque soit le type d'aiguille utilisé 04,05,06,07,08,09.

A travers la revue de la littérature, nous n'avons pas retrouvé de série de PBH rapportée au Maghreb en dehors des étiologies virales et des hépatopathies chroniques de l'enfant¹⁰.

En Algérie les résultats de l'étude rétrospective uni centrique réalisée par le service de Médecine Interne de l'hôpital de Kouba (Alger) portant sur une série de 72 PBH colligés sur une période de dix années soit de 2002 à 2012 est la première étude publiée émanant d'un service de Médecine interne¹¹. Depuis très peu de communications portant sur le thème a vu le jour.

Notre étude prospective descriptive et analytique qui s'est déroulée dans le service de Médecine Interne de l'EPH Rouïba a concerné 100 patients des deux sexes chez qui l'indication d'une PBH a été posée est la seconde série réalisée dans un service de médecine interne en Algérie.

2- Caractéristiques générales des patients : Dans la littérature, le sexe ratio n'a pas été étudié dans toutes les séries rapportées, en dehors des hépatopathies chroniques de l'enfant.

Le sexe ratio quand il est mentionné est variable d'une étude à l'autre, mais une prédominance masculine est cependant notée dans la majorité des cas.

Papa Souleymane Touré⁰⁹, Joly j p¹², Perrault.J¹³ et A.Bergere⁰⁵, ont noté une nette prédominance masculine.

Dans notre série, une prédominance féminine nette est notée (sexe ratio H/F est de 0,53); dans la série algéroise de Kouba le sexe ratio est de 0,8, donc avec une égale fréquence dans les deux sexes. Les résultats des deux séries algéroises diffèrent sur le plan sexe de ceux rapportés dans la littérature

Dans la série de A.Bergere⁰⁵, 243 PBH ont été faites chez des patients des deux sexes d'âge moyen similaire (130 hommes, âge moyen 63 ans ; 113 femmes, âge moyen 64 ans).

Dans la série Algéroise de Kouba portant sur 72 PBH¹¹, la moyenne d'âge des patients est de 42 ± 14,2 ans rejoignant la moyenne d'âge des patients de notre série (45,8 ± 13,27 avec une DNS (p>0,05).

Les patients des deux séries algéroises sont jeunes comparativement à ceux mentionnés dans la littérature⁰⁹⁻¹⁴⁻¹⁵.

Le mode de recrutement des patients et la pathologie en cause pourrait expliquer cette différence. Il y a quelques années, les moyens diagnostiques non invasifs n'étaient pas encore développés et la PBH était la seule alternative. De plus notre étude étant réalisée dans un service de médecine interne, le mode de recrutement des patients (44% sont adressés par des internistes) et la grande fréquence des maladies de systèmes et des maladies auto-immunes explique l'âge plus jeune de nos patients.

3- Les indications de la PBH : Les indications de la PBH se sont considérablement modifiées au cours de ces dernières années du fait du développement de tests non invasifs sensibles et spécifiques pour le diagnostic de plusieurs maladies chroniques du foie.

Dans les anciennes séries, les indications de la PBH étaient dominées par les hépatites virales, l'alcoolisme et la pathologie tumorale⁰²⁻⁰³⁻¹⁶.

Dans la série de Morisod¹⁷, chez 390 patients, l'alcoolisme (33%), l'hépatite (18%), des tests hépatiques anormaux (16%) et les tumeurs (10%) ont été les quatre principales conditions dans lesquelles cette procédure a été réalisée.

Dans la série de M.Bengue⁰⁶, sur 447 patients, la suspicion de cancer primitif du foie était l'indication dans 72,7% des cas.

Dans la série de A.Bergere⁰⁵, série de médecine interne, sur 300 PBH réalisées, les principales indications sont essentiellement l'existence d'une hépatomégalie, d'un foie tumoral, et d'une cholestase anictérique.

L'indication de la PBH a été posée devant une EFH perturbée dans 69% des cas, une imagerie hépatique pathologique dans 84%, et dans plus de la moitié des cas soit 55% une EFH perturbée avec un foie pathologique à l'imagerie.

Dans notre série plusieurs diagnostics de présomption ont été soulevés : hépatopathies dysimmunitaires 34 cas (34%), sarcoïdose multi systémique 26 cas (26%), hépatopathie chronique ou cirrrose sans orientation étiologique 13 cas (13%), Nash syndrome 10 cas (10%), tuberculose multi systémique 09 cas (09%), néoplasie infiltrant le foie 06 cas (06%), hépatite toxique 01 cas (01%), suspicion maladie de surcharge 01 cas (01%), CSP 01 cas (01%).

Ce listing montre la diversité des étiologies et des spécialités (médecine interne, gastroentérologie, infectiologie, oncologie, diabétologie,.....) expliquant l'intérêt porté à la PBH par de nombreux spécialistes.

La PBH initialement réservée aux gastroentérologues s'est vue accaparée par d'autres spécialistes notamment les médecins internistes.

Ce fait est bien illustré et rapporté dans la littérature par de nombreuses études qui ont bien démontré que les résultats de la PBH étaient étroitement corrélés à l'expérience de l'opérateur quelque soit sa spécialité¹⁸.

Les indications dans notre série étaient dominées par les hépatopathies chroniques avec ou sans orientation étiologique suivi par la sarcoïdose multi systémique.

Nos données ne peuvent être comparées à celles de la littérature, les séries retrouvées sont historiques et l'indication de la PBH a été réservée essentiellement aux hépatites chroniques virales, et les pathologies tumorales du foie.

Le développement des moyens non invasifs a réduit considérablement les indications de la PBH, et de ce fait peu de séries de PBH sont rapportées.

La diversité des maladies pouvant affecter le foie dans un service de médecine interne confère à la PBH un caractère diagnostique particulier. La PBH joue un rôle principal dans un grand nombre de maladies à répercussion hépatique traitées dans les services de médecine interne où le diagnostic histologique est souvent nécessaire pour un traitement approprié.

Intérêt du repérage échographique

Chez tous nos patients la biopsie hépatique transpariétale est réalisée après repérage échographique.

L'analyse des données de la littérature montre que le risque de complications est significativement moindre lorsque la PBH est effectuée après repérage échographique ou avec guidage^{19,20}.

Cette notion est vérifiée par de nombreuses études.

L'intérêt du repérage systématique avait déjà été démontré par Caturelli et al²¹ en 1996 qui ont rapporté l'expérience d'une équipe ayant changé sa pratique de la biopsie hépatique en comparant deux populations de 753 et 702 patients ayant eu une PBH respectivement avec repérage et sans repérage échographique. Le taux de complications était inférieur chez les malades ayant bénéficié d'une PBH avec repérage échographique (0,53 % vs 2,1 % ; $p = 0,007$). Les complications hémorragiques et les perforations d'organes étaient également moins fréquentes après repérage échographique que sans repérage échographique (1/753 vs 12/702). Une étude prospective non randomisée a montré que les biopsies échoguidées entraînaient significativement moins de douleurs que les biopsies sans repérage par imagerie (36,4 % vs 47,3 %).

Un autre intérêt de la ponction biopsie hépatique avec repérage échographique est démontré par Riley qui a montré que l'échographie modifiait le site de ponction dans 15 % des cas²², permettant ainsi d'éviter les ponctions biopsies des organes de voisinage ou des gros vaisseaux minimisant significativement les complications de la ponction biopsie hépatique. Nos résultats rejoignent les données de la littérature, le changement du site de ponction a été réalisé dans 10% des cas dans notre série.

Toutes les données de la littérature qui traitent de ce sujet confortent la donnée à l'exception de deux enquêtes nationales rétrospectives non contrôlées au Royaume-Uni et en Suisse^{23,24}.

De plus le repérage échographique de la zone de ponction permet une anesthésie locale de la totalité du trajet de ponction, y compris de la capsule hépatique qui est la structure anatomique susceptible de générer la douleur la plus intense au cours de la PBH.

Il a été également démontré par Lindor et al²⁵ chez des malades qui ont bénéficié d'une PBH en ambulatoire, que la nécessité d'une hospitalisation en post PBH était moins fréquente dans le groupe ayant eu une échographie de repérage en comparaison avec un groupe témoin ayant eu une biopsie sans repérage (0,5 % vs 2,2 % ; $P < 0,05$).

Lindor et al²⁵ ont montré que la fréquence des complications n'était pas différente selon le type d'aiguille, en revanche cette fréquence était significativement plus faible en cas de repérage échographique.

A ce jour toutes les recommandations exigent la réalisation de la PBH après repérage échographique¹⁸.

5- Qualité du prélèvement biopsique : La qualité des prélèvements biopsiques dépend à la fois du type d'aiguille utilisée et de son calibre, de la pathologie hépatique mais également de l'expérience de l'opérateur et de celle de l'anatomo-pathologiste.

Selon plusieurs études, la taille du prélèvement et le nombre d'espaces portes sont des critères de qualité d'un prélèvement hépatique par voie transpariétale²⁶⁻²⁷⁻²⁸⁻²⁹.

La taille des prélèvements obtenus chez nos patients au premier passage variait entre 7mm et 65 mm avec une moyenne de 25,7 mm et un écart type de 12,1 mm toutes étiologies confondues.

La taille d'une biopsie hépatique satisfaisante est diversement appréciée par les pathologistes, et varie avec le type d'anomalie recherchée.

Des pathologistes français ont récemment estimé qu'il fallait obtenir une biopsie d'une longueur de 10mm au minimum, ceci concorde avec nos résultats où presque la totalité des cas (93%) la taille biopsique dépasse 10 mm.

Dans le cas des hépatopathies chroniques et chez les malades transplantés, 6 à 8 espaces portes sont souhaités. Le nombre d'espaces portes moyen de notre série est de 14 EP, avec des extrêmes de 2 à 40 EP.

Nous répondons pleinement aux recommandations en matière de taille du prélèvement et du nombre d'espaces portes²⁹⁻³⁰⁻³¹⁻³²⁻¹⁸.

L'aiguille utilisée dans notre travail pour l'ensemble de nos patients répond aux recommandations (Hepafix 16 gauge).

La fragmentation dépend de la structure du foie biopsié et du type d'aiguille utilisée. En cas de suspicion de cirrhose, les aiguilles coupantes sont préférées dans la majorité des études aux aiguilles à aspiration qui favorisent la fragmentation au niveau des bandes fibreuses.

Il n'a pas été tenu compte du stade de l'hépatopathie ni de l'orientation étiologique pour le choix de l'aiguille dans notre série. Dans la littérature, en cas de fragmentation, il a été proposé d'exiger une longueur totale minimale de 10 mm pour une biopsie constituée de 1 à 3 fragments. Dans notre série la longueur moyenne est de 26,35 mm avec des extrêmes de 9 à 65mm pour une biopsie constituée de 1 à 3 fragments. Pour une biopsie constituée de 4 fragments une longueur minimale de 1,5 cm est exigée ; dans notre série, la longueur moyenne est de 25 mm avec des extrêmes de 7 à 50 mm, dans ce dernier cas²⁹⁻³⁰⁻³¹⁻³²⁻¹⁸.

Les échantillons prélevés dans notre série même en cas de fragmentation sont de qualité meilleure que celle mentionnée dans la littérature (Figure 3).

Nous répondons pleinement aux recommandations en matière de taille du prélèvement et du nombre d'espaces portes qui sont conformes à ceux de la littérature.

L'ensemble de nos prélèvements biopsiques sont de bonne qualité et interprétables.

6- Complications de la PBH : Il n'a pas été mentionné de complications majeures dans notre série. Les complications sont minimales à type de douleurs abdominales estimés à 13% des cas cédant sous antalgiques habituels.

De nombreuses études dans la littérature, traitent des complications inhérentes à la réalisation des PBH.

Dans la série de A Bergere ⁰⁵, sur 300 patients, l'ensemble des complications observées sont : douleur (2%), pneumothorax suffocant (0,3%), malaise avec réaction fébrile (1%), et ponction organe de voisinage (1,7%)

Dans la série de Gilmore ²³ la douleur après PBH se situait entre 20 et 30%.

Dans la série de Sherlock et al ³³, portant sur 6379 PBH, le taux d'accidents est de 0,6%, et le taux de mortalité de 0,03%.

Dans la série de Papa Souleymane Touré et al ⁰⁹, sur 70 patients, des complications étaient survenues chez 15 patients, soit 21,43%. Il s'agissait de 14 cas de douleur soit 20%, ce qui correspond aux données de notre étude, et d'un cas de malaise vagal soit 1,43%. Aucun cas d'hémorragie ou de ponction accidentelle d'un organe voisin n'a été observé dans cette étude. Aucun cas de malaise vagal n'a été constaté dans notre série.

L'absence de complication majeure dans notre série s'explique d'une part par l'absence de troubles sévères de la coagulation, et d'autre part par le repérage échographique systématique. Il est actuellement démontré que l'échoguidage diminue le risque de complication grave. Une enquête française récente a montré que 53 % des PBH transpariétales réalisées pour une hépatopathie diffuse étaient effectuées avec un repérage ou guidage échographique.

Le recours à un seul passage dans presque tous les cas explique également l'absence de complications majeures notamment hémorragiques.

L'étude prospective de Cadranel et al ³⁴ avait montré que le pourcentage de complications, en incluant les douleurs, était de 4 % avec un passage biopsique ; ce taux était multiplié par 2,5 en cas de 2 ou 3 passages, et par 3,3 avec 4 passages biopsiques ou plus.

Une vaste étude de 9212 biopsies du foie a montré que le risque hémorragique n'est pas seulement augmenté avec le nombre de passages effectué, mais il est également lié de manière significative à l'âge du patient et la présence d'une pathologie maligne ³⁵. Ce dernier point n'a pas été démontré dans notre série bien que 18% de notre population avait un âge égal ou supérieur à 60 ans, mais l'ensemble des PBH était réalisé sur des foies non tumoraux en dehors d'un seul cas (infiltration hépatique lymphomateuse).

Il est actuellement bien démontré que le repérage échographique diminuait le nombre de passages ³⁶⁻³⁷.

De plus, la possibilité de changer le site de ponction pourrait expliquer en partie l'absence de complications majeures.

7- Rentabilité de la PBH : Dans notre série toutes les PBH pratiquées sont jugées interprétables et la rentabilité est de 100 %. Dans la série de Kouba la rentabilité est de 97% ¹¹ ; dans la série publiée de Souleyman toure ⁰⁹, la rentabilité était de 94,29%.

8- Apport diagnostique de la PBH : L'apport diagnostique de la PBH est variable selon les séries ; A.Berger a rapporté un taux global de 76,2% ⁰⁵, Papa souleymane toure un taux de 92,43% ⁰⁹, et M.Bengue un taux de 75,2% ⁰⁶.

Dans notre série, le diagnostic suspecté cliniquement a été confirmé dans 71 % des cas (n=71) par la biopsie hépatique (**Tableau 10**), ce taux est voisin de celui retrouvé dans la littérature ⁰⁵⁻⁰⁹⁻³⁸ et modifié par l'étude anatomo-pathologique dans 29% des cas (n=29).

La PBH réalisée en seconde intention devant la non-contribution d'autres moyens diagnostiques non invasifs demeure très utile pour la confirmation diagnostique même en présence d'une forte suspicion clinique.

Tableau 10

Ce tableau résume l'apport diagnostique de la PBH dans différentes séries rapportées dans la littérature

Etude	Confirme le Dc	Corrige le Dc
M.Bengue et al Dakar médical. 2003;48(1):99-10	75,2%	24,8
A.Berger et al La Revue de Médecine Interne Mars- Avril 1990 ; Numéro 2 : 109-120	76,2%	23,8%
Papa souleymane toure et al Pan Afr Med J. 2014; 17: 85	92,43%	7,57%
T.Gilmore Gut 1995;36:437-41.	63%	37%
J.Morizod et al Schweiz Med Wochenschr. 1988 Jan 31;118(4):125-33.	62,4%	37,6%
Série	71%	29%

Dans la présente étude, la PBH a parfois même révélé d'autres lésions hépatiques associées, ou bien des diagnostics supplémentaires imposant des changements dans la gestion des patients. Il s'agit presque dans tous les cas d'une stéatose hépatique associée retrouvée chez 24% des patients à des taux plus ou moins significatifs (5 à supérieur à 70%) (**Figure 5**). Cette stéatose est associée à de nombreuses pathologies dont : sarcoïdose (03 cas), CBP (04 cas), HAI (04 cas), hépatopathie chronique d'étiologie indéterminée (08 cas), foie normal (05 cas).

La biopsie du foie reste un outil de diagnostic utile non seulement pour la stadification histologique, mais également à des fins de diagnostic étiologique.

L'étude anatomopathologique d'un fragment de parenchyme hépatique obtenu par ponction-biopsie hépatique (PBH) demeure un moyen d'exploration précieux et déterminant des maladies du foie ou de maladies générales retentissant sur le foie.

9- Diagnostic histologique : Les résultats histologiques de la PBH sont très variables entre les séries.

Dans la série de A.Berger ⁰⁵, sur 300 PBH, le diagnostic histologique a pu être retenu dans 212 cas (71%), en faveur d'une origine alcoolique (103), hépatites (60), hémopathies (15), pathologies hépatobiliaires (15), cancers (10), divers diagnostics (09).

Dans la série de M.Bengue ⁰⁶, sur 423 PBH, le diagnostic histologique obtenu consistait en une tumeur maligne primaire dans 235 cas (58,2%), une cirrhose dans 26 cas (6,4%), une hépatite chronique dans 32 cas (7,9%) et un tissu normal dans 56 cas (13,9%).

Dans notre série différents diagnostics histologiques sont observés : lésion granulomateuse (31%) (**Figure 4**), hépatopathies chroniques dysimmunitaires (19%), hépatopathies chroniques d'étiologie indéterminée (16%), Nash syndrome (14%), stéatose

hépatique (02%), maladie de surcharge (02%), CSP (01%), néoplasie infiltrant le foie (01%), foie normal (14%).

Nos résultats se superposent uniquement par rapport à la série de Bengue sur l'aspect normal du foie (14% des cas vs 13,9%).

Sur la base de ces résultats, la biopsie du foie reste une procédure de diagnostic indispensable dans le domaine de l'hépatologie, car elle peut entraîner une modification du diagnostic du clinicien.

La PBH à visée diagnostique comparativement aux autres sites de ponction biopsie est significativement plus performante ($p=0.000005$). Ce dernier constat nous amène à nous interroger sur la place à attribuer à la PBH dans le diagnostic en Médecine Interne.

Conclusion

La PBH est de pratique sûre, avec un respect des contre indications et une bonne maîtrise de la technique. Son acceptabilité a été bonne dans notre pratique et sa rentabilité diagnostique excellente. Elle devrait être beaucoup plus vulgarisée dans notre pays comme alternative aux moyens d'explorations non invasives qui demeurent peu disponibles et peu accessibles bien que très utiles en première intention pour la sélection des patients candidats à une PBH.

La PBH est actuellement l'examen de référence pour diagnostiquer la cause et préciser le traitement et le pronostic de nombreuses maladies du foie ou de maladies générales retentissant sur le foie dans un service de médecine interne.

La PBH est très performante dans le diagnostic des hépatopathies dysimmunitaires, et très utile dans les granulomatoses telle que la sarcoïdose systémique.

La PBH reste un examen invasif et nécessite une information du patient et une évaluation du rapport bénéfice / risque.

Bibliographie

- Sebastiani G, Alberti A. Non invasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy. *World J Gastroenterol* 2006;12: 3682-94.
- Jean-Yves Scoazec. La ponction-biopsie hépatique : quelle place aujourd'hui dans la prise en charge du patient ? *Annales de pathologie* (2010)30, 464-469.
- V. Paradis. Reste-t-il des indications à la biopsie hépatique en dehors de la pathologie tumorale ? *POSTU* (2017) 301-302.
- Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. *J Hepatol* 1986;2(2):165-173.
- A. Berge, P. Pelli, P. Cornu, C. Richard, G. Bertrand. Intérêt de la biopsie hépatique en médecine interne : à propos d'une série de 300 ponctions-biopsies. *La Revue de Médecine Interne* Mars-Avril 1990 ; Numéro 2 : 109-120.
- Mbengue M, Ka MM, Leye A, Dia O, Diao A, Dangou JM, Fall B, Moreira-Diop T. Ponctions biopsies dans le diagnostic des hépatopathies chroniques : à propos de 447 cas. *Dakar médical*. 2003;48(1):99-100.
- Bedossa P. Liver biopsy. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:4-7.
- Cadranel JF, Noursbaum JB, Hanslik B, ANGH, AFEF, CREGG. Major trends in liver biopsy practices in France: results of a national multicenter survey in 2009 and comparison with 1999. *J Hepatol* 2011;54:S13.
- Papa Souleymane Touré et Al. La ponction biopsie hépatique à Dakar: indications, complications et apport diagnostique - à propos de 70 cas. *Pan Afr Med J* 2014; 17: 85.
- Tassou Fatima Ezzahra. L'apport de la ponction biopsie du foie dans les hépatopathies chez l'enfant (à propos de 20 cas). Thèse présentée et soutenue publiquement à Fes le 28/06/2013.
- Saadoui Y, Tebaïbia A, Boudjella MA, Lahcene M, Chiali N, Oumnia N. Intérêt de la ponction biopsie hépatique dans le diagnostic étiologique des hépatopathies chroniques. *Revue de la société algérienne de médecine interne* 2013 ; 46.
- Joly JP, Khouani S, Decrombecq C, Razafimahaleo A, Sevestre H, Capron JP. La ponction-biopsie hépatique échoguidée pourrait remplacer la ponction-biopsie à l'aveugle dans les hépatopathies diffuses. Une étude rétrospective de 1293 patients. *Gastroenterol Clin Biol* 1995;19:703-6.
- Perrault J, McGill DB, Ott BJ, Taylor WF. Liver biopsy: complications in 1000 inpatients and outpatients. *Gastroenterology* 1978; 74:103-106.
- Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of transcutaneous liver biopsies in France. Results of a retrospective nationwide study. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25(1):77-80.
- Cadranel JF, Noursbaum JB. Indications de la ponction biopsie hépatique au cours des maladies parenchymateuses diffuses du foie. *Presse Med* 2012;41(11):1064-1070.
- Poyard T. Faut-il encore faire des biopsies du foie ? *La Revue de médecine interne* 28 (2007) 67-70.
- Morisod J, Fontollet C, Haller E, Gardiol D, Hofstetter JR, Govers JJ. Current role of biopsy in the diagnosis of hepatic disease. *Schweiz Med Wochenschr* 1988 Jan 31;118(4):125-33.
- Loustaud-Ratti V. À propos des recommandations pour la pratique clinique : « ponction-biopsie hépatique ». *La revue de médecine interne* 24 (2003) 1-3.
- Joly JP, Khouani S, Decrombecq C, Razafimahaleo A, Sevestre H, Capron JP. La ponction-biopsie hépatique échoguidée pourrait remplacer la ponction-biopsie à l'aveugle dans les hépatopathies diffuses. Une étude rétrospective chez 1293 patients. *Gastroenterol Clin Biol* 1995;19:703-6.
- Quentin Vannod-Michel, Biopsies hépatiques échoguidées: facteurs prédictifs d'échec et complications, thèse soutenue publiquement en France le 26 Mai 2016.
- Caturelli E, Giacobbe A, Pacciorusso D, Bisceglia M, Villani MR, Siena DA, Fusilli S, Squillante MM, Andriulli A. Percutaneous biopsy in diffuse liver disease: increasing diagnostic yield and decreasing complication rate by routine ultrasound assessment of puncture site. *Am J Gastroenterol* 1996;91(7):1318-1321.
- Riley TR, III. How often does ultrasound marking change the liver biopsy site ? *Am J Gastroenterol* 2009; 94:3320-3322.
- Gilmore JT, Burroughs A, Murray-Lyon IH, Williams R, Jenkins D, Hopkins A. Indications, methods and outcomes of percutaneous liver biopsy in England and Wales, an audit by the British Society of Gastroenterology and the Royal College of Physicians of London. *Gut* 1995;36:437-41.
- Lebre D. Various approaches to obtain liver tissue : choosing the biopsy technique. *J Hepatol* 1996;25:20-4.
- Lindor KD, Bru C, Jorgensen RA, Rakela J, Boda JM, Gross JB, et al. The role of ultrasonography and automated-needle biopsy in outpatients percutaneous liver biopsy. *Hepatology* 1996;23:1079-83.
- Panini E, Pacella CM, Rossi Z, Bizzarri G, Fabbri R, Nardi F et al. A randomized trial of ultrasound-guided anterior subcostal liver biopsy versus the conventional Menghini technique. *J Hepatol* 1991; 13:291-297.
- Grant A, Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. *British Society of Gastroenterology*. *Gut* 1999;45 (Suppl 4):IV1-IV11.
- Buckley A, Petrunia D. Practice guidelines for liver biopsy. *Canadian Association of Gastroenterology*. *Can J Gastroenterol* 2000; 14:481-482.
- Grant A, Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. *Gut* 1999;45 (suppl IV) : 1-11.
- Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practice of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. *Hepatology* 2000;32:477-81.
- Buckley A, Petrunia D. Practice guidelines for liver biopsy. *Canadian Association of Gastroenterology*. *Can J Gastroenterol* 2000; 14:481-482.
- Société nationale française de gastroentérologie. Recommandations pour la pratique clinique pour la réalisation de la ponction-biopsie hépatique. 2001.
- Sherlock S, Dick R, Van Leeuwen DJ. Liver biopsy today. The royal free hospital experience. *J Hepatol* 1984 ; 1 : 75-85.
- Cadranel JF. Ponction biopsie hépatique ambulatoire : les conditions sont-elles réunies ? *Hépatogastro* 1999;6:347-9.
- Quentin Vannod-Michel, Biopsies hépatiques échoguidées: facteurs prédictifs d'échec et complications, thèse soutenue publiquement en France le 26 Mai 2016.
- Joly JP, Khouani S, Decrombecq C, Razafimahaleo A, Sevestre H, Capron JP. La ponction-biopsie hépatique échoguidée pourrait remplacer la ponction-biopsie à l'aveugle dans les hépatopathies diffuses. Une étude rétrospective chez 1293 patients. *Gastroenterol Clin Biol* 1995;19:703-6.
- Younossi ZM, Teran JC, Ganiats TG, Carey WD. Ultrasound-guided liver biopsy for parenchymal liver disease: an economic analysis. *Dig Dis Sci* 1998;43(1):46-50.
- Sombie R, Bougouma A, Diallo O, Lamine Sanou A, Lompo O, Serme K, Ilboudo D. Ponction-biopsie hépatique en ambulatoire: indications, méthodes et complications; Évaluation prospective de 106 patients au centre hospitalier universitaire Yalgado-Ouédraogo de Ouagadougou. *J Afr Hepato Gastroenterol* 3, 2-6 (2009).

Figure 3

Fragments biopsiques



Figure 4

PBH siège d'une lésion granulomateuse à centre nécrotique. Cette nécrose est éosinophile amorphe craquelée caractéristique de la nécrose caséuse en faveur de la tuberculose (HEX100). (série personnelle)

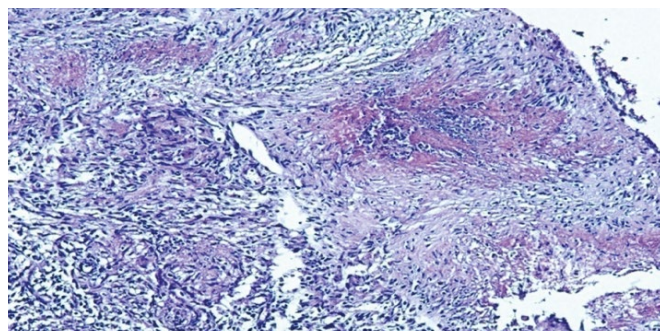
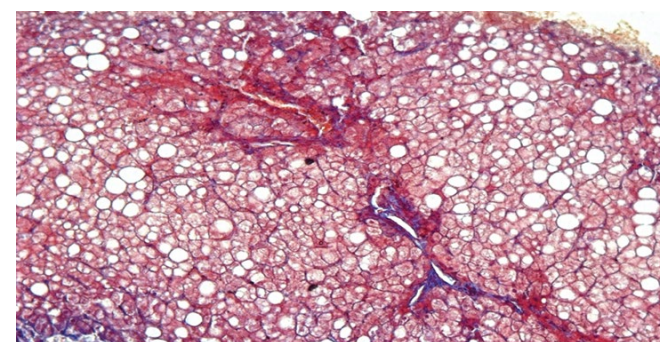


Figure 5

Stéatose hépatique micro et macro vésiculaire rehaussée par la coloration au Trichrome de Masson (espaces portes réguliers colorés finement en bleu) X200. (série personnelle)



Paramètres anthropométriques et habitudes alimentaire chez la population nomade du sud Algérien

Anthropometric parameters and dietary habits in the nomadic population of southern Algeria

A. Taleb, F. Hamida, Y. Djebbar, M. Mokhtar, A. Bachir Cherif.

Service de médecine interne CHU Blida

Résumé

Introduction : Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde. On assiste à une explosion du nombre de personnes atteintes de maladies cardiovasculaires, ce qui nous amène aujourd'hui à considérer ces affections comme un problème majeur de santé publique.

Notre étude évalue l'effet de la sédentarité dans l'apparition de facteurs de risque cardiovasculaires dans une population de nomades sédentarisés depuis plus de trois (03) ans dans les Oasis du Sud Algérien.

Objectif De L'étude :

- Evaluer l'impact de la sédentarité chez d'anciens nomades sur les facteurs de risque cardiovasculaires (dyslipidémie, obésité, syndrome métabolique dans une population de nomade).
- Comparer les habitudes alimentaires chez la population étudiée.

Matériel Et Méthodes : L'étude a porté sur 605 nomades âgés d'au moins 40 ans, qui ont été répartis en deux groupes, 303 nomades et 302 nomades sédentarisés sans distinction de sexe ou de couleur de la peau, recrutés sur une période de 04 ans.

Chez toute cette population, il a été procédé un interrogatoire, des mesures anthropométriques, tensionnelles et biologiques, ainsi que de l'identification des facteurs de risque cardiovasculaires (obésité, syndrome métabolique, consommation alimentaire, et sédentarité).

Les méthodes statistiques utilisées sont les standards de l'analyse descriptive (moyennes, écart-types, médianes, quartiles, pourcentage) et comparative (test - Khi² student, Anova). Le logiciel SPSS 20.0 a été utilisé à cet effet.

Résultats : L'âge moyen global des nomades était $61,22 \pm 13,5$ ans, 167 étaient de sexe masculin (55,1%) d'âge moyen $62,03 \pm 14,04$ ans, et 136 étaient de sexe féminin (44,9%) d'âge moyen $60,23 \pm 12,7$ ans. Celui des nomades sédentarisés était $58,4 \pm 13,7$ ans, dont 158 étaient de sexe masculin (51%) d'âge moyen $62,03 \pm 14,04$ ans, et 144 étaient de sexe féminin (49%) d'âge moyen $60,23 \pm 12,7$ ans.

Le poids moyen de la population nomade était $60,6 \pm 12,9$ kg, celui de la population nomade sédentarisée était $61,12 \pm 12,9$ kg, il n'y a pas de différence significative ($p=NS$). Le BMI (body mass index) moyen dans le groupe nomade était $22,10 \pm 4,3$, alors qu'il était $22,3 \pm 4,5$ dans le groupe sédentarisé, nous n'avons pas noté de différence statistique significative selon les groupes ($p=0,8$). Le tour de taille moyen global chez les nomades était $81,1 \pm 12,2$ cm, et $80,9 \pm 13,2$ cm chez les nomades sédentarisés, la différence statistique n'est pas significative ($p=NS$). La taille moyenne globale chez les nomades était $165,4 \pm 9,59$ cm, et $165,8 \pm 9,23$ cm chez les nomades sédentarisés, la différence statistique n'est pas significative ($p=NS$). La fréquence de l'obésité est trouvée dans 5,6% chez le nomade, alors qu'elle est trouvée dans 7,3% chez le nomade sédentarisé. La dyslipidémie était trouvée dans 11,2% chez le nomade alors qu'elle était de 17,9% chez le nomade sédentarisé. La prévalence globale du syndrome métabolique est trouvée dans 24,4% chez le groupe nomade, et dans 25,8% chez le groupe nomade sédentarisé, sans qu'il y ait une différence statistique selon les groupes ($p=0,6$). Enfin, les habitudes alimentaires chez les deux groupes nomades n'ont pas beaucoup changé, elles sont restées presque similaires malgré le changement de leur milieu, avec une tendance significative vers la consommation des graisses et de sels par la population nomade sédentarisée.

Conclusion : Cette enquête nous a permis d'avoir des données importantes chez la population nomade sur les facteurs de risque cardiovasculaire suivants: hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, obésité, tabagisme, et syndrome métabolique. Ces données serviront non seulement de références pour les études ultérieures, mais permettront aussi d'élaborer des stratégies efficaces de lutte contre les facteurs de risque cardiovasculaire chez cette population.

Mots clés : hypertension artérielle, diabète sucré de type 2, dyslipidémie, obésité, nomade, habitudes alimentaires.

Abstract

Introduction : Cardiovascular diseases are the leading cause of death in the world. We are witnessing an explosion in the number of people with cardiovascular diseases, which leads us

today to consider these conditions as a major public health problem.

Our study evaluates the effect of a sedentary lifestyle in the appearance of cardiovascular risk factors in a population of nomads who have been sedentary for more than three (03) years in the Oases of southern Algeria.

Objectives of the study

- Evaluate the impact of a sedentary lifestyle in former nomads on cardiovascular risk factors (dyslipidemia, obesity, metabolic syndrome in a nomadic population.
- Compare dietary habits in the population studied.

Material and methods

The study focused on 605 nomads aged at least 40 years, who were divided into two groups, 303 nomads and 302 sedentary nomads without distinction of sex or skin color, recruited over a period of 04 years.

In this entire population, an interrogation, anthropometric, blood pressure and biological measurements were carried out, as well as the identification of cardiovascular risk factors (obesity, metabolic syndrome, food consumption, and sedentary lifestyle).

The statistical methods used are the standards of descriptive analysis (means, standard deviations, medians, quartiles, percentage) and comparative (test – Chi² student, Anova). SPSS 20.0 software was used for this purpose.

Results

The overall average age of the nomads was 61.22 ± 13.5 years, 167 were male (55.1%) with an average age of 62.03 ± 14.04 years, and 136 were female (44.9%) with an average age of 60.23 ± 12.7 years. That of the settled nomads was 58.4 ± 13.7 years, of which 158 were male (51%) with an average age of 62.03 ± 14.04 years, and 144 were female (49%) with an average age of average 60.23 ± 12.7 years.

The average weight of the nomadic population was 60.6 ± 12.9 kg, that of the settled nomadic population was 61.12 ± 12.9 kg, there is no significant difference ($p=NS$). The BMI (body mass index) mean in the nomadic group was 22.10 ± 4.3 , while it was 22.3 ± 4.5 in the sedentary group, we did not note any significant statistical difference between the groups ($p=0.8$). The overall average waist circumference in nomads was 81.1 ± 12.2 cm, and 80.9 ± 13.2 cm in sedentary nomads, the statistical difference is not significant ($p=NS$). The overall average height in nomads was 165.4 ± 9.59 cm, and 165.8 ± 9.23 cm in settled nomads, the statistical difference is not significant ($p=NS$). obesity is found in 5.6% in nomads, while it is found in 7.3% in settled nomads. Dyslipidemia was found in 11.2% in the nomad while it was 17.9% in the sedentary nomad. The overall prevalence of metabolic syndrome is found in 24.4% in the nomadic group, and in 25.8 % in the sedentary nomadic group, without there being a statistical difference between the groups ($p=0.6$). Finally, the eating habits in the two nomadic groups did not change much; they remained almost similar despite the change in their environment, with a significant trend towards the consumption of fats and salts by the sedentary nomadic population.

Conclusion

This investigation allowed us to have important data to the nomadic population on factors of cardiovascular risk following ones: arterial high blood pressure, diabetes, dyslipidemia, obesity, smoking, and metabolic syndrome.

These data will serve not only as references for the later studies but will also allow to develop effective strategies of fight against factors of cardiovascular risk to this population.

Keywords: arterial hypertension, dyslipidemia, obesity, Nomad, eating habits.

Introduction

Selon l'organisation mondiale de la santé ¹, les maladies cardio-vasculaires restent la première cause de mortalité dans le monde. Pourtant, la prévention de ces maladies est un réel enjeu car en dehors de l'hérédité, du sexe et de l'âge les facteurs de risques liés aux maladies cardio-vasculaires sont connus et peuvent être maîtrisés.

Bon nombre de maladies cardio-vasculaires pourraient être évitées en adoptant une bonne hygiène de vie. Il est possible de limiter les facteurs de risques en pratiquant une activité physique régulière par exemple. L'alimentation tient également un rôle important de prévention : adopter une alimentation riche en fruits et légumes est un moyen de protéger sa santé, son cœur et ses artères. Les aliments gras, salés, très sucrés sont aussi à limiter. Par voie de conséquence, une bonne hygiène alimentaire a une action bénéfique sur le poids. Des outils comme l'IMC (l'indice de masse corporelle) et le calcul du rapport entre le tour de taille et le tour de hanche peuvent vous permettre de le surveiller. Enfin, limiter la prise d'alcool et la consommation de tabac est important pour protéger son « capital » cardio-vasculaire. Cela est d'autant plus vrai quand il s'agit d'éviter une récurrence, suite à un premier problème de santé (infarctus, accident vasculaire cérébral...).

L'Algérie, à l'instar des autres pays en voie de développement, est en pleine transition épidémiologique, passant du fléau infectieux, au fléau des maladies non transmissibles, comme l'attestent le recrutement actuel des services de Cardiologie et de Médecine interne, qui voient le nombre de patients hospitalisés pour événements coronariens ou cérébro-vasculaires dépasser largement celui des patients admis pour rhumatisme articulaire aigu.

Cette transition est prouvée, sur terrain, par de nombreuses études menées sous l'égide de l'OMS ¹, et par les différentes études épidémiologiques menées par la Société Algérienne de l'Hypertension artérielle ², principalement par la prévalence particulièrement élevée de des facteurs de risque cardiométabolique (RCM) comme l'obésité, les dyslipidémies, l'HTA, le diabète et le syndrome métabolique ³.

L'augmentation de la prévalence de ces maladies chroniques dans les pays en développement est notamment due à l'augmentation sans précédent de la prévalence de ces facteurs de risque cardiométabolique (RCM), eux-mêmes caractéristiques de la transition épidémiologique dont une dimension importante est la transition nutritionnelle.

Parmi les causes ou facteurs favorisants évoqués, en plus de la mauvaise adaptation de l'homme au nouvel environnement socio-économique, sont incriminés le surpoids et l'obésité, le manque ou l'absence d'exercice physique, de mauvaises habitudes alimentaires, la surconsommation de sel, l'intoxication tabagique, et la sédentarité ^{4,5,6}.

Problématique

Les Maladies non transmissibles (MNT), également appelées maladies chroniques, sont des affections de longue durée. Elles évoluent en général lentement. Les quatre principales MNT sont les maladies cardiovasculaires (MCV), les cancers, les maladies respiratoires chroniques et le diabète.

Les MNT sont la première cause de décès dans le monde (1,7). Elles entraînent des conséquences sociales et économiques désastreuses dans les pays en particulier dans les populations pauvres et vulnérables. Elles sont responsables d'absentéisme, d'incapacités et de décès prématurés qui entraînent une perte de productivité. Elles nécessitent une prise en charge coûteuse qui augmente les dépenses de santé. Elles constituent ainsi un obstacle au développement dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (PRFI). Selon les estimations de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) en 2012, elles ont été à l'origine de 68% des 56 millions de décès enregistrés dans le monde⁷. Plus de 40% de ces décès sont survenus avant l'âge de 70 ans. Les MNT augmenteront probablement de 17% à l'échelle mondiale au cours des dix prochaines années, pour une hausse prévue de 27% dans la région africaine⁸. Les quatre principaux facteurs de risque (FDR) comportementaux des MNT sont : la consommation de tabac, l'inactivité physique, la mauvaise alimentation et la consommation nocive d'alcool. Les quatre principaux FDR biologiques ou métaboliques des MNT sont : la pression artérielle élevée, l'obésité, l'hyperglycémie et l'hypercholestérolémie. L'augmentation de ces FDRCV modifiables de MNT au sein des populations est favorisée par l'urbanisation, la mondialisation des échanges et le vieillissement de la population; l'urbanisation et la mondialisation des échanges induisent des modifications du mode de vie qui favorisent leur survenue; l'augmentation de l'espérance de vie^{9,10} entraîne une exposition plus longue à ces facteurs de risque de maladie non transmissible.

La sédentarité réalise un problème de santé publique.

Au niveau mondial, près de 31% des adultes âgés de 15 ans et plus manquaient d'activité physique en 2008 (hommes 28% et femmes 34%). Environ 3,2 millions de décès chaque année sont attribuables au manque d'activité physique.

En 2008, la prévalence de la sédentarité était la plus élevée dans les Régions OMS des Amériques et de la Méditerranée orientale. Dans ces deux régions, près de 50% des femmes étaient trop sédentaires, tandis que la prévalence de la sédentarité chez les hommes s'élevait à 40% dans les Amériques et à 36% en Méditerranée orientale. La Région de l'Asie du Sud-Est avait les pourcentages les plus faibles (15% pour les hommes et 1% pour les femmes).

Dans l'ensemble des Régions OMS, les hommes étaient plus actifs que les femmes physiquement, la différence la plus nette en matière de prévalence entre les deux sexes étant observée en Méditerranée orientale. Cela était également le cas dans pratiquement tous les pays.

Les raisons de la sédentarité

Les niveaux actuels de sédentarité sont en partie dus à un manque de pratique de l'exercice physique pendant les temps de loisirs et à une augmentation des comportements sédentaires au cours des activités professionnelles et domestiques. De même, une augmentation de l'utilisation des modes de transport «passifs» a également été associée à la baisse des niveaux d'activité physique. Dans la résolution WHA66.10, les États Membres de l'OMS ont convenu comme cible mondiale volontaire pour les maladies non transmissibles une réduction de 10% de la sédentarité d'ici 2025⁷.

En 1850, 30% de l'énergie nécessaire au fonctionnement de la société était générée directement par le corps humain (artisanat, industrie, agriculture, transport, etc.). En 1990, seulement 1% de celle-ci était d'origine humaine. L'industrialisation et la technologie ont remplacé l'engagement physique par l'automatisation, la

mécanisation des tâches et des déplacements.

Depuis la deuxième moitié du XX^{ème} siècle, la dépense énergétique moyenne est passée sous le seuil critique requis pour préserver un fonctionnement physiologique optimal. La sédentarité est devenue une véritable épidémie.

Selon l'OMS, 60 à 85 % de la population mondiale, dans les pays développés comme dans ceux en développement, a un mode de vie sédentaire, et on estime aussi que deux tiers des enfants n'ont pas une activité physique suffisante, ce qui aura des conséquences graves pour leur santé à l'avenir^{1,9}.

La sédentarité est la deuxième cause de morbidité après le tabac, entre autres pour ses effets sur le surpoids, l'obésité, et ses conséquences cardiovasculaires. Les pathologies chroniques dont sont responsables les facteurs de risque liés aux modes de vie (tabagisme, sédentarité, déséquilibres alimentaires) sont désormais les principales causes de mortalité dans toutes les régions du monde, sauf en Afrique subsaharienne où les maladies infectieuses comme le SIDA continuent de prédominer. Dans la plupart des cas, ces pathologies peuvent être évitées. Il semble possible d'épargner de nombreuses vies et des ressources précieuses, en investissant dans la prévention de ces pathologies¹¹.

Le rôle de la sédentarité n'est plus à démontrer, d'ailleurs dans le dernier bulletin de l'OMS, La sédentarité (manque d'activité physique) est considérée comme le quatrième facteur de risque de décès dans le monde (6%). On estime par ailleurs qu'elle est la cause principale de 21 à 25% des cancers du sein ou du colon, de 27% des cas de diabète et d'environ 30% des cas de cardiopathie ischémique.

Dans une première partie, après avoir défini précisément ce que sont les facteurs de risques cardiovasculaires et surtout la sédentarité, nous ferons un état des lieux de ces derniers en Algérie et dans le monde. Puis nous étudierons pourquoi il est utile et même indispensable de lutter contre ces derniers afin de préserver la santé de nos patients.

En Algérie, l'OMS en 2008 a estimé que le taux de mortalité par maladie cardiovasculaires est estimé à 28%, la sédentarité estimée à 39,2%, l'obésité à 16%, le tabac à 12,5% et la dyslipidémie à 38,5%. Une enquête menée à Tlemcen sur la prévalence des facteurs de risque cardio-vasculaires dans la même année a montré que la sédentarité, qui est définie par une activité nulle ou inférieure au seuil d'activité physique recommandée, soit l'équivalent de 30 minutes par jours de marche à un pas soutenu au moins 05 jours par semaines, était de loin le facteur de risque le plus important avec une prévalence de 42,6 %.

La sédentarité est connue aussi par son pouvoir potentialisateur sur les facteurs de risque cardiovasculaires classiques (HTA, diabète, obésité, dyslipidémie) en majorant leurs effets^{6,12}.

Dans le sud algérien, vivent encore des dizaines de milliers de nomades dont l'état de santé, en termes de statut cardiovasculaire, n'a jamais été étudié.

Beaucoup d'entre eux, à la recherche de travail, pour scolarisation de leurs enfants, ou pour des raisons sécuritaires, ont dû se sédentariser, et ce depuis plusieurs années.

Quel est l'effet de cette sédentarisation sur leur statut cardiovasculaire ?

A-t-elle été bénéfique ou, au contraire, a-t-elle favorisé l'installation de maladies non transmissibles cardiovasculaires ?

Le passage du nomadisme à la sédentarité constitue un excellent modèle d'étude sur l'effet de la sédentarité et de l'urbanisation sur le développement des maladies cardiovasculaires.

La recherche bibliographique ne retrouve que quelques rares publications dans ce domaine¹³.

Pour cela, en plus de l'intérêt de l'étude du statut cardiovasculaire des populations nomades, il nous a semblé utile de les comparer entre (nomades et nomades sédentarisés), en termes de statut anthropométrique et d'habitudes alimentaire, aux fractions de leurs anciennes tribus qui se sont installées dans les oasis du sud algérien, et qui ont complètement changé de mode de vie.

Ce travail très original permettra de mieux comprendre les effets de la sédentarité sur l'apparition des facteurs de risque cardiovasculaires, et donnera certainement des éléments de réponse pour la lutte, contre certains de ces facteurs de risque modifiables.

Résultats

I. Fréquence du syndrome métabolique selon la durée de sédentarisation : Chez les porteurs du syndrome métabolique, il existait une relation étroite entre la durée de sédentarisation et la fréquence d'apparition de ce dernier.

Cette fréquence variait de 15% chez ceux qui ont moins de 10 ans de sédentarisation, à plus de 30% chez les sédentarisés depuis 10 ans et plus. Le risque relatif de développer un syndrome métabolique devenait réel à partir de cette durée, il était multiplié par 2, ce qui nous confortait dans notre idée du lien de causalité. (Tableau 1)

I.1. Comparaison des différents paramètres étudiés selon les groupes : Nos résultats ont trouvé des différences significatives de fréquences, concernant les cholestérolémies moyennes, l'hypercholestérolémie, toutes en faveur du nomade sédentarisé.

Tableau 1 Tableau comparatif récapitulatif des différentes variables étudiées.

Variables		Nomade	N Sédentarisé
Poids moyen (Kg)	G	60,6 ± 12,4	61,2 ± 12,3
	H	63,4 ± 12,8	65,3 ± 12,3
	F	57,6 ± 12,3	57 ± 12,2
Taille moyenne (cm)	G	165,4 ± 7,6	165,8 ± 8,6
	H	169,4 ± 8,2	171 ± 6,8
	F	160,6 ± 8,9	160,3 ± 8,2
TT moyen (cm)	G	81,1 ± 12,4	81 ± 12,6
	H	82,7 ± 12,1	83,7 ± 12,7
	F	80 ± 12	78 ± 13,1
TH moyen	G	91 ± 8,8	90,6 ± 9,8
	H	91,4 ± 8,9	91,6 ± 8,8
	F	90 ± 9,9	89,5 ± 9,7
RTH moyen	G	0,88 ± 0,08	0,87 ± 0,08
	H	0,9 ± 0,08	0,9 ± 0,08
	F	0,86 ± 0,08	0,86 ± 0,08
IMC moyen	G	22,1 ± 4,5	22,3 ± 4,3
	H	22 ± 4,2	22,3 ± 4,2
	F	22,3 ± 4,7	22,3 ± 4,3
Surpoids (%)	G	18,8%	18,9%
	H	22%	19,5%
	F	14,7%	18,2%
	G	5,6%	7,3%

RTH ≥ 1 si ♂ et RTH ≥ 0,85 si ♀ (%)	G	35%	33%
	H	40%	38%
	F	29%	29%
Cholestérolémie moyenne (g/l)	G	1,86±0,53	1,95±0,54
	H	1,83±0,61	1,97±0,52
	F	1,90±0,41	1,92±0,58
Hypercholestérolémie ≥2,4g/l (%)	G	11,2%	17,9%
	H	9,6%	15,6%
	F	13,2%	20,3%
Triglycéridémie moyenne (g/l)	G	1,47 ± 0,6	1,34 ± 0,8
	H	1,49 ± 0,6	1,43 ± 0,8
	F	1,43 ± 0,57	1,24 ± 0,64
Hypertriglycéridémie (%)	G	38,4%	33,4%
	H	40,4%	37%
	F	36%	29,7%

I.2. Prévalence de l'obésité.

La prévalence du surplus pondéral et de l'obésité avait augmenté de façon importante au cours des 20 dernières années dans la plupart des populations à travers le monde et a atteint maintenant des proportions quasi épidémiques.

Les changements subtils dans le mode de vie traditionnelle chez les populations, et notamment chez la population nomade risquent d'être à l'origine de l'apparition de ce fléau d'envergure mondiale. IL reste cependant un réel problème de santé public. En Algérie, globalement la prévalence de l'obésité totale était 22,1%, elle augmentait significativement ($p<0,001$) avec l'âge entre 35 et 59 ans (18,64% à 23,33%) et chutait dans la tranche 60-70 ans (18,72%). Chez l'homme la prévalence chutait progressivement de 9,58% dans la tranche 35-39 ans, à 9,10% chez les 50-59 ans puis dans la tranche 60-70 ans à 8,51%.¹⁴

Dans notre population nomade d'étude, la fréquence de l'obésité est trouvée dans 5,6%, la tranche d'âge de 40 à 49 ans était la plus exposée à l'obésité avec un taux 8,1%, suivie de celle des plus de 80 ans avec 4,2%.

Dans la population nomade sédentarisée étudiée, cette fréquence est trouvée dans 7,3%, la tranche d'âge des 40 à 49 ans était la plus exposée à l'obésité avec un taux 10%.

La différence statistique n'est pas significative selon le milieu des groupes ($p=NS$).

Selon le sexe, la prévalence était plus élevée chez les femmes, et ce quelque soit le milieu des groupes étudiés, avec un taux trouvé 8,8% chez la femme vs 3 % chez les hommes du même milieu. La différence statistique est significative ($p<0,01$). Il en était de même dans le groupe sédentarisé, avec une fréquence trouvée 8,1% chez les femmes vs 6,5% chez les hommes du même milieu. La différence statistique est non significative ($p=0,07$).

Le taux de l'obésité chez les femmes était presque identique quel que soit le groupe étudié, il était 8,8% et 8,1%. La différence statistique n'est pas significative ($p=0,5$).

Il se trouve que nos résultats étaient cohérents avec ceux retrouvés dans l'enquête TAHINA, qui avait trouvé les mêmes tendances d'élévation de fréquences en faveur du sexe féminin, mais avec des prévalences qui étaient plus importantes que celles trouvées dans notre enquête (obésité globale 22,1%, dont 28,3% étaient femmes. Les études SAHA, et étude El Ménia avaient trouvé aussi des taux de fréquences plus importants que les nôtres, respectivement (16,5%, et 21,7%), ainsi que ceux trouvés dans l'étude Ain Taya

(25,9%), avec une tendance féminine des fréquences (32,8% vs 12,2%), la différence statistique était nette ($p < 0,01$).

Cette tendance de prévalence féminine de résultats a rejoint celle obtenue dans certaines régions du monde comme le Moyen Orient, où l'obésité prévalait aussi chez les femmes. et les taux observés (38% à 44 % des individus) étaient plus importants que ceux trouvés dans notre enquête.^{15,16,17,18}

Une même tendance de prévalence féminine a été observée chez les indiens PIMA, mais dans ce cas précis, les fréquences observées étaient de très loin plus importantes que celles observées dans notre enquête, 13% d'obèses chez les indiens PIMA de Maycoba (Mexique), et 63% chez ceux qui ont migré en Arizona aux USA¹⁹. Ceci a été rapporté par plusieurs études de migration, qui montrent que les populations à mode de vie traditionnel qui migrent dans des pays industrialisés présentent une augmentation de la prévalence de l'obésité et du diabète de type 2.^{20,21} en rappelant que dans la tranche d'âge des 25 - 44 ans de cette population d'indien PIMA, l'obésité était présente dans 64% chez les hommes et dans plus de 73% des femmes.

L'association obésité - hypertension artérielle : était fréquente dans notre enquête. Elle était présente dans 52,9% chez la population nomade obèse, et dans 68,2% chez la population obèse sédentarisée. En fait, la pression artérielle augmentait avec l'augmentation de l'IMC pour toute augmentation de poids de 10 Kg, celle-ci montait de 2-3mmHg.²²

Cette proportion d'association est semblable à celle trouvée dans l'étude SAHA en 2004 où le taux était 60,8%, plus fréquent chez les femmes que chez les hommes (61,9%, et 55,3%). En Tunisie, ce taux était 42,4%.²³

L'association obésité - Tabac : notre enquête a trouvé que 20% obèses nomades, et 37,5% obèses nomades sédentarisés étaient fumeurs. L'analyse statistique montre qu'il n'y avait pas une relation entre le tabagisme et l'obésité ($p = NS$). Ces résultats étaient semblables à ceux trouvés dans la littérature.^{24,25}

L'association obésité - diabète : nos résultats ont montré aussi que le taux de glycémie dans la population nomade augmentait significativement chez les obèses 1,32g/l, par rapport aux normaux pondéraux 1,25g/l ($p < 0,001$).

Il en est de même pour la population sédentarisée, avec un taux de glycémie 1,34 g/l chez les obèses par rapport aux normaux pondéraux 1,14 g/l. La différence statistique est significative ($p < 0,001$). Ceci concorde avec les travaux qui ont montré que le diabète de type 2 était celui qui avait les liens les plus étroits avec l'obésité. En effet, le risque de contracter un diabète de type 2 s'élevait avec l'IMC.²⁶

L'association obésité - troubles lipidiques : nos résultats ont montré clairement que l'obésité était associée à des altérations du métabolisme des lipides et des lipoprotéines, notamment dans la population nomade sédentarisée. De ce fait, nous avons noté une augmentation significative du taux de cholestérol total 2,13g/l par rapport aux normaux pondéraux 1,8g/l ($P < 0,01$).

Une triglycéridémie moyenne élevée est aussi observée chez les obèses (2,02g/l) par rapport aux normaux pondéraux (1,43 g/l) dans la population nomade.

Chez les sédentarisés, ce taux était 1,43 g/l chez les obèses, et 1,3g/l chez les normaux pondéraux, la différence statistique est significative ($p < 0,01$).

Chez les sédentarisés, ce taux était 1,43 g/l chez les obèses, et 1,3g/l chez les normaux pondéraux.

Les études épidémiologiques ont démontré clairement que l'hypertriglycéridémie est un facteur de risque de l'obésité.²⁷

L'étude de FRAMINGHAM a montré que le taux de cholestérol total sanguin n'était pas un paramètre satisfaisant, car associant deux fractions dont les conséquences sont opposées : le LDL-cholestérol qui est associé positivement au risque de l'obésité et le HDL-cholestérol qui est associé négativement²⁸, nous avons noté une augmentation des taux des LDL-cholestérol moyens dans la population nomade, 1,36g/l chez les obèses par rapport aux témoins 1,13 g/l, ainsi que chez les sédentarisés, respectivement 1,20 g/l chez les obèses et 1,1 g/l chez les témoins, alors que le taux du HDL-cholestérol était légèrement diminué chez les patients obèses 0,42g/l par rapport aux témoins 0,45g/l dans la population nomade, alors qu'ils sont presque similaires chez la population nomade sédentarisée (0,5g/l). Nos résultats chez la population obèse étudiée avaient trouvé une réduction du taux du HDL-cholestérol par rapport aux normaux pondéraux. Ceci correspond à un profond remaniement dans la composition et le métabolisme des HDL-c chez la population obèse. D'après certaines études, il existe une corrélation inverse entre le taux des TG et le taux de HDL-cholestérol chez les obèses²⁹.

Concernant la surcharge pondérale : La prévalence de la surcharge pondérale globale dans la population nomade était 18,8%, elle était 22,2% chez les hommes et 14,7% chez les femmes, sans différence statistique significative selon le sexe ($P = NS$).

Dans la population nomade sédentarisée, elle était 18,9%, répartie en 19,5% chez les hommes et 18,2% chez les femmes, sans différence statistique significative ($p = NS$). Il n'y a pas aussi de différence statistique chez les groupes étudiés selon leur milieu ($p = NS$).

Concernant l'obésité abdominale selon le RTH : L'obésité abdominale est trouvée dans 35,2 % de la population nomade, elle était beaucoup plus fréquente chez les hommes (40%), que chez les femmes (29%).

Une nette différence statistique est trouvée ($p < 0,01$), contrairement à ce qui a été trouvé dans l'enquête TAHINA en 2005, où la prévalence globale était presque similaire à celle de notre enquête (34,42%), prédominant par contre chez le sexe féminin avec un taux qui était 50,96%.

Dans la population nomade sédentarisée, la prévalence était 33,4%, répartie en 38 % chez les hommes, et 29% chez les femmes. La différence statistique est significative ($p < 0,01$). On n'a pas noté aussi de différence statistique chez les groupes étudiés selon leur milieu ($p = NS$).

Concernant l'obésité abdominale selon la NCEP ATP III: L'obésité abdominale globale est trouvée chez les nomades dans 17,5%, et chez nomades sédentarisés dans 17,7%, il n'y a pas de différence statistique significative chez les groupes selon leur milieu. Cette prévalence était plus marquée chez les femmes (27,7%) que chez les hommes (7,6%) dans le milieu nomade, avec une différence statistique significative ($p < 0,01$).

Dans le milieu sédentarisé, les femmes étaient plus fréquemment touchées que les hommes, respectivement (27,8%, et 7,6%). Une différence statistique nette est observée ($p < 0,01$).

Ces résultats sont de très loin moins importants que ceux trouvés dans l'enquête TAHINA (36,56%), et ceux trouvés dans l'étude SAHA (36,5 %), ainsi que celle d'Ain Taya qui avait trouvé une

fréquence 53,5% dont 68,8% étaient des femmes.

Ceci peut être en partie expliqué par la présence d'un morphotype maigre chez la population nomade, et l'observation d'un niveau d'activité physique assez élevé dans la réalisation de leurs tâches ménagères.

En somme, les perturbations enregistrées dans les résultats du bilan biochimique ainsi que les déclarations de ces nomades, qui souffraient d'une maladie considérée comme résultante de l'obésité, étaient des observations à noter et ils auront besoin d'autres travaux pour les illustrer.

1.3. Prévalence de la dyslipidémie.

Jusqu'à présent, en Algérie il n'existe pas de données sur les paramètres biochimiques lipidiques concernant les nomades algériens, qui sont pourtant très remarquables par leur mode de vie. En effet, ces nomades pratiquent souvent presque le lacto-végétarisme naturel. Les nomades ont alors un mode de vie qui se démarque des autres groupes ethniques, et ayant pour principale activité l'élevage. De plus ils sont souvent physiquement maigres et rarement obèses. Un tel mode de vie des nomades n'influencerait-il pas les concentrations de leurs paramètres lipidiques sériques? Parmi les objectifs de cette enquête était de décrire le profil des lipides sériques des nomades du sud algérien, et de les comparer avec ceux qui se sont sédentarisés.

Le bilan de l'exploration des anomalies lipidiques réalisé chez notre population d'étude selon leur milieu, a trouvé les paramètres suivants:

Les valeurs moyennes du CT, et des TG étaient significativement différentes entre les deux groupes de nomades ($p < 0,03$; et $< 0,01$ respectivement). Par contre il n'existait pas de différence significative entre les valeurs moyennes des LDL-C, et HDL-C chez les deux groupes de nomades étudiés ($p = 0,4$; $p = 0,45$ respectivement).

En analysant ces paramètres lipidiques selon le sexe, et selon le milieu de la population étudiée, on a observé que :

Chez les femmes, les moyennes de la cholestérolémie totale, de la cholestérolémie HDL et de la cholestérolémie LDL n'étaient pas significativement différentes selon le milieu des groupes de nomades (respectivement $p = 0,6$; $p = 0,68$; et $p = 0,82$). Il existe par contre une différence statistique significative selon les valeurs moyennes des TG ($p < 0,01$) en faveur du groupe nomade. Chez les hommes, les moyennes de la cholestérolémie HDL, de la cholestérolémie LDL, et des TG n'étaient pas significativement différentes, respectivement ($p = 0,5$; $p = 0,4$; $p = 0,2$).

La cholestérolémie moyenne globale chez le groupe nomade était inférieure à celle du groupe sédentarisé aussi bien chez les hommes que chez les femmes. La différence statistique est significative selon les groupes étudiés sans distinction de sexe, $1,86 \pm 0,53$ g/l pour les sujets nomades, et $1,95 \pm 0,55$ g/l pour les sujets du groupe sédentarisé ($p < 0,03$).

Ceci peut être expliqué par le type d'alimentation moins grasse, et une adoption d'un niveau d'activité physique plus élevé du côté de la population nomade.

Chez les hommes, la cholestérolémie moyenne était $1,83$ g/l $\pm 0,61$ chez les nomade, et $1,96$ g/l $\pm 0,51$ chez les nomades sédentarisés, la différence statistique est significative ($p < 0,01$), contrairement aux femmes où la différence statistique n'est pas significative ($p = NS$), avec un taux trouvé de $1,8$ g/l $\pm 0,42$ chez les nomades, et $1,92$ g/l $\pm 0,58$ chez les sédentarisés.

Notre résultat chez le nomade était similaire à celui trouvé dans l'étude Ain Salah qui avait trouvé un taux $1,81 \pm 0,54$ g/l ³⁰.

Les résultats obtenus par Gomina et al J. Appl. Biosci. 2013 concernant le profil des lipides sériques des peuls adultes nomades du Nord-Benin étaient inférieurs aux nôtres avec des taux de cholestérolémie moyenne qui était $1,35$ g/l $\pm 0,25$ pour les peuls nomades, et $1,71$ g/l $\pm 0,4$ pour les peuls non nomades, sans différence statistique ($p = NS$).

En comparant nos concentrations de cholestérolémies moyennes globales à celles trouvées chez les indiens PIMA du Mexique et de l'Arizona, nous avons remarqué que les indiens de Maycoba (Mexique) qui étaient restés nomades, avaient une concentration de cholestérolémie moyenne plus basse que celle trouvée dans notre enquête chez la population nomade, respectivement $1,46$ g/l $\pm 0,30$; et $1,86$ g/l $\pm 0,53$.

Il en était de même pour celle trouvée chez les indiens PIMA de l'Arizona considérés comme sédentarisés, qui était $1,75$ g/l $\pm 0,31$, alors que celle trouvée chez nos nomades sédentarisés était $1,95$ g/l $\pm 0,55$.

La concentration moyenne en cholestérol HDL chez les groupes étudiés était presque identique dans notre enquête, avec un taux $0,49$ g/l $\pm 0,16$ chez le nomade, et $0,50$ g/l $\pm 0,19$ chez le nomade sédentarisé, aussi bien chez les hommes ($0,49$ g/l $\pm 0,151$ vs $0,50$ g/l $\pm 0,20$) que chez les femmes ($0,49$ g/l $\pm 0,16$ vs $0,49$ g/l $\pm 0,17$), sans qu'il existe une différence statistique significative ($p = NS$). Ce même résultat était trouvé aussi dans l'enquête Ain Salah, avec un taux HDL moyen $0,49$ g/l $\pm 0,18$ (167.18).

Nos résultats étaient similaires aussi à ceux rapportés par Woo & Lam dans une population chinoise ($0,49$ g/l $\pm 0,16$ pour les hommes et $0,58$ g/l $\pm 0,14$ pour les femmes).

Les moyennes de la cholestérolémie LDL trouvée chez le groupe nomade étaient $1,14$ g/l $\pm 0,46$ et $1,17$ g/l $\pm 0,48$ chez le groupe nomade sédentarisé, sans différence statistique significative ($p = 0,4$). Il n'était pas trop différent du taux $1,08$ g/l $\pm 0,51$ trouvé dans l'enquête Ain Salah ³².

Selon le sexe, le taux LDL-C chez les hommes était $1,15$ g/l $\pm 0,49$ dans le groupe nomade, et $1,21$ g/l $\pm 0,48$ dans le groupe sédentarisé, sans différence statistique significative ($p = NS$).

Chez les femmes, le taux du LDL-C était $1,13 \pm 0,42$ g/l dans le groupe nomade, et $1,12 \pm 0,47$ g/l dans le groupe des sédentarisés, sans qu'il existe une différence statistique ($p = NS$).

Alors que les résultats trouvés chez les sujets nomades peuls et non peuls étaient plus importants que les nôtres, et significativement différents ($p < 0,001$), avec un taux de LDL cholestérol moyen $1,32 \pm 0,44$ g/l chez les nomades peuls, et un taux $1,81 \pm 0,63$ g/l chez les nomades non peuls (163.20).

Nos résultats étaient inférieurs à ceux trouvés par Woo & Lam dans une population chinoise ($1,20 \pm 0,39$ g/L pour les hommes et $1,35 \pm 0,50$ g/L pour les femmes).

La moyenne de la triglycéridémie globale du groupe nomade était $1,47 \pm 0,59$ g/l, et $1,34 \pm 0,76$ g/l dans le groupe nomade sédentarisé. La différence statistique est significative ($p < 0,01$).

Cette triglycéridémie moyenne globale était prévalente dans le groupe nomade quelque soit le sexe de la population étudiée. Elle était par contre moins importante que celle trouvée dans l'enquête Ain Salah du professeur Temmar ($1,18 \pm 0,71$ g/l).

Celle trouvée chez les hommes, était $1,49 \pm 0,6$ g/l chez le groupe nomade, et $1,43 \pm 0,8$ g/l chez le groupe sédentarisé. La différence statistique est non significative ($p = 0,4$).

Chez les femmes, elle était $1,43 \pm 0,57$ g/l chez le groupe nomade, et $1,24 \pm 0,65$ g/l chez le groupe sédentarisé. La différence statistique

est significative. ($p < 0,01$).

Ceci peut être expliqué en partie par la surconsommation d'aliments riches en gras par le groupe nomade (Klila).

En somme, la différence de concentration moyenne en substrats lipidiques sériques selon les groupes étudiés était significative, notamment pour la cholestérolémie moyenne totale ($p < 0,01$), et la triglycéridémie moyenne ($p < 0,01$).

Nous avons constaté qu'il y a eu plus de consommateur de Klila chez les nomades, voire une consommation excessive. Ceci peut jouer un rôle dans le pourcentage des hypertriglycéridémies dans cette population, mais on ne peut le retenir puisque la quantité consommée n'a pu être évaluée.

Ces concentrations des paramètres lipidiques sériques peuvent s'expliquer par deux principaux facteurs que sont :

Les facteurs génétiques d'une part, et les facteurs environnementaux d'autre part. Nos résultats étaient en commun accord avec ceux rapportés par plusieurs études, où il a été montré une variabilité du profil lipidique sérique d'une race à une autre, ou encore d'une ethnie à une autre (Glueck et al., 1984 ; Freedman et al., 1990 ; Linn et al. 1991 ; Morrison et al., 1998). Plusieurs études ont montré aussi que les facteurs génétiques peuvent influencer le profil lipidique sérique. Després et al. (2000) ont rapporté cette différence du profil lipidique sérique entre la race blanche et la race noire. Il en était de même pour Miljkovic et al. (2006) qui ont abouti aux mêmes conclusions au cours d'une étude sur les déterminants génétiques de 33 lipoprotéines d'une population américaine d'ancêtres africains. De nombreuses études ont également montré l'influence des facteurs environnementaux sur le profil lipidique sérique (Woo & Lam, 1990 ; Bamshad, 2005 ; Lohmueller et al., 2006).

Ces facteurs environnementaux regroupent l'alimentation, l'inactivité ou la prise d'alcool.

Dans le présent travail, l'origine ethnique de la population ne diffère pas, mais les habitudes alimentaires chez les groupes étudiés diffèrent un peu, surtout par la consommation d'une alimentation riche en matières grasses par les nomades sédentarisés tel que les fromages, le beurre, ou la viande avec graisse. Les différences statistiques étaient significatives ($p < 0,01$).

Concernant les taux de prévalence trouvés des hypercholestérolémies selon la définition de la NCEP ATP III 2001, la répartition était la suivante :

Ils étaient 17,9% dans le groupe nomade sédentarisé à avoir un taux élevé de cholestérol, et ils étaient 11,2% dans le groupe nomade, la différence statistique est significative ($p < 0,02$).

Chez hommes, le taux était prévalent dans le groupe nomade sédentarisé avec 15,6%, alors qu'il était 9,6% dans le groupe nomade. La différence statistique est significative ($p < 0,02$).

Chez les femmes, ce taux était 13,2% chez les nomades, et 20,3% chez les sédentarisés, sans différence statistique selon leur milieu ($p = NS$).

En comparant nos données à celles de la littérature nationale, celles obtenues chez le nomade sédentarisé se rapprochent de celles trouvées dans l'étude SAHA (15,3%), de celles trouvées dans l'enquête de Tlemcen en 2007 (15,9%), et de celles trouvées dans l'enquête TAHINA (21%), mais par contre elles étaient plus marquées que celles trouvées dans l'étude El Ménia (10%).

La prévalence de l'hypertriglycéridémie globale était 38,4% dans le groupe nomade, et 33,4% dans le groupe nomade sédentarisé, sans différence statistique significative ($p = NS$).

Elle était un peu plus élevée chez les hommes dans le groupe nomade que dans le groupe sédentarisé (40,4% vs 37%), sans différence statistique significative ($p = NS$).

Chez les femmes, elle était 36% chez les nomades, et 29,7% chez les sédentarisés, sans différence statistique significative ($p = NS$).

Ces données se rapprochent de celles obtenues dans l'enquête TAHINA et celles d'El Ménia, respectivement (37,2%, et 38,3%).

Enfin, nos chiffres étaient beaucoup plus importants que ceux trouvés dans l'enquête TAHINA (14,4%).

Tableau 2

Répartition des paramètres lipidiques selon les groupes étudiés

	Nomade N=303	Nomade sédentarisé N=302	P
CT moyen (g/l)	1,86 ± 0,53	1,95 ± 0,5	< 0,03
TG moyen (g/l)	1,47 ± 0,59	1,34 ± 0,76	< 0,01
LDL-c moyen (g/l)	1,14 ± 0,46	1,17 ± 0,48	NS
HDL-c moyen (g/l)	0,49 ± 0,16	0,5 ± 0,19	NS
Hyper CT ≥ 2,4g/l (%)	11,2 %	17,9 %	< 0,01
Hyper TG (%)	38,4 %	33,4 %	NS
HypoHDL (%)	27,4 %	31,3 %	NS
LDL-c élevé	49%	60%	<0,01

En somme, au terme de cette analyse des anomalies lipidiques, nous pouvons conclure que les résultats de prévalences élevées de la dyslipidémie chez le nomade sédentarisé auxquels on s'attendait, ont été obtenus.

Ceci a été confirmé par les différences de fréquences significatives trouvées en faveur du groupe nomade sédentarisé concernant la cholestérolémie moyenne, la triglycéridémie moyenne, l'hyper LDLémie, et l'hypercholestérolémie..

Tableau 3

Répartition des composants du syndrome métabolique chez les groupes étudiés porteurs du SM selon NCEP ATP III

	Nomade		Nomade sédentarisé		P
	Effectif total N= 303	%	Effectif total N= 302	%	
SM	74	24,4	78	26	NS
PA ≥ (135/85 mmHg)	55	74,4	54	83,3	<0,01
TT ≥ (102/88)	22	29,7	16	21	NS
Glycémie ≥ (1,1g/l)	44	59,5	62	80	<0,01
TG >1,5g/l	62	83,8	55	70,5	NS
HTA	31	42	54	69,2	<0,01

NS : non significatif, P : p value

Nos chiffres étaient similaires à ceux trouvés dans la littérature nationale, notamment dans l'étude TAHINA, où la prévalence du syndrome métabolique était 24, 37%, ainsi qu'au taux 26% trouvé dans l'étude Ain Salah par le professeur Temmar (167.23), et au taux 23,2% trouvé dans l'enquête Ain Taya (168.24)

Nos chiffres étaient moins importants que ceux trouvés dans l'étude El Ménia 2010 où le taux était 37,4%. Par contre, ils étaient plus marqués que ceux trouvés dans l'enquête réalisée à Tlemcen par le professeur Berouiguet où le taux était 17,4%⁴.

En les analysant avec ceux trouvés dans la littérature internationale.^{28,29,30}, nous avons constaté qu'ils se rapprochaient des prévalences trouvées en Espagne, en Grèce, et au Mexique, respectivement (23,9%, 34% et 26,6%), par contre ils étaient moins importants que de ceux trouvés en Inde et au Venezuela, respectivement (31,% et 35,3%).

La couleur de la peau n'a pas été un facteur déterminant du syndrome métabolique dans notre étude, notamment dans le groupe nomade.

La prévalence de ce syndrome métabolique dans ce groupe nomade selon le sexe était présente dans 30,8 % chez les nomades hommes de couleur noire, alors qu'elle était présente dans 29,1 % chez les nomades de couleur blanche. IL n'existe pas de différence statistique selon la couleur de la peau ($p=0,8$).

Il en est de même chez les femmes, la fréquence était présente dans 20 % chez les nomades de peau noire, et dans 18 % chez les nomades de couleur blanche. IL n'existe pas de différence statistique significative ($p=0,7$).

Contrairement au groupe nomade, la couleur de la peau a été un facteur déterminant du syndrome métabolique dans le groupe sédentarisé chez les hommes avec une prévalence de 44,3% chez les nomades de couleur noire, et de 25,8 % chez les nomades de couleur blanche, une différence statistique significative nette est trouvée ($p<0,001$).

Chez les femmes, la prévalence était 20,9% chez les nomades de couleur de peau noire, et 17,1 % chez les nomades de couleur de peau blanche. La différence statistique n'est pas significative ($p=0,6$).

Finalement, ce que nous retenons de cette étude, c'est que le syndrome métabolique et ses différents facteurs de risque associés, sont largement répondus chez une population supposée à faible risque métabolique.

Cette prévalence se rapproche de celle observée dans les régions en transition épidémiologique. Le défi dans les années à venir, nécessite une stratégie de prévention et de prise en charge urgente afin de limiter la progression de ce dernier.

II. Etudes des habitudes alimentaires chez le nomade.

La consommation du sel : La réduction importante du sel de l'alimentation est le plus ancien traitement ayant montré une amélioration spectaculaire du pronostic dans les hypertensions malignes. Ce régime, proposé en 1944 par le Dr Walter Kempner aux États-Unis, à une époque où aucun traitement pharmacologique n'était disponible, a été appelé la « Kempner rice diet ». Il consistait à soumettre les hypertendus à une alimentation exclusive ne comportant que du riz préparé sans aucun ajout de sel.

Dans la série de 177 patients en HTA maligne suivis par Kempner entre 1942 et 1953, il est montré que la mortalité à 5 ans est de 30% chez les hypertendus qui suivent la « Kempner rice diet » alors qu'elle est de 93% chez ceux qui ont arrêté le régime³¹.

Le rôle du sel dans la survenue de l'HTA reste encore controversé^{31,32,33}. De nombreuses études observationnelles et interventionnelles ont montré une relation linéaire et positive entre l'ingestion

sodée et la pression artérielle dans différentes populations^{34,35,36,37,38} alors que d'autres ont rapporté une relation inverse^{39,40,41,42,43}.

Nos résultats nous permettent uniquement de voir si la population nomade hypertendue suit ou non un régime sans sel, et éventuellement rajoute du sel à table, Cela certainement ne nous permet pas d'avoir une idée réelle, et exacte sur le lien qui existe entre l'HTA et la teneur en sodium consommée quotidiennement.

L'analyse du comportement alimentaire dans notre population selon le milieu, montre que aussi bien les hommes que les femmes hypertendus ont tendance à adopter la même consommation de pain sans sel.

Selon l'étude INTERSALT, la consommation moyenne de sodium dans de nombreuses régions d'Europe occidentale, mesurée d'après l'excrétion urinaire de sodium, est de 9 à 14 g/jour chez les hommes et de 7 à 10 g/jour chez les femmes⁴².

Les résultats de l'étude nationale Nutrition-Santé (ENNS) réalisée en France en 2006-2007 ont montré une consommation moyenne de 8,5 g/j (9,9 g/j chez les hommes et 7,0 g/j chez les femmes). Les apports observés dans l'ENNS sont semblables à ceux observés dans l'étude INCA2 (Etude individuelle et nationale de consommation alimentaire^{43,44}).

Si on prend en considération la population hypertendue, nos résultats montrent que les sujets interrogés ne réduisaient pas de façon significative leur consommation de sel, jugée sur leur consommation de pain sans sel, la consommation de fromage, la suppression de l'ajout du sel lors de la préparation des repas, en particulier les femmes. 5,8% des hypertendus rajoutaient du sel à table contre 4,7% hommes de nos hypertendus. 19% Selon Toumi dans l'étude d'In- Salah rapportée par l'étude In-Salah réalisée en 2007⁴⁵ ; et 31,5% d'après les résultats de Boudiba en 2007⁴⁶.

De nombreuses estimations scientifiques (utilisant des modèles théoriques) suggèrent un bénéfice potentiel important de la réduction de la teneur en sel des aliments consommés sur le plan de la morbidité cardiovasculaire, et ce, même avec une réduction faible de la consommation moyenne de sel en population. Les effets projetés d'une réduction de la consommation de sodium à l'échelle des Etats-Unis ont suggéré qu'une simple réduction de l'apport moyen en sel de 1 g/j (400 mg de sodium) dans la population américaine, permettrait une diminution annuelle de 20 000 à 40 000 cas de coronaropathie, de 11 000 à 23 000 cas d'accident vasculaire cérébral, de 18 000 à 35 000 cas d'infarctus du myocarde, et de 15 000 à 32 000 décès de toutes causes.

Une consommation excessive de sodium est déclarée lorsqu'un sujet consomme plus du double de la quantité de sel recommandée par 24 heures c'est à dire, plus de 12 g de sel/j. En 2003, l'Organisation Mondiale de la Santé (l'OMS) et l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) ont publié un rapport conjoint demandant que des mesures soient prises pour limiter l'apport en sel de la population à 5 g ou moins par jour (< 2 000 mg de sodium)⁴⁷. Divers pays ont fixé à 6 g par jour leurs recommandations nationales^{48,49}.

La consommation de produits laitiers : La quasi-totalité des nomades interrogés consommait régulièrement et suffisamment de produits laitiers, sans différence significative entre les hypertendus et les non hypertendus, en dehors de la consommation du fromage, et du beurre qui sont significativement diminués chez les hypertendus, probablement en raison de leur teneur en sel.

Ces aliments riches en calcium, en vitamine D et en certaines protéines semblent avoir été bénéfiques et auraient permis la réduction des chiffres tensionnels. En effet, plusieurs études épidémiologiques révèlent l'existence d'une association inverse significative entre le niveau de pression artérielle et la consommation de calcium alimentaire ^{50, 51, 52, 53}.

Dans ce contexte, on rappellera le possible rôle de la vitamine D dans la régulation de la pression artérielle ^{54, 55, 56, 57, 58}. Malgré le climat ensoleillé des régions du sud algérien, on observe une forte prévalence de l'HTA. Ceci a été expliqué en partie par une exposition au soleil limitée de notre population, un apport alimentaire de la vitamine D insuffisant, le nombre élevé des grossesses, la couleur de peau des individus, l'IMC, et le niveau d'éducation ^{59, 60}. Une carence en vitamine D peut induire une activation du système rénine angiotensine et ainsi contribuer au développement d'une hypertension artérielle. Là aussi, les données ne sont pas toujours concordantes et certains indices suggèrent que la vitamine D ne serait qu'un nutriment – parmi d'autres – possédant une action modulatrice de la pression artérielle en interaction avec d'autres facteurs ^{61, 62}.

La consommation des fruits et légumes : Près de 100% des nomades enquêtés, et selon leur milieu déclaraient une consommation régulière de légumes et de fruits de saison, cette consommation est plus fréquente chez la population nomade que chez celle des sédentarisés. Le pourcentage des hypertendus qui consommaient fréquemment des fruits restait significativement plus élevé que celui des non hypertendus, 73,2% vs 65,2% respectivement nomades et nomades sédentarisés ($p < 0,01$).

Le faible apport en fruits dans cette population serait attribué au coût de ces produits et à leur faible accessibilité à notre population à revenu moyen à faible, ou du fait que plusieurs hypertendus étaient également diabétiques, limitant la consommation des produits hypoglycémiques.

Le questionnaire de l'étude ne permettant pas de quantifier cette consommation, nous ne pouvons donc pas dire si l'apport en légumes et en fruits de cette population, et en particulier chez les hypertendus, est suffisant par rapport aux recommandations qui préconisent une consommation quotidienne de 4 à 5 fruits et légumes par jour ^{63, 64, 65}.

Le rôle bénéfique des légumes et des fruits n'est plus à démontrer dans la prévention de maladies chroniques, en raison de leur teneur en fibres, vitamines et minéraux ^{66, 67, 68}. L'association inverse et indépendante de l'apport en fruits et légumes avec la tension pression a été testée dans diverses interventions multifactorielles impliquant d'autres facteurs alimentaires et comportementaux dans le contrôle de la pression artérielle ^{69, 70, 71}. Leur effet de réduction de l'hypertension est attribué en partie à leur richesse en magnésium et en potassium, important médiateur de l'excrétion urinaire du sodium ⁷². En dehors du potassium, une partie de l'effet antihypertenseur des fruits et légumes pourrait provenir de leur forte teneur en antioxydants, comme le bêta carotène ou les vitamines C et E, susceptibles d'influencer la pression artérielle en agissant au niveau de la paroi vasculaire. Cette hypothèse reste encore largement à démontrer ^{73, 74}.

Utilisation des graisses : Dans notre étude, globalement, les deux sous-groupes (hypertendus et non hypertendus) consommaient les graisses de façon similaire, et ce quelque soit le type de graisse, animale ou végétale. Cependant, les non hypertendus consommaient significativement plus de beurre que les hyperten-

du ($p < 0,01$). La quantité de graisse utilisée par les hypertendus est en moyenne de 20 g par repas.

L'ensemble des études interventionnelles préconisent l'adoption du régime DASH inspiré du régime méditerranéen riche en acides gras insaturés : huiles végétales (olive, soja, tournesol), poisson riche en oméga3, et préconisent l'éviction tant que possible des graisses saturées : beurre, friture, fromage gras... Ce type de régime s'est avéré bénéfique sur le profil lipidique, sur le poids ainsi que sur les chiffres tensionnels ^{75, 76, 77, 78}.

Consommation de thé et de café : La majorité des nomades de notre étude consommait surtout du thé, alors que les nomades sédentarisés consommaient surtout du café. En effet, le thé est la boisson traditionnelle la plus consommée dans la population nomade du Sud algérien. Cependant, les nomades hypertendus consommaient significativement plus de thé que les sédentarisés : 71% vs. 27,4%, ($p < 0,01$). Alors que le café était plus consommé par les nomades sédentarisés : 46% vs. 13,4% pour les nomades hypertendus ($p < 0,01$).

L'effet du café et du thé sur les chiffres tensionnels est complexe et controversé. Selon l'académie japonaise de médecine (1999), le thé vert contient une enzyme agissant sur le mécanisme de déclenchement de l'hypertension artérielle. A l'inverse, des recherches taïwanaises ont montré que la consommation de thé vert peut faire baisser les chiffres de pression artérielle ^{79, 80}.

Plusieurs études ont montré l'effet hémodynamique et humoral de la caféine qui augmente l'activité du système sympathique, la sécrétion de la rénine, et bloque les récepteurs d'adénosine et des phosphodiesterases ^{81, 82}.

Tous ces effets s'observent à forte dose, avec augmentation de la PA et un accroissement du risque de coronaropathie ⁸³. A l'inverse, certaines études suggèrent que la consommation quotidienne de quatre tasses de café ou plus par jour a un effet protecteur contre le développement d'HTA, surtout chez les femmes ^{84, 85}. Cette discordance pourrait s'expliquer par le fait que le café est un mélange de différentes substances, contenant en plus de la caféine, des substances antihypertensives comme les polyphénols, des fibres solubles et du potassium. Il faut donc distinguer les effets propres de la caféine des effets d'autres composants pouvant être contenus dans le café ⁸⁶. Toutefois, une réduction de la consommation excessive de café doit être conseillée chez tout patient ayant une hypertension artérielle ^{87, 88}.

La comparaison des habitudes alimentaires des hypertendus nomades selon leur milieu avec la population générale, n'a montré aucune différence significative, et ce quelque soit l'aliment consommé.

Cette étude nous a permis d'avoir une idée générale sur les habitudes alimentaires chez cette population de nomades hypertendus du sud algérien. Cependant, compte tenu du caractère transversal de l'enquête, et le type de questionnaire basé sur des données auto-rapportées par les nomades enquêtés, il est difficile de mettre en évidence une association directe entre l'alimentation et la présence d'HTA. Les variables alimentaires sont souvent des variables intermédiaires dont l'effet est soit trop faible pour être détecté, soit modulé par des variables socio-économiques, démographiques ou du mode de vie dont l'association avec les facteurs de risque cardio-métaboliques est en général plus robuste que celles observées avec l'alimentation.

Tableau 4

Tableau comparatif, et récapitulatif des différents aliments consommés selon le milieu des groupes étudiés, et la présence ou non de l'HTA.

	Hypertendus		Non hypertendus			
	N	NS	N	NS		
Aliment	%	%	P	%	%	P
Pain sans sel	15	17	NS	10,7	15	<0,01
Viande avec graisse	76	72	NS	71	67	NS
Beurre	67	19,3	<0,01	35,9	21	<0,01
Lait	77,3	88,9	<0,01	86	88	NS
Fromage	10,3	23	<0,01	15,5	20,4	<0,01
Fromage traditionnel (Klila)	11,3	00	<0,01	15,5	0,6	<0,01
Consommation de café	13,4	46	<0,01	12,6	38,3	<0,01
Consommation de thé	71,1	27,4	<0,01	75,2	27,5	<0,01
Consommation de thé+café	15,5	27,4	<0,01	12,1	34,1	<0,01

NS : non significatif, P : p value.

Conclusion

Cette étude nous a permis d'avoir une idée générale sur les habitudes alimentaires et le statut anthropométrique chez cette population de nomades du sud algérien. Cependant, compte tenu du caractère transversal de l'enquête, et le type de questionnaire basé sur des données auto-rapportées par les nomades enquêtés, il est difficile de mettre en évidence une association directe entre l'alimentation et la présence des facteurs de risque. Les variables alimentaires sont souvent des variables intermédiaires dont l'effet est soit trop faible pour être détecté, soit modulé par des variables socio-économiques, démographiques ou du mode de vie dont l'association avec les facteurs de risque cardio-métaboliques est en général plus robuste que celles observées avec l'alimentation.

Bibliographie

- Rapport de l'approche Step Wise-OMS, Algérie. Mesure dans Rapport de l'approche Step Wise-OMS, Algérie. Mesure des facteurs de risque des maladies non transmissibles dans deux zones pilotes (Approche Step Wise), Algérie 2003.
- Benkhedda S, Chibane H, Temmar M, et Ziari D. Hypertension in Algeria: an epidemiological overview. Fourteen European meeting on Hypertension. 2004; 13-17
- Blair SN, Kohl III HW, Barlow CE, Paffenbarger RS, Gibbons LW, Macera CA. Changes in physical fitness and all-cause mortality: a prospective study of healthy and unhealthy men. JAMA 1995;273:1093-8.
- Yahia-Berrouiguet A, Meguenni K, Benyoucef M, and Brouri M : Dépistage des facteurs de risque de maladies cardio-vasculaires à Tlemcen. Diabètes & Metabolism, Volume 35, Supplément 1, March 2009, Pages A42-A43
- Brigitte L., Journée mondiale de la santé, OMS. Rapport du 07 avril 2002.
- Margot S, Mark S. Tremblay, Comportements sédentaires et obésité. Canadian journal of public health Y. 2006, vol. 97, No. 3, pages 255-257
- in preventing coronary atherosclerotic heart disease. 993 May-Jun;2(3):183-7.
- Organisation Mondiale de la Santé [WHO] : Global status report on non communicable diseases Rapport sur la situation mondiale des maladies non transmissibles: 2017.
- Organisation Mondiale de la Santé: Activités de l'OMS dans la Région africaine, Rapport biennal de la Directrice régionale 2014-2015.
- Kassebaum NJ, Bertozzi-Villa A, Coggeshall MS, Shackelford KA, Global, regional, and national levels and causes of maternal mortality during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. The Lancet 384 (9947), 980-1004.
- R.Lozano et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Dec 15, Lancet 2012 Volume 380 Number 9859 p 2053-2260.
- Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. J Hypertens 2006; 24:215-33.
- Hallal PC, Victora CG, Azevedo MR, Wells JC. Adolescent physical activity and health: a systematic review. Sports Med 2006; 36:1019-30.
- Epstein LH, Goldfield GS. Physical activity in the treatment of childhood overweight and obesity: current evidence and research issues. Med Sci Sports Exerc 1999; 31:S533-9.
- Jervell J, Jertness EB. Obesity and selected co-morbidities in an urban Palestinian population. Int J Obes 2001; 25:1736-40.
- Fouad MF, Rastam S, Ward KD, Mazziak W. Prevalence of obesity and its associated factors in Aleppo. Syria Prev Control 2006;2:85-94.
- Orthameen AI, Nozha MA, Osman AK. Obesity: an emerging problem in Saudi Arabia. Analysis of data from the National Nutrition Survey. East Mediterr Health J 2007;13:441
- Stern MP, Gonzales C, Mitchell BD, Villapado E, Haffner SM, Hazuda HP. Genetic and environmental determinants of type 2 diabetes in Mexico City and San An
- Abdul-Rahim HF, Abu-Rmeileh NME, Hussein A, Holmboe-Ortzen G, Jervell J, Bjertness E "Obesity and selected co-morbidities in an urban Palestinian population" international journal of obesity, 25, 1736-1740. 2001.2 tonio. Diabetes 1992 ; 41 : 484-92.
- Oppert JM, Rolland-Cachera MF. Prévalence, évolution dans le temps et conséquences économiques de l'obésité. Med Sci 1998 ; 14 : 939-43.
- Talbi J, Khamaoui A, Soulaymani , Chafil A (2007). Etude de la consanguinité dans la population marocaine. Impact sur le profil de la santé. Antropo. 15:11-9.
- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on obesity. Geneva, 98. 1. 2005.30
- Grundey M. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, metabolic syndrome pandemic. A.H.A. 2008; 28:629.
- Li H, Tong W, Wang A, Lin Z, Zhang Y. Effects of cigarette smoking on blood pressure stratified by BMI in Mongolian population, China. Blood Pressure. 2010;
- Tuomilehto J, Jousilahti P, Rastenyte D, Moltchanov V, Tanskanen A, Pietinen P, Nissinen A. Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. The Lancet. 2001; 357 (17) : 848-85
- Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG. Randomized trial of life style modification and pharmacotherapy for obesity. (2006). 353:2111-20. 13
- Schwartz T, Nihalani N, Virk S, Jindal S, Chilton M. Obésité induite par les traitements proposés, Obesity

Reviews. 5 : 233-238. 2004.14

- Schutz Y. Dépense énergétique et obésité. In Basdevant A, Gay-Grand B. Médecine de l'obésité. Médecine Sciences. Flammarion Edition 2004. 68-74. 15
- Van Itallie TB: Health implications of overweight and obesity in the United States. Ann Intern Med 1985 Dec.103 : 983-988.16
- Woo J, Lam CWK - Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular -, 1990 - Am Heart Association. Serum lipid profile in an elderly Chinese population.
- Tuomilehto J, Jousilahti P, Rastenyte D, Moltchanov V, Tanskanen A, Pietinen P, Nissinen A. Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. The Lancet. 2001; 357 (17) : 848-85
- Taubes G. The Political Science of Salt. Science. 1998; 281: 898-907
- He FJ, MacGregor GA. Reducing Population Salt Intake Worldwide : From Evidence to Implementation. Progress Cardiovascular Diseases. 2010; 52(5):363-382
- Mohan S and Campbell NRC. Salt and high blood pressure. REVIEW. Clinical Science. 2009; 117: 1-11
- He FJ, Mac Gregor GA: Salt, blood pressure and cardiovascular disease. Curr Opin Cardiol. 2007; 22: 298-305
- He FJ, Li J, Mac Gregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 4. Art. No. CD004937
- Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, Hooper L, Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a meta analysis of randomized controlled trials (Cochrane Review). Am J Hypertens. 2011; 24:843-53
- Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Dietary sodium intake and mortality: the National Health and Nutrition Examination Survey I. Lancet 1998;351:781-785
- Alderman MH, Madhavan S, Cohen H et al. Low urinary sodium is associated with greater risk of myocardial infarction among treated hypertensive men. Hypertension. 1995; 25: 1144-1152 10
- Mc Carron DA. Dietary sodium and cardiovascular and renal disease risk factors: dark horse or phantom entry? Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 2133-2137
- Cohen HW, Hallpern SM, Alderman MH. Sodium intake and mortality follow-up in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Gen Intern Med 2008; 23: 1297-1302.
- INTERSALT Cooperative Research Group: INTERSALT Study: an international study of electrolyte excretion and blood pressure: Results for 24-hour urinary sodium and potassium excretion. BMJ. 1988; 297: 319-328
- Perkins KA, Weight gain following smoking cessation. J Consult Clin psychol. 1993;61: 768-777
- Primates P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, and Poulter NR. Association Between Smoking and Blood Pressure: Evidence from the Health Survey for England. Hypertension is published by the American Heart Association. 2001; 37: 187-193
- Almeida L, Szklo A, Sampaio M, Souza M, Martins LF, Szklo M, Malta D, Dand Caixeta R. Global Adult Tobacco Survey Data as a Tool to Monitor the WHO Framework Convention on Tobacco Control Implementation: The Brazilian Case. Int J Environ Res Public Health. 2012 Jul; 9 (7): 2520-2536
- Etude Nationale Nutrition Santé. Situation nutritionnelle en France selon les indicateurs d'objectifs et les repères du programme national nutrition santé. publications/2007/nutrition.
- Afsa. Etude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2 (INCA 2) 2006-2007. Rapport Afsa. 2009
- Dubuisson C, Lioret S, et al. "Trends in food and nutritional intakes of French adults from 1999 to 2007: results from the INCA surveys." Br J Nutr 2010; 103 (7): 1035-1048
- World Health Organisation. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a joint WHO/FAO expert consultation. Genève: World Health Organisation; 2003. WHO Technical Report Series, No. 916
- Puska P, Piipio P, Ulla U. Influencing public nutrition for non communicable disease Prevention from community intervention to national programme-experiences from Finland. Public Health Nutr 2002; 5:245-51
- Khaw KT, Barrett-Connor E. The association between blood pressure, age, and dietary sodium and potassium : a population study. Circulation. 1988; 77: 53-61
- Kouris-Blazos A, Gnardellis CH, Wahlqvist ML, et al. Are the advantages of the Mediterranean diets transferable to other populations? A cohort study in Melbourne, Australia. Br J Nutr. 1999; 82: 57-61
- Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, Benjamin EJ, D'Agostino RD, Wolf M, Vasan RS. Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease. e. Circulation. 2008;117:503-51
- Ji C, Sykes L, Paul C, Dary O, Legetic B, Campbell NRC, Cappuccio PP. Systematic review of studies comparing 24-hour and spot urine collections for estimating population salt intake. Rev Panam Salud. Publica. 2012; 32(4): 307-15
- Girerd X, Villeneuve F, Deleste F, Giral P, Rosenbaum D. Mise au point et évaluation de l'ExSel Test pour dépister une consommation excessive de sel chez les patients Nigiles de Cardiologie et d'Angéiologie. 2015; 64:124-127
- Appel LJ, Giles TD, Black HR, Izzo JL Jr, Materson BJ, Oparil S, Weber MA. DASH position paper: dietary approaches to lower blood pressure. J Am Soc Hypertens. 2010; 4(2): 79-89
- Bazzano LA, Green T, Harrison TN, and Reynolds K. Dietary Approaches to Prevent Hypertension. Curr Hypertens Rep 2013; 15(6): 694-702
- Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray G A, Harsha D, and al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. N. Engl. J. Med. 2001; 344: 3-10 43
- Vollmer WM, Sacks FM, Ard J, Appel L, J, Bray GA, Simons-Morton DG, and al. Effects of diet and sodium intake on blood pressure: Subgroup analysis of the DASH-Sodium Trial. Ann. Intern. Med. 2001; 135: 1019-1028 44
- Alderman MH. Reducing dietary sodium: the case for caution. JAMA 2010; 303:448-449
- Graudal N. Con: Reducing salt intake at the population level: is it really a public health priority? Nephrol Dial Transplant. 2016 Sep;31(9):1398-403. doi: 10.1093/ndt/gfw280. Epub 2016 Aug 3
- Cappuccio PP. Pro: Reducing salt intake at population level: is it really a public health priority? Nephrol Dial Transplant (2016) 31 (9): 1392-1396. Published:03 August 2016
- Toumi L. Les habitudes alimentaires dans la population d'Itn Salah. MEMOIRE pour l'obtention du diplôme de magister en sciences alimentaires 2007.
- Boudida Y. Place du gras et du sel dans l'alimentation des hypertendus dans la wilaya de Constantine. Mémoire pour l'obtention du diplôme de magister en sciences alimentaires option: Alimentation, Nutrition et Santé (2007)
- Shridhar K, Dhillon PK, Bowen L, Kinra S, Bharathi AV, et al. The Association between a Vegetarian Diet and Cardiovascular Disease Risk Factors in India: The Indian Migration Study. PLoS ONE. 2014; 9(10): e10586. doi:10.1371/journal.pone.0110586
- Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. N Engl J Med. 1997; 336 (16):1117-1124
- National Institute for Health & Clinical Excellence (NICE). Prevention of cardiovascular disease at population level. 2010. Public Health Guidance 25. www.nice.org.uk/guidance/PH25 2010
- Karppanen H, Karppanen P, and Mervaala E. Why and how to implement sodium, potassium calcium, and magnesium changes in food items and diets? Journal of Hypertension. 2005; 19: S10-S19
- Vaskonen T. Dietary minerals and modification of cardiovascular risk factors. J Nutr Biochem 2003; 14 :492-506
- Griffith LE et al. The influence of dietary and non dietary calcium supplementation on blood pressure: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. AJH 1999; 1: 84-92
- Geleijnse JM, Kok FJ, Grobbee DE. Blood pressure response to changes in sodium and potassium intake : a meta-regression analysis of randomised trials. J Hum Hypertension 2003; 17:471-480
- Appel LJ, Giles TD, Black HR, Izzo JL Jr, Materson BJ, Oparil S, Weber MA. DASH position paper: dietary approaches to lower blood pressure. J Am Soc Hypertens. 2010; 4(2): 79-89
- Keys A. Mediterranean diet and public health: personal reflections. Am J Clin Nutr. 1995; 61:1321S-1325S
- Luzardo L, Noboa O, Boggia J. Mechanisms of Salt-Sensitive Hypertension. Curr Hypertens Rev. 2015;11(1):14-21.
- Carey RM. Salt Sensitivity of Blood Pressure: An Enigmatic Hypertension Phenotype. published July 21 2016
- Kokkinos P, Panagiotakos DB, Polychronopoulos E. Dietary influence on Blood Pressure: The effect of the Mediterranean Diet on the prevalence of hypertension. The Journal of Clinical Hypertension. 2005 ; 7(3)
- Alonso A, de la Fuente C, Martin-Armau AM, et al. Fruit and vegetable consumption is inversely associated with blood pressure in a Mediterranean population with a high vegetable-fat intake: the Segimiento Universitario de Navarra (SUN) Study. Br J Nutr. 2004; 92:311-319
- Iatrino, R., Manunta, P. & Zagato, L. Salt Sensitivity: Challenging and Controversial Phenotype of Primary Hypertension. Curr Hypertens Rep (2016) 18: 70. doi:10.1007/s11906-016-0677-y
- Saneeli P, Salehi-Abargouei A, Esmailzadeh A, Azadkhah L. Influence of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on blood pressure: A systematic review and meta-analysis on randomized controlled trials Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases. 2014; 24:1253-1261
- Cappuccio PP, Elliott P, Allender PS, et al. Epidemiologic association between dietary calcium intake and blood pressure: a meta-analysis of published data. Am J Epidemiol. 1995; 142: 935-945
- Bucher HC, Cook RJ, Guyatt GH, et al. Effects of dietary calcium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 1996; 275: 2016-2022
- Wang S. "Epidemiology of vitamin D in health and disease." Nutritio Research Reviews. 2009; 22(2): pp. 188-203
- Vimalawara SK, Cavadino A, and Berry DJ, and al. Association of vitamin D status with arterial blood pressure and hypertension risk: a mendelian randomisation study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014; 26
- Jablonski NG and Chaplin G. "The evolution of human skin coloration, Journal of Human Evolution. 2000; 39(1): 57-106
- Lee P, Greenfield JR, Seibel MJ, Eisman JA, and J. R. Center. "Adequacy of vitamin D replacement in severe deficiency is dependent on body mass index." American Journal of Medicine. 2009; 122(11): 1056-1060
- Baroncelli GI, Beretani A, El Kholy M and al. "Rickets in the Middle East: role of environment and genetic predisposition." Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2008; 93(5): 1743-1750
- Amior-Carlin MJ, Caillaud F, Causse M, Combris P, Dallongeville J, Padilla M, Renard C, Soler LG. Les fruits et légumes dans l'alimentation. Enjeux et déterminants de la consommation. Expertise scientifique collective, synthèse du rapport, INRA (France 2007), 80 p
- Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P, Cappuccio PP. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. BMJ 2013; 346: f1378

Pression artérielle normale haute et risque cardiovasculaire: résultats d'une étude prospective

A. Mammeri^(1,2), R. Guermaz^(1,2), A. Tebaïbia^(1,2)

(1) service de médecine interne, EPH ELBIAR

(2) faculté de médecine d'Alger, université Alger 1

Email : amel.mammeri@yahoo.fr

Résumé

Introduction : La pression artérielle normale haute (PA systolique:130-139 mm Hg et/ou PA diastolique:85-89 mm Hg) prédispose fortement à une hypertension au cours de deux à quatre ans selon les études. Son lien avec une majoration du risque cardiovasculaire est de plus en plus suggéré. Notre étude a pour objectif d'établir le profil cardio métabolique des patients dans cette catégorie tensionnelle.

Matériels et méthode : Etude descriptive de type transversal ayant dépisté 399 préhypertendus en consultation de médecine générale de l'EPSP de Bouzareah, sur une durée d'un an (2015/2016). Tous ont bénéficié d'une mesure des indices anthropométriques, d'une épreuve de charge orale de glucose et d'un bilan lipidique. Nous avons aussi pratiqué un monitoring ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) ainsi qu'une mesure de la vitesse de l'onde de pouls (VOP) et de la pression pulsée aortique (PP) par sphymomanomètre.

Resultats : Nous avons identifié 199 sujets avec une PA normale haute (49,87%) et 200 sujets avec une PA normale (50,1%). Ceux avec une PA normale haute étaient plus âgés ($p=0,005$) avec un IMC plus élevé (28,1 vs 27,2 kg/m² $p=0,09$) et un périmètre abdominal plus important (86,6 cm vs 83,5 cm ; $p=0,003$). La fréquence des autres facteurs de risque était aussi plus élevée chez ces patients, notamment le diabète (11% vs 15,1% ; $p=0,22$), la dyslipidémie (15% vs 19,6% ; $p=0,22$), le tabac (17,5% vs 21,1% ; $p=0,36$) et la sédentarité (47,5% vs 47,2 ; $p=0,95$). Les fractions lipidiques étaient nettement plus élevées dans ce groupe, et notamment le cholestérol total (1,91±0,43 vs 1,78 ±0,36 g/l ; $p=0,006$), les triglycérides (1,2±0,65 vs 1,01±0,51 g/l ; $p=0,007$) et le LDLc (1,2±0,37 vs 1,11±0,34 g/l ; $p=0,03$). L'HGPO a identifié 6 nouveaux diabétiques (5,3%) et 40 autres en situation de prédiabète (28,1%). la prévalence de l'HTA masquée était également plus élevée (65% vs 38,5% ; $p=0,00001$), de même pour la VOP moyenne (10,17 ±2,56 vs 9,08 ±1,83 m/s ; $p=0,0001$) et la PP moyenne (33,99±10,43 vs 30,97± 8,88 mmhg ; $p=0,01$). La prévalence du syndrome métabolique était aussi plus élevée dans ce groupe, qu'on ait utilisé les critères de l'ATPIII (31,15% vs 19% ; $p=0,005$) ou de l'IDF (41,2% vs 20% ; $p<0,05$).

Conclusion : Comme suggéré dans certaines d'études, nos patients avec une PA normale haute ont un niveau de risque cardio métabolique plus élevé que celui des normotendus ; ceci les place impérativement en situation de prévention primaire pour leur éviter des morbidités potentiellement graves.

Mots clés : PA normale haute, risque cardiovasculaire

Abstract

Introduction : High normal blood pressure (systolic BP: 130-139 mm Hg and/or diastolic BP: 85-89 mm Hg) strongly predisposes to hypertension over the course of two to four years, according to previous studies. Its link with an increase in cardiovascular risk is strongly suggested.

Our study aims to establish the cardio metabolic profile of patients in this blood pressure category.

Method : our cross-sectional study screened 399 prehypertensives over one year (2015/2016) in primary care units of Bouzareah's region. All benefited from a measurement of anthropometric indices, an oral glucose tolerance test (OGTT) and a lipid profile. We also performed ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), a measurement of pulse wave velocity (PWV) and aortic pulse pressure (PP) by sphygmomanometer.

Results : We identified 199 subjects with high normal BP (49.87%) and 200 subjects with normal BP (50.1%). Those with a high normal BP were older ($p=0.005$), had a higher BMI (28.1 vs 27.2 kg/m² $p=0.09$) and a larger abdominal circumference (86.6 cm vs 83.5 cm ; $p=0.003$). The frequency of other risk factors was also higher in these patients, including diabetes (11% vs 15.1% ; $p=0.22$), dyslipidemia (15% vs 19.6% ; $p=0.22$), tobacco (17.5% vs 21.1% ; $p=0.36$) and physical inactivity (47.5% vs 47.2 ; $p=0.95$). Lipid fractions were markedly higher in this group, and in particular total cholesterol (1.91±0.43 vs 1.78 ±0.36 g/l ; $p=0.006$), triglycerids (1.2±0.65 vs 1.01±0.51 g/l ; $p=0.007$) and LDLc (1.2±0.37 vs 1.11±0.34 g/l ; $p=0.03$). The OGTT identified 6 new diabetics (5.3%) and 40 others with prediabetes (28.1%). the prevalence of masked hypertension was also higher (65% vs 38.5% ; $p=0.00001$), as was the mean PWV (10.17 ±2.56 vs 9.08 ±1.83 m/s ; $p=0.0001$) and the mean PP (33.99±10.43 vs 30.97±8.88 mmHg ; $p=0.01$). The prevalence of metabolic syndrome was also higher in this group, whether ATP III criteria (31.15% vs 19% ; $p=0.005$) or IDF (41.2% vs 20% $p<0.05$) were used.

Conclusion : Our patients with high normal BP have a higher level of cardiometabolic risk compared with normotensives, which places them imperatively in a primary prevention situation to avoid potentially serious morbidity.

Keywords : high normal blood pressure, cardiovascular risk

I. Introduction

Le concept de préhypertension (PHT), définie par des chiffres tensionnels se situant entre 120 et 139 mm Hg pour la systolique et/ou entre 80 et 89 mm Hg pour la diastolique, est introduit pour la première fois dans des recommandations officielles en 2003, aux Etats Unis, dans le septième rapport du JNC (Seventh Joint National Committee)¹. Plusieurs années auparavant, des études avaient démontré que les patients présentant ces niveaux de chiffres tensionnels avaient un risque accru de développer ultérieurement une HTA avec tout ce que cela impliquerait comme morbi-mortalité cardiovasculaire. En Europe, la PHT est considérée à ce jour en deux catégories distinctes : la PA normale (PAS entre 120 et 129 mm Hg et/ou PAD entre 80 et 84 mm Hg) et la PA normale haute (PAS entre 130 et 139 mm Hg et/ou PAD entre 85 et 89 mm Hg)². Dans l'étude Framingham, Vasan et al³ ont évalué le taux de progression de la PHT vers l'HTA en 4 ans à 17,6%

pour la PA normale et 37,3% pour la PA normale haute chez les sujets âgés de moins de 65 ans. En Europe, Zhang et al⁴ ont démontré dans l'étude Flemish que les taux de progression de la PHT vers l'HTA en 4 ans, chez les individus de moins de 50 ans, étaient de 17,9% pour la PA normale et 24,5% pour la PA normale haute. Ces chiffres augmentaient à 26,3% et 54% respectivement chez ceux âgés de 50 ans et plus.

En identifiant cette nouvelle catégorie tensionnelle, il a été souligné qu'une pression se trouvant dans les limites supérieures de la norme (PA normale haute) est associée à un risque cardiovasculaire accru, et qu'il y a lieu déjà à ce stade de mettre en œuvre des mesures préventives se basant sur des modifications de l'hygiène de vie.

L'objectif de ce travail est d'évaluer la prévalence de la PA normale haute parmi les préhypertendus dépistés, dans un premiers temps, puis d'évaluer leurs niveaux de risque cardiovasculaire.

II. Patients et Methode

Population d'étude : Notre étude est descriptive transversale de type prospectif. La population d'étude est recrutée en consultation de médecine générale à l'EPSP de Bouzareah à Alger, sur une période d'un an. Le recrutement a éliminé les hypertendus déjà connus, traités ou non, ceux qui suivaient un traitement pouvant modifier leurs chiffres tensionnels et les femmes enceintes. Au final, nous avons recruté 1086 sujets âgés de 18 ans et plus, sur une période de douze mois. Les différents facteurs de risque métabolique existants tels le diabète, la dyslipidémie, le tabagisme, la sédentarité et les antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires (MCV) ont été recueillis par un questionnaire préétabli, de même pour les données de l'examen physique et des examens complémentaires.

Examen physique : La taille, le poids et le périmètre abdominal ont été notés. Les valeurs de l'indice de masse corporelle (IMC) ont été interprétées selon l'IDF⁵ : entre 20 et 25 kg/m² (IMC normal), entre 25 et 30 kg/m² (surcharge pondérale), IMC ≥ 30 kg/m² (obésité). L'obésité androïde a été définie selon l'IDF (périmètre abdominal ≥ 80 cm pour les femmes et ≥ 94 cm pour les hommes) et le NCEP/ATPIII⁶ (périmètre abdominal ≥ 88 cm pour les femmes et ≥ 102 cm pour les hommes).

Nous avons procédé à la prise d'au moins deux mesures tensionnelles, en position assise, espacées de deux minutes d'intervalle ; une troisième mesure était prise si les deux premières étaient différentes, conformément aux recommandations Européennes ESC/ESH 2013⁷. Nous avons utilisé un appareil électronique homologué, adapté au bras et couvrant les 2/3 de sa hauteur. Au final, nous avons classé les chiffres tensionnels selon le JNC 7.

Paramètres biologiques : Tous les patients inclus dans l'étude ont bénéficié d'une recherche d'anomalie lipidique après 12 heures de jeûne, et ceux non connus diabétiques ont bénéficié d'une mesure de la glycémie, d'abord à jeun, puis deux heures après une charge de 75g de glucose. Le résultat était normal si la glycémie ne dépassait pas 1,10 g/l à jeun et 1,39 g/l à la 2^{me} heure ; une intolérance au glucose était révélée par une glycémie entre 1,40 et 1,99 g/l à la 2^{me} heure, et un diabète est diagnostiqué lorsque la glycémie était ≥ 2 g/l à la 2^{me} heure^{8,9}.

Tous les préhypertendus ont bénéficié d'une mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) à la recherche d'une HTA masquée, d'une mesure de la vitesse de pouls (VOP) et de la

pression pulsée aortique (PP). Au terme de ces explorations, nous avons utilisé le score Framingham pour calculer le niveau de risque cardiovasculaire des patients. Les termes de risque faible, intermédiaire et élevé indiquaient un risque absolu à dix ans inférieur à 10%, entre 10 et 20 %, et ≥ 20%, respectivement¹⁰. Le syndrome métabolique a été défini selon les critères de l'IDF et de la NCEP/ATPIII.

Analyse statistique : Toutes les analyses ont été réalisées avec un risque d'erreur α = 5% ou un intervalle de confiance (IC) de 95%. Les odds-ratio (OR) bruts ont été utilisés pour estimer l'intensité de la relation entre les FDR et la maladie (analyse uni variée) alors que les OR ajustés ont été utilisés pour l'analyse multivariée (régression logistique). Ces mesures ont été réalisées sur logiciel Epi info.

III. Resultats

Caractéristiques de la population étudiée : Nous avons recruté 1086 sujets répartis en 772 femmes et 314 hommes, la prédominance féminine était nette (71% vs 29% ; p < 10⁻⁶). L'âge moyen global était de 41,6 ± 14,39 ans, plus élevé chez les femmes que chez les hommes (42,2 ± 14,01 ans vs 40,3 ± 15,22 ans ; p = 0,0017). Le diagnostic de PHT était retenu chez 399 patients (36,7%), concernant plus d'hommes que de femmes (49,7% vs 31,47%, p < 10⁻³), les patients restants étaient soit hypertendus méconnus (15,83%) soit normotendus (47,42%). (Tableau 1)

Le tableau 2 montre les différentes caractéristiques des patients selon les différentes catégories tensionnelles. Nous remarquons que l'âge moyen augmente avec l'augmentation des chiffres tensionnels, de même pour le périmètre abdominal.

Tableau 1

Prévalence des différentes catégories tensionnelles selon le JNC VII

Catégorie tensionnelle	Hommes N=314	Femmes N=772	TOTAL N=1086
PA normale (N%)	67 (21,33)	448 (58)	515 (47,42)
PHT (N%)	156 (49,7)	243 (31,47)	399 (36,7)*
HTA (N%)	91 (29)	81 (10,5)	172 (15,83)

*p < 10⁻³

Tableau 2

Caractéristiques cliniques des patients selon les niveaux tensionnels

Caractéristiques cliniques	PA normale N= 515	PHT N= 399	P	HTA N=172
Age moyen (ans)	37,8 ± 12,43	42,3 ± 13,94	<10 ⁻⁶	51,39 ± 16,03
Poids (kg)	66,9 ± 13,127	74,70 ± 13,75	<10 ⁻⁶	75,38 ± 13,142
IMC (kg/m ²)	25,5 ± 5,249	27,7 ± 5,39	<10 ⁻⁶	27,67 ± 4,84
Périmètre abdominal (cm)	77,8 ± 10,463	85,10 ± 10,58	<10 ⁻⁶	87,95 ± 10,413
ATCD familiaux de MCV (N%)	35 (6,8)	32 (8)	0,917	18 (10,5)
Sédentarité (N%)	266 (51,7)	189 (47,4)	0,263	73 (42,5)
Diabète connu (N%)	32 (6,2)	52 (13)	0,499	35 (20,3)
Dyslipidémie connue (N%)	47 (9,1)	69 (17,3)	0,173	28 (16,3)
Tabac fumé (N%)	53 (10,3)	77 (19,3)	0,118	55 (32)
Tabac sans fumée (N)	19 (3,7)	32 (8)	0,991	29 (16,9)

PHT : préhypertension, IMC : indice de masse corporelle, MCV : maladies cardiovasculaires

Nous avons identifié autant de malades avec une PA normale (50,1%) qu'avec une PA normale haute (49,87%), avec un sexe ratio plus élevé dans le deuxième groupe (0,55 vs 0,74). Les patients avec une PA normale haute étaient plus âgés (p = 0,005) avec un poids moyen nettement plus élevé (44,2 vs 40,3 kg ; p = 0,03), un IMC plus élevé aussi (28,1 vs 27,2 kg/m²), et un périmètre abdominal plus important (86,6 cm vs 83,5 cm ; p = 0,003). (Tableau 3)

Tableau 3

Caractéristiques cliniques des patients selon les deux catégories de PHT

Caractéristiques cliniques	PA normale N= 200	PA normale haute N= 199	P
Sex- ratio	0,55	0,74	
Age moyen (ans)	40,3± 13,341	44,2±14,282	0,005
Poids (kg)	73,2±13,62	76,1 ±13,757	0,03
IMC (kg/m2)	27,2± 5,767	28,1 ± 4,968	0,09
Périmètre abdominal (cm)	83,5 ±10,43	86,6± 10,899	0,003
ATCD familiaux MCV (N%)	14 (7)	18 (9)	0,45
Sédentarité (N%)	95 (47,5)	94 (47,2)	0,95
Diabète connu (N%)	22 (11)	30 (15,1)	0,22
Dyslipidémie connue (N%)	30 (15)	39 (19,6)	0,22
Tabac fumé (N%)	35 (17,5)	42 (21,1)	0,36

IMC : indice de masse corporelle

MCV : maladies cardiovasculaires

PHT et facteurs de risque cardiovasculaire : Au terme de l'exploration des préhypertendus, nous avons comparé les résultats des explorations métaboliques et vasculaires chez les patients selon la catégorie tensionnelle (PA normale et PA normale haute). Nous avons constaté que les patients situés dans le deuxième groupe avaient des paramètres plus péjoratifs que ceux situés dans la catégorie PA normale, et notamment une HTA masquée plus fréquente (65% vs 38,5% ; $p=0,00001$), un taux plus élevé de cholestérol total ($1,91\pm0,43$ vs $1,78\pm0,36$ g/l ; $p=0,006$), de triglycérides ($1,2\pm0,65$ vs $1,01\pm0,51$ g/l ; $p=0,007$) et de LDLc ($1,2\pm0,37$ vs $1,11\pm0,34$ g/l ; $p=0,03$).

Le score de Framingham moyen était aussi plus élevé chez les patients avec une PA normale haute ($6,95\pm5,75$ vs $5,16\pm5,18$; $p=0,006$) de même que la VOP moyenne ($10,17\pm2,56$ vs $9,08\pm1,83$ m/s ; $p=0,0001$) et la PP moyenne ($33,99\pm10,43$ vs $30,97\pm8,88$ mm hg ; $p=0,01$).

Le syndrome métabolique était aussi plus fréquent dans la catégorie PA normale haute qu'on ait utilisé les critères de l'ATPIII (31,15% vs 19% ; $p=0,005$) ou de l'IDF (41,2% vs 20% ; $p<10^{-5}$). Ces données sont résumées dans le (tableau 4).

Tableau 4

Données de l'exploration métabolique et vasculaire

Exploration	PA normale	PA normale haute	P
HTA masquée (N%)	50 (38,5)	93 (65)	0,00001
HGPO :			
Hyperglycémie modérée à jeun (N%)	14 (12,4)	22 (19,3)	0,15
Intolérance au glucose (N%)	6 (5,3)	18 (8,8)	0,3
Diabète (N%)	7 (6,2)	6 (5,3)	0,76
CT (g/l)	$1,78\pm0,36$	$1,91\pm0,43$	0,006
TG (g/l)	$1,01\pm0,51$	$1,2\pm0,65$	0,007
HDLc (g/l)	$0,46\pm0,11$	$0,47\pm0,11$	0,43
LDLc (g/l)	$1,11\pm0,34$	$1,2\pm0,37$	0,03
Score de Framingham	$5,16\pm5,18$	$6,95\pm5,75$	0,006
VOP moyenne (m/s)	$9,08\pm1,83$	$10,17\pm2,56$	0,0001
VOP élevée (N%)	68 (54,4)	91 (65,9)	0,05
PP moyenne (mmhg)	$30,97\pm8,88$	$33,99\pm10,43$	0,01
PP élevée (N%)	5 (4,1)	18 (13,2)	0,009
Syndrome métabolique			
ATPIII (N%)	38 (19)	62 (31,15)	0,005
IDF (N%)	82 (41,2)	40 (20)	<10 ⁻⁵

MAPA : monitoring ambulatoire de la pression artérielle HGPO :hyperglycémie provoquée par voie orale

CT : cholestérol total TG :triglycerides HDLc : high density lipoprotein LDLc : low density lipoprotein

VOP : vitesse de l'onde de pouls PP :pression pulsée ATPIII : adult treatment panel III

IDF : international diabetes federation

IV. DISCUSSION

Dans l'étude Framingham^{3,11}, le risque de développer une hypertension était nettement plus élevé chez les patients ayant une PA normale haute que chez ceux ayant une PA normale, raison pour laquelle en 2007, le comité ESH-ESC a décidé de ne pas utiliser le terme « préhypertension » et de porter une attention particulière à la catégorie PA normale haute ; l'intervalle qui sépare les niveaux tensionnels de ces patients du seuil de définition de l'hypertension est très réduit, et les facteurs de risque d'hypertension sont plus fréquents dans ce groupe de patients¹².

Notre étude a montré une prévalence significativement plus élevée des différents facteurs cardio-métaboliques (diabète, obésité et dyslipidémie) chez les patients avec une PA normale haute, comparés à ceux avec une PA normale. Ces résultats suggèrent fortement un niveau de risque cardiovasculaire plus élevé et un risque de progression vers l'HTA clinique plus important avec tout ce que cela impliquerait comme morbi-mortalités cardiovasculaires. Ceci a déjà été souligné auparavant par plusieurs études ; la méta analyse de Shen¹³ (18 études, 934106 participants et une durée de suivi moyenne de 8,8 ans) a démontré que la PHT était statistiquement associée à un risque coronarien élevé (RR= 1,36 ; CI : 1,22-1,53), en particulier dans la catégorie PA normale haute (RR= 1,53 ; IC:1,19-1,97) comparé à celui de la catégorie PA normale (RR= 1,16 ; IC :0,96-1,42). La méta analyse de Huang¹⁴ (17 cohortes et 591 664 participants) a fait les mêmes constatations. Quant au risque vasculaire cérébral, la méta analyse de Lee¹⁵ (518 520 participants inclus dans 12 cohortes prospectives) a souligné un niveau de risque plus élevé au cours de la PA normale haute (RR=1,95 ; IC: 1,73-2,21) comparé à celui des normotendus (RR= 1,44 ; IC: 1,27-1,63). En utilisant les données de dix études de cohorte menées au Japon, le risque de maladie cardiovasculaire, ajusté sur l'âge et le sexe, était augmenté de manière linéaire avec l'augmentation des niveaux tensionnels entre les sujets normaux et les patients hypertendus¹⁶.

Par ailleurs, au-delà de la notion de facteur de risque, notre étude a objectivé au cours de la PA normale haute une prévalence significativement plus élevée de certains marqueurs de maladies cardiovasculaires (HTA masquée et VOP élevée) attestant d'un niveau de risque très élevé chez ces patients par rapport aux normotendus. La valeur moyenne de la VOP chez nos patients était estimée à $10,17\pm2,56$ m/s, comparable à celle retrouvée par Gedikli et al¹⁷ ($10\pm2,5$ m/s) qui avaient démontré que les préhypertendus avaient une altération de la rigidité artérielle, témoin à la fois d'une athérosclérose infra clinique et d'une atteinte des organes cibles, et suggérant que les fonctions artérielles sont déjà altérées à ce niveau de PA. Le même constat a été fait par d'autres auteurs [18,19]. Pour sa part, l'HTA masquée (prévalence estimée à 65% chez nos patients) est une pathologie connue pour son retentissement viscéral important^{20,21}; son association à une augmentation de la masse ventriculaire gauche ainsi qu'à une majoration du risque cardiovasculaire a été suggérée par plusieurs études^{22, 23, 24}. Il en résulte que l'HTA masquée, chez les préhypertendus, ne doit pas être considérée comme un phénomène anodin, mais plutôt comme un état clinique ayant un potentiel évolutif péjoratif, qui nécessite un diagnostic précoce et un suivi rigoureux.

V. CONCLUSION

Au final, en les comparant aux normotendus, les sujets avec une PA normale haute sont plus susceptibles d'être en surpoids, d'avoir d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, de progresser vers l'hypertension établie et d'expérimenter une maladie cardiovasculaire clinique prématurée.

Réduire le seuil de définition de l'HTA, pour inclure la PA normale haute (recommandations de l'American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines de 2017)³⁵ et partant de là, la cible de la prise en charge d'une PA anormale, peut sembler logique.

Les médecins devraient prendre plus conscience de cet « état morbide » pour être en mesure de conseiller leurs patients quant au changement de leur mode de vie et son impact sur le contrôle de leurs chiffres tensionnels, afin de freiner leur progression et prévenir les morbi-mortalités cardiovasculaires.

VI. Bibliographie

- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR and al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA. 2003;289:2560-72
- Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21: 1011-53
- Vasan RS, Larson MG, Leip EP and al. Impact of high normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med 2001; 345: 1291-7
- Zhang H, Thijs L, Kuznetsova T and al. Progression to hypertension in the non-hypertensive participants in the Flemish Study on Environment, Genes and Health Outcomes. J Hypertens. 2006; 24 (9): 1719-27
- The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_syndrome
- Zimmet P, Alberti G and Shaw J. Nouvelle définition du syndrome métabolique. Diabète voice 2005; 50 (3)
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2013; 31: 1281-1357
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Glucose tolerance test: how does it work exactly? Informed Health Online. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. June 2013
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013. Diabetes Care. 2013 Jan;36 Suppl 1:S11-66
- D'agostino RB, Grundy S, Sullivan LM and al. Validation of Framingham coronary heart disease prediction score: results of a multiple ethnic groups investigation. JAMA 2001; 286 (2): 180-7
- Vasan RS, Beiser A, Seshadri S et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. JAMA 2002; 287: 1003-1010
- Leitschuh M, Cupples LA, Kannel W et al. High-normal blood pressure progression to hypertension in the Framingham Heart Study. Hypertension 1991; 17: 22-27
- Shen L, Ma H, Xia ng MX and al. Meta-analysis of cohort studies of baseline prehypertension and risk of coronary heart disease. Am J Cardiol 2013; 112:266
- Huang Y, Wang S, Cai X and al. Prehypertension and incidence of cardiovascular disease: a meta-analysis. BMC Med. 2013;11:177
- M. Lee, J.L. Saver, B. Chang et al. Neurology 2011;77
- Ninomiya T, Kiyohara Y, Tokuda Y et al. Impact of kidney disease and blood pressure on the development of cardiovascular disease: An overview from the Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study. Circulation 2008; 118: 2694 - 2701
- Gedikli O, Kiris A, Ozturkand S and al. Effects of Prehypertension on Arterial Stiffness and Wave Reflections. Clinical and Experimental Hypertension 2010; 32(2):84-9
- Celik T, Yuksel U C, Bugan B and al. P-Wave Dispersion and Its Relationship to Aortic Elasticity in Young Prehypertensive Patients. Am J Hypertens 2009; 22:1270-1275
- Gurunathrao PS, Manjunatha A and Kanti DK. Evaluation of arterial stiffness in elderly with prehypertension. Indian J Physiol Pharmacol. 2015;59(1):16-22
- Pickering TG, Davidson K, Gerin W and al. Masked hypertension. Hypertension 2002;40: 795-796
- Vaiss B. L'hypertension artérielle masquée. Réalités Cardiologiques 2006; 217 (1)
- Mancia G, Facchetti R, Bombelli M and al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. Hypertension 2006;47:846-853
- Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H and al. Prognosis of "masked" hypertension and "white-coat" hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. J Am Coll Cardiol 2005;46:508-515
- Angeli F, Reboldi G, Verdecchia P and al. Masked hypertension: evaluation, prognosis, and treatment. Am J Hypertens 2010;23:941-948
- Paul K. Whelton, Robert M. Carey, Wilbert S. Aronow et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults : A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension Volume 71, Issue 6, June 2018; Pages e13-e115

Association thrombose veineuse cérébrale et restriction hydrique du post partum

Association Cerebral vein thrombosis and fluid deprivation of the post-partum

N. Slimani⁽¹⁾, I. El Telbani⁽³⁾, A. Mammeri⁽¹⁾, F. Hamroun⁽¹⁾, O. Hocine⁽¹⁾, M. Ammi⁽¹⁾, D. Tagzout⁽¹⁾, D. Hakem⁽⁴⁾, A. Berrah⁽²⁾, A. Tebaibia⁽¹⁾.

(1) Service de Médecine Interne, EPH de Birtraria.

(2) Service de Médecine Interne, Hôpital Dr Mohamed Lamine Debaghine, CHU de Bab El Oued.

(3) Service de Médecine interne, EPH de Djelfa.

(4) Service de Médecine Interne, EPH Mostaganem

Résumé

Résumé

Introduction : La thrombose veineuse cérébrale « TVC » représente une variété rare d'accident vasculaire cérébral « AVC ». Ses mécanismes sont multifactoriels et ses étiologies plurielles. Le péripartum constitue une situation thrombogène favorisant bien reconnue auquel peut s'associer certaines habitudes culturelles majorant.

Objectif : Rapporter une série de thrombose veineuse cérébrale, impliquant une restriction hydrique au cours du péripartum.

Patients et méthodes : Etude rétrospective de toutes TVC du péripartum hospitalisées dans une structure hospitalière d'une région rurale, sur une durée de quatre années successives (2009–2013). Toutes nos patientes sont immunocompétentes et bénéficient d'une imagerie par résonance magnétique (IRM, angio-IRM), d'un bilan d'auto-immunité et d'une évaluation des facteurs de risque métaboliques et cardiovasculaires.

Résultats : Dix patientes colligées, avec un âge moyen de 33 ans (20,36). La parité moyenne par patiente est de quatre enfants.

La prise de contraceptifs oraux est retrouvée chez sept patientes.

Les modes de révélation sont un tableau d'HIC plus ou moins complet (10). La céphalée (8), trois patientes ont présentés des états convulsifs. Des épisodes de diplopie (2), Déficit moteur (1). La TVC se situe au niveau du sillon longitudinal supérieur (8), latéral (2) et associé à un infarctus veineux dans 30 % des cas. Les causes infectieuses sont retrouvées (3), les causes auto-immunes (2) dues à une thrombophilie constitutionnelle (1) à type de déficit en protéines S ou acquise à type d'un syndrome des anti-phospholipides (1). Néanmoins, la diète hydrique entrant dans la culture du post-partum est rapportée dans 90 % des cas. L'évolution est favorable sous traitement anticoagulants sauf dans 3 cas où on note des épilepsies secondaires (2) et une hémiparésie séquellaire (1). Pour les grossesses itératives que nous avons observées dans cette série, on note la récurrence chez une patiente et une prophylaxie secondaire est requise chez deux patientes.

Conclusion : L'imputabilité de la restriction hydrique durant le péripartum favorise un état de déshydratation qui pourrait être incriminé dans la survenue de TVC. La diversité des mécanismes et des étiologies de la TVC du péripartum fait inclure d'une façon singulière certaines attitudes culturelles qui persistent toujours dans quelques régions de notre pays et qui méritent d'être recherchées et évitées-au même titre que les

autres facteurs de risque thrombogènes-afin de prévenir des récurrences

Abstract

Introduction : The cerebral vein thrombosis 'CVT' represents a rare variety of stroke. Its mechanisms are multifactorial and its etiology plural. The peripartum is recognized as well situation to develop CVT.

Methods : retrospective study of CVT of the post-partum observed from 1 January 2009 to January 2013. All patients are immunocompetent and benefit from a brain MRI, thrombophilia and auto-immunity tests, metabolic and cardiovascular evaluation of the risk factors.

Results : 10 patients, of 33 years old (20,36) mean parity/patient is 4 (00-06), taking of oral contraceptives (7). The revelation are a intracranial hypertension (ICH) (10), headaches (8), convulsions (3); neurological deficit (1), diplopia (2). CVT is situated at the level of the upper longitudinal sinus (8), lateral (2) and is associated with a venous infarct (3). Infectious causes are associated (3), autoimmune diseases (1), and thrombophilia (1 deficit in protein S). Nevertheless the liquid diet entering the culture of the post-partum is reported in 90%. The course is favorable but we deplore secondary epilepsies (3) hemi paresis (1), recurrence of postpartum CVT (1). A secondary prophylaxis is required (2) with favorable issue.

Conclusion : The fluid deprivation during the post-partum favors a state of dehydration which could be incriminated in the occurrence of CVT according to some cases reported in the literature. The diversity of mechanisms and etiology of the CVT of the post-partum makes include in a singular cultural attitude, which deserve to be looked for and avoided - as the other risk factors- to prevent its recurrences.

Mots clés : Thrombose veineuse cérébrale, Cerebral vein thrombosis, Post partum, Post partum, Restriction hydrique, Hydric déprivation, Déshydratation, Dehydration

I. Introduction

La thrombophlébite cérébrale (TVC), occlusion par un thrombus des sinus dure-mériens, des veines cérébrales superficielles ou profondes, représente 1 à 2 % de l'ensemble des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ¹.

Ses mécanismes multifactoriels impliquent de nombreux facteurs étiologiques souvent intriqués ^{2,3,4}.

Aucune cause n'est mise en évidence dans 12,5 % des cas chez l'adulte et 3 % des cas chez l'enfant ³⁵. Par ailleurs, il n'existe que peu de données épidémiologiques permettant d'évaluer les caractéristiques étiologiques des TVC dans les populations non européennes notamment africaines et asiatiques ^{6,7,8,9}, le plus souvent, elles se distinguent d'une région à une autre selon des spécificités socio-économiques, démographiques et culturelles ⁸. La période puerpérale constitue l'une des situations propices pour la survenue d'une TVC qui s'accompagne de modifications des protéines de la coagulation et cérébro-vasculaires ¹⁰, au quelle peut s'ajouter certaines habitudes culturelles qui persistent toujours dans quelques régions de notre pays qui sont susceptibles de majorer le risque thrombogène.

Le but de ce travail est de rapporter une série de TV observée dans une région rurale, impliquant une particularité culturelle la restriction hydrique 'au cours du post-partum.

II. Patientes et méthodes

Cette étude descriptive et rétrospective inclut toutes les TVC du post-partum, admises dans un établissement hospitalier à Djelfa, entre Janvier 2009 et Janvier 2013. Les données de chaque patiente ont été revues dans le dossier médical, en consultation de Médecine Interne, pour en préciser les circonstances de survenue, de déterminer la symptomatologie évocatrice d'une TVC qui a été retenue par la présence en imagerie par résonnance magnétique (IRM) (T2, T2* et T1), avec et sans injection de gadolinium, couplée à l'angio-IRM, deux des trois signes suivants :

- Un arrêt du flux en séquence temps de vol.
- La visualisation d'un thrombus veineux par l'hypersignal d'un sinus en séquence T1.
- La présence d'un défaut au niveau d'un sinus veineux lors de l'injection de gadolinium.

Une fois le diagnostic établi, une anticoagulation efficace a été instituée chez nos parturientes à dose hypo coagulante d'héparine de bas poids moléculaires (HBPM), relayée aux anti vitamines K par voie orale (acénocoumarol 4mg), associée à un traitement symptomatique au cas par cas (antibiothérapie, antalgique, antioédémateux, anti comitiaux, hydratation). La notion de prise de contraceptifs œstroprogestatifs (COP), les antécédents personnels et familiaux d'événements thromboemboliques veineux ont été notés.

En plus des circonstances favorisantes, les infections de la sphère oto-rhino-laryngologique, de la face et stomatologique ont été recherchées.

Les anticorps anti phospholipides (APL) : les anti cardiolipines (aCL), les Ac anti β_2 glycoprotéines 1 ($\alpha\beta_2$ gp1) ont été étudiés ¹¹. Le diagnostic de lupus érythémateux systémique (LES) et du syndrome des anti phospholipides (SAPL) posé conformément aux des critères internationaux en vigueur lors du diagnostic ¹². La recherche d'une anomalie de l'hémostase par la détection de l'anticoagulant circulant de type lupique (ACC) dans le plasma selon les recommandations de l'ISTH (International Society of Thrombosis and Hemostasies) ¹³, ainsi que les résultats du bilan thrombophilique notamment l'activité fonctionnelle des inhibiteurs physiologiques de la coagulation : antithrombine (AT), protéine C (PC), protéine S (PS), la résistance phénotypique à la protéine C activée (RPCa) ont été analysés plusieurs semaines après l'accouchement et en dehors de toute thérapeutique anticoagulante.

L'évolution sous traitement et à distance a été évaluée.

Tous les facteurs de risques cardio-vasculaires et métaboliques, les pathologies vasculaires placentaires (PVP) du type prééclampsie (PE), éclampsie, syndrome HELLP (hemolysis, elevated enzymes, low platelets) hématome rétro-placentaire (HRP), les affections inflammatoires ainsi que l'immobilisation prolongée et les états de dysthyroïdies ont été exclus de ce travail et la réalisation du bilan radiologique a permis d'éliminer tout processus tumoral ou traumatique.

III. Résultats .

Les caractéristiques de nos patientes sont résumées dans le (Tableau 1). Dix dossiers ont été étudiés, l'âge moyen au moment de la thrombophlébite cérébrale était de 33 ans (20 à 36), dont la plus jeune de 20 ans était lupique. La parité par patiente était de 4 enfants (extrêmes : 01 à 06) sans nulliparité associée. La TVC était survenue lors de la première grossesse chez deux patientes (20 %) et lors de la quatrième grossesse chez quatre autres patientes (40 %) Tous les accouchements étaient effectués par voie basse (10/10), au terme moyen de 39 semaines et 2 jours d'aménorrhée (38 à 40). Le poids de naissance moyen estimé à 3500 grammes avec un bon Apgar. Le délai moyen d'apparition des symptômes était de trois semaines de la délivrance. Au moment de la thrombose, les facteurs favorisants retrouvés en plus de la situation puerpérale, étaient la contraception orale (7/10), sans notion de traitement inducteur. Trois patientes avaient des antécédents de maladies thrombo-emboliques : deux fois il s'agissait de thromboses veineuses profondes (TVP) des membres respectivement chez les patientes (n°1, n°4), un épisode d'embolie pulmonaire (n°5), un antécédent d'embolie pulmonaire documentée chez le frère de la patiente n°4. Sur le plan clinique, huit patientes sur 10 présentaient une hypertension intra crânienne (HIC), la céphalée était le symptôme le plus fréquemment rapporté dans 80% des cas (8/10) : isolée (3/10) ou associée à un œdème papillaire stade II à III (5/10). Trois patientes avaient présenté une manifestation comitiale à type d'épilepsie de novo chez les deux patientes (n°1, n°9) et un état de mal épileptique attesté chez la patiente (n°7). En outre, un épisode de diplopie constaté (n°8), une patiente (n°2) avait présenté un déficit focal unilatéral gauche, des troubles confusionnels ont été observés chez la patiente (n°3).

Toutes les patientes avaient bénéficié d'une IRM encéphalique avec séquences de flux veineux. La TVC siégeait dans plusieurs sinus chez neuf patientes : dans 80% des cas (8/10) au niveau du sillon longitudinal supérieur (SLS), de façon isolée chez la moitié des patientes (4/10). Le sinus latéral (SL) était touché dans 20% ² de façon égale droit et gauche, une composante hémorragique à type d'infarctus veineux dans 30% des cas. La thrombose atteignait plusieurs sinus dans un seul cas (n°7) et une seule localisation thrombotique du sinus droit (n°1), sans thrombose des sinus caverneux.

Les causes infectieuses étaient retrouvées dans 30% des cas, à portion égale. Il s'agissait de sinusite, otite et infection buccodentaire respectivement chez les patientes (n°3, n°6, n°10). Un SAPL (n°1) est identifié, les anomalies thrombophiliques attestées à type de déficit en protéine S (n°4) et un anticoagulant circulant de type lupique (n°5) chez une patiente lupique.

Ce pendant la reprise de l'interrogatoire mettait en évidence la notion d'une diète hydrique entrant dans la culture du post-partum immédiat chez neuf parturientes, sur une durée moyenne de 10 jours (6-14), avec limitation de l'apport hydrique pur de 250 à 500 cc par jour tout en respectant l'allaitement maternel exclusif. La soif semblait être atténuée par la prise d'un jus d'abricot séché, ainsi qu'une tisane de romarin à effet diurétique faisant aussi partie intégrante de leurs habitudes culturelles.

La durée moyenne de suivi était de 05 ans, l'évolution était favorable sous traitement anticoagulant, sauf chez trois patientes où l'on notait des épilepsies secondaires (n°1, n°7, n°9) et une hémiparésie séquellaire (n°2). Pour les grossesses itératives², une récurrence de TVC sur une grossesse mono fœtale durant cette période de suivi¹. La thrombophylaxie était requise pour les grossesses ultérieures et une anti-coagulation au long cours du fait d'un terrain d'auto-immunité confirmé ou/et de thrombophilie était indiquée (3 patientes).

IV. Discussion

Bien que l'effectif de dix cas de TVC colligée sur une période de quatre années semble être réduit mais ce résultat doit être interprété avec précaution, du fait qu'il s'agit d'une étude monocentrique réalisée sélectivement chez de jeunes parturientes. Dans la cohorte de l'International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT) parmi 624 patients : 24 femmes étaient enceintes (soit 6,3% des femmes en âge à procréer et 53 étaient en post partum (soit 13% des femmes en âge de procréer)³, l'incidence de cette affection dans notre pays res te à préciser.

L'âge moyen au moment du diagnostic est de 33 ans, qui est en accord avec la plupart des séries occidentales avec une prédominance féminine^{3, 14, 15, 16}. L'expression clinique regroupe des signes peu spécifiques, souvent trompeurs rendant la corrélation clinico-topographique difficile¹⁷ dominée dans 80 % des cas par des céphalées, le plus souvent de siège inhabituel, rebelles aux antalgiques usuels qui s'inscrivent dans un contexte d'une HIC chez huit patientes, ceci rejoint les résultats de la cohorte de l'ISCVT rapportée par Ferro et al, où les céphalées sont trouvées chez 88,8% des patients³.

Le diagnostic des TVC du post-partum repose sur l'imagerie car les données radiologiques apportées par l'IRM et l'ARM, a permis d'une façon contributive d'établir un bilan topographique et lésionnel de la TVC dans 100 % des cas. Une atteinte prédominante du SLS (80 % des patientes) a été constatée, suivie par l'atteinte des sinus latéraux à portion égale entre le sinus gauche et droit dans 20%, l'atteinte du sinus droit est rare, retrouvée dans 10% des cas, sans localisations thrombotiques du système veineux profond ni des veines corticales.

Sur le plan étiologique, du fait de l'origine multifactorielle de la TVC, une cause directe ou une situation précipitante doit être systématiquement rechercher car elle peut être retrouvée dans plus de 85 % des cas^{2, 3, 18}. En plus de l'âge de la patiente et la parité qui semble modifier le risque de TVC¹⁹ le péri partum constitue l'une des situations favorisantes pour sa survenue^{20, 21}. Du point de vue épidémiologique, l'incidence moyenne des TVC au cours de la période gravido puérpérale est de 15 à 20 pour 100 000 accouchements, ce qui représente 10 à 20% des TVC^{22, 23},

une incidence de 11,6 pour 100 000 accouchements de TVC du péripartum a été noté, selon les données d'une large étude américaine portant sur 1 440 000 accouchements²¹. Le risque de survenue est particulièrement plus élevé au dernier trimestre de la grossesse et les quatre premières semaines après l'accouchement avec un pic de fréquence entre le 4^e et le 21^e jour.^{23, 24}

Ces données sont superposables à celles observées dans notre série, où le délai moyen est de trois semaines après l'accouchement. Des pics de fréquence plus tardifs entre 6 et 12 semaines ont été récemment rapporté²⁵ en raison des modifications des protéines de la coagulation et d'une diminution de l'activité fibrinolytique dans le sens d'une hypercoagulabilité qui accompagne la grossesse¹⁰. La prise de contraceptifs oraux œstrogénostatifs (COP) de troisième génération est notée dans 70% (7/10) des cas et constitue une autre cause favorisante par sa contribution à l'augmentation du risque thromboembolique veineux d'un facteur 4²⁶. En plus du traitement hormonal, le bilan étiologique a montré une nette prédominance des thrombophlébites septiques locales à type d'oto mastoïdite et d'infections bucco dentaires dans notre série, sans évidence de foyers infectieux systémiques contrairement la baisse de la fréquence des TVC septiques constatée dans les pays occidentaux^{3, 4, 16, 27}.

Elle demeure encore non négligeable dans nos régions car constatée chez trois de nos parturientes et estimée à 59% dans la série de Napon et al à Burkina Faso et à 38,46% dans la série tunisienne^{7, 8} cette fréquence plus élevées s'expliquerait par le mauvais état d'hygiène bucco-dentaire, les conditions d'accouchement médiocre le plus souvent dans un milieu rural et l'observance suboptimale du traitement par les antibiotiques.

De même, la recherche d'une thrombophilie constitutionnelle demeure systématique devant toute TVC²⁸ afin d'identifier soit un déficit en PC ou PS, responsable respectivement de 7 à 19 % et de 7 à 22 % de thromboses pendant la grossesse et le postpartum²⁹ ou bien en anti-thrombine III qui est responsable de 20 à 40 % de thromboses pendant la grossesse³⁰. Dans notre travail, le déficit en PS est détecté chez la patiente (n°4), s'intégrant probablement dans le cadre d'une thrombophilie familiale compte tenu des antécédents d'événements thrombo-emboliques constatés chez le frère.

Une large étude effectuée à l'Inde sur 428 TVC où la fréquence du déficit en PS est estimée à 12%³¹. Alors qu'une incidence de 40% de déficit en PS dans une population afro américaine, s'avère bien supérieure à celle observée dans la population blanche dans un travail mené par Heit et al³². Ces résultats ont été confirmés par d'autres travaux^{33, 34}.

Ces résultats suggèrent que les facteurs de thrombophilie en cause, diffèrent de ceux retrouvés dans les populations caucasiennes, en particulier, la mutation du gène du facteur V Leiden et de la mutation G20210A du gène de la prothrombine, avec une plus grande fréquence de déficits en PS^{35, 36}.

Comme pour le déficit en PS, la recherche d'un anticoagulant circulant de type lupique a été répertorié chez une lupique (cas n°8), selon les études de Reuner et al.³⁷. La recherche d'anticorps anti phospholipide n'est avérée positive que chez une patiente ou un taux d'anti cardiolipines significativement élevé de type IgG estimé à 60 UI/leste constaté et confirmé par un contrôle à distance associant un double événement thrombotique orientant

fortement vers la présence d'un syndrome des anti phospholipides d'allure primitif (cas n°1), d'une façon corrélée à ce qui a été rapporté par Deschiens et al. ³⁸, sur 40 thrombophlébites cérébrales, trois patientes avaient des anticorps anticardiolipines positifs de type IgG. Les facteurs étiologiques retrouvés à type de post partum, contraception orale, mutation du facteur V, ont été répertoriés dans deux cas sur trois, Une des patientes est lupique et la deuxième a un SAPL primitif.

Cependant la non analyse de certains paramètres biologiques comme le dosage de l'homocystéine plasmatique totale, le dépistage d'autres facteurs de thrombophilie notamment la recherche de la mutation du facteur VG1691A (FV Leiden), de la mutation de la prothrombine G20210A (FII G20210A), ainsi la mutation C677T de la méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR C677T) et la recherche de la mutation de JAK2, représente la limite de cette étude, confirmant encore une fois le caractère multifactoriel de ce processus d'où l'intérêt d'un bilan étiologique exhaustif même en évidence d'une cause déjà identifiable devant toute TVC.

D'autre part, en plus des circonstances favorisant constamment rapportées qui sont la prise de contraceptifs oraux et la gravido-puerpéralité qui engendre un état d'hypercoagulabilité s'associe une diminution du débit sanguin cérébral liée à la perte sanguine au cours de la délivrance, auquel s'ajoute un autre facteur causal, souvent méconnu représenté par la « restriction hydrique ». Cette pratique répond à une attitude traditionnelle non justifiée et inexpliquée d'une région rurale de la wilaya de Djelfa, aux conséquences physiopathologiques bien connues. Diverses situations responsables d'une stase veineuse intracrânienne peuvent entraîner une thrombose veineuse cérébrale, parmi elles l'hémoconcentration et l'hyperviscosité sanguine secondaire à la déshydratation cellulaire ^{39,40,41}, qui est un facteur de risque d'événement thrombogène bien établi et décrit par Tiganas et al. ^{42,43}.

Conformément à la littérature, dans les pays occidentaux l'incidence des TVC varie de 2 à 60 pour 100000 accouchements, en moyenne 15 à 20 pour 100000 ^{44,45,46}. En Inde des chiffres allant de 200 à 500 pour 100000 accouchements ont été rapportés ⁴⁷, alors que dans une série mexicaine bien documentée cette proportion atteint 60% ³⁹.

La plus grande proportion des TVC gravido puerpérales dans les pays en voie de développement est attribuable non seulement à une origine septique mais aussi à la persistance de certaines habitudes culturelles comme la diète hydrique dans le postpartum qui pourrait être en cause en favorisant la déshydratation ⁴⁸. Ce qui rejoint les données de notre série, où cette particularité culturelle a été identifiée chez neuf parturientes.

Au plan thérapeutique, la durée du traitement anticoagulant est de plus de six mois dans notre série, une anti coagulation prolongée (terrain d'auto-immunité confirmé; thrombophilie) est indiquée, mais aucun consensus n'existe encore sur ce point. Le risque de récurrence au cours des grossesses ultérieures semble faible selon la plupart des données de la littérature ²⁴. L'incidence d'événements thrombotiques veineux autres que des TVC de 3,7% a été rapporté ⁴⁹, ce que notre série corrobore du fait qu'une récurrence de TVC sur une grossesse mono fœtale était notée pendant cette période de suivi.

La TVC n'est pas une contre-indication à une nouvelle grossesse, mais une thrombophylaxie est requise pour les grossesses ultérieures. Par ailleurs la fréquence des récurrences au cours de la première année est faible, elle est estimée à 3 % dans l'étude menée par Palazzo et al. en 2017 ⁵⁰, ceci est expliqué par un traitement anticoagulant bien conduit. Cependant, même si la mortalité a diminué ces dernières années, le taux de décès rapporté dans la littérature est de 5 à 10 % ⁵¹.

V. Conclusion

La diversité des mécanismes et des étiologies de la TVC du péri-partum fait inclure d'une façon particulière certaines attitudes culturelles qui persistent toujours dans quelques régions de notre pays et qui méritent d'être recherchées et évitées au même titre que les autres facteurs de risque thrombogènes afin de prévenir des récurrences. Des études prospectives mériteraient de mieux définir le lien cause-effet de l'association « restriction hydrique, thrombose veineuse cérébrale » si un tel lien est établi. Il est vraisemblable que plusieurs facteurs se sont conjugués pour favoriser la survenue de la thrombose, au premier rang desquels la déshydratation cellulaire qui est un facteur de risque thrombogène à tout âge. Des campagnes de sensibilisation des femmes en âge de procréer dans ces régions s'avèrent utiles.

VI. Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts

Bibliographie

- Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol* 2007;6:162-70.
- Gulati D, Striban D, Sundararajan S. Cerebral venous thrombosis: diagnosis and management. *Stroke* 2014 ; 45:e16-8.
- Ferro JM, Canhao P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004;35:664-70.
- Ameri A, Bousser MG. Cerebral venous thrombosis. *Neurol Clin* 1992;10:87-111.
- Chalmers E, Ganesh V, Liesner R, Maroo S, Nokes T, Saunders D, et al. Guideline on the investigation, management and prevention of venous thrombosis in children. *Br J Haematol* 2011;154:196-207.
- Khealani BA, Wasay M, Saadah N, Sultana E, Mustafa S, Khan FS, et al. Cerebral venous thrombosis: a descriptive multicenter study of patients in Pakistan and Middle East. *Stroke* 2008;39:2707-11.
- Napon C, Diallo O, Kanyala E, Kabore J. Cerebral venous thrombosis in the hospital environment in Ouagadougou (Burkina Faso). *Rev Neurol (Paris)* 2010;166:433-7.
- Ben Salem-Berrabah O, Fekih-Mrissa N, Louati I, Layouni S, Zouali J, N'siri B, et al. Cerebral venous thrombosis: prospective etiological study of 26 Tunisian patients. *Rev Neurol (Paris)* 2011;167:141-9.
- Narayan D, Kaul S, Ravishankar K, Suryaprabha T, Srinivasarao Bandaru VCS, Rukmini M, et al. Risk factors, clinical profile and long term outcome of 428 cerebral venous thrombosis. *Neurol India* 2012;60:154-9.
- Stirling Y, Woolf L, North WR, Seghatchian MJ, Meade TW. Hemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1984 ; 52 : 176-82.
- Miyakis S, Lockshin MD, A tsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an up date of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
- Petri M, Orbi AM, Alarcón GS, Gordan C, Merrill JT, Fortan PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification for systemic lupus erythematosus Arthritis Rheum 2012;64 :2077-86.
- Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, De Groot PG. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *J Thromb Haemost*, 2009 ; 7 : 1737-40.
- Crassard I, Bousser MG. Thromboses veineuses cérébrales. In: Bousser MG, Mas JL, editors. *Accidents vasculaires cérébraux*. Paris: Doyn; 2009. p. 593-614.
- Rosenstingl S, Ruivard M, Melon E, Schaeffer A, Gouault-Heilmann M. Thrombophlébite cérébrale : étude retrospective de vingt-sept cas. *Rev Med Interne* 2002;23:973-82.
- Rodier G, Schluck E, Derouiche F, Bronner P, Boulay C, Courtois S, et al. Progression of cerebral venous thromboses. A retrospective study. *Presse Med* 2003;32:728-33.
- Ruel M, Monfort JC, Pinta P. Symptomatology trompeuse de la thrombophlébite cérébrale au cours de la grossesse et du post-partum. *Presse Med* 1986 ; 15 : 1367-8.
- Piazza G. Cerebral venous thrombosis. *Circulation* 2012;125:1704-9.
- Jeng JS, Tang SC, Yip PK. Incidence and etiologies of stroke during pregnancy and puerperium as evidenced in Taiwanese women. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:290-5.
- Dentali F, Gianni M, Crowther MA, Ageno W. Natural history of cerebral vein thrombosis: a systematic review. *Blood* 2006;108:1129-34.
- Lanska DJ, Kryscio RJ. Risk factors for peripartum and postpartum stroke and intracranial venous thrombosis. *Stroke* 2000;31:1274-82.
- Borg JY. Maladie veineuse thromboembolique et grossesse. *Rev Prat* 1996;46:1229-33.
- François P, Fabre M, Lioret E, Jan M. Thromboses vasculaires cérébrales au cours de la grossesse et du post-partum. *Neurochirurgie* 2000;46:105-9.
- Sapostnik G, Barinagarrementeria F, Brown Jr RD, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for health care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:1158-92.
- Kamel H, Navi BB, Sriram N, et al (2014) Risk of thrombotic event after the 6-week postpartum period. *N Engl J Med* 370:1307-15.
- Plu-Bureau G, Maitrot-Mantelet L, Hugon-Rodin J, Canonic M. Hormonal contraceptives and venous thromboembolism : An epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013 ; 27 : 25-34.
- Libourel EJ, ten Kate MK, Brouwer JL, et al. Contribution of multiple thrombophilic and transient risk factors in the development of cerebral venous thrombosis. *Thromb Res* 2007 ; 121:301-307.
- Marjot T, Yadav S, Hasan N, Bentley P, Sharma P. Genes associated with adult cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2011 ; 42:913-8.
- Sharshar T, Lamy C, Mas F J L. Incidence and causes of strokes associated with pregnancy and puerperium: a study in public hospitals of Ile de France. *Stroke* 1995;26:930-6.
- Jorge GB, Stanton BE, Gregory LB. Cerebral venous thrombosis due to protein S deficiency in pregnancy. *Lancet* 2002 ; 359:892.
- Narayan D, Kaul S, Ravishankar K, Suryaprabha T, Srinivasarao Bandaru VCS, Rukmini M, et al. Risk factors, clinical profile and long term outcome of 428 cerebral venous thrombosis. *Neurol India* 2012 ; 60:154-9.
- Heir JA, Beckman MG. Comparison of characteristics from white and black Americans with venous thromboembolism. *Am J Hematol* 2010;85:467-71.
- White R, Keenan C. Effects of race and ethnicity on the incidence of venous thrombolism. *Thromb Res* 2009;123:11-7.
- Hooper WC. Venous thromboembolism in African-Americans: a literature-based commentary. *Thromb Res* 2010;125:12-8.
- Gaines KC, Chesney C, Vander ZR, Cape C. Racial differences in coagulation studies in stroke. *Neurol*

- Res1992 ; 14:103-8.
36. Jerrard-Dunne P, Evans A, McGovern R, Hajat C, Kalra L, Rudd AG, et al. Ethnic differences in markers of thrombophilia. *Stroke* 2003; 34:1821-6.
37. Zuber M, Toulon P, Marnet L, Mas JL. Factor V Leiden mutation in cerebral venous thrombosis. *Stroke*. 1996; 27: 1721-3.
38. Deschiens MA, Conard J, Horellou MH, Ameri A, Preter M, Chedru F, et al. Coagulation studies, factor V Leiden, and anticardiolipin antibodies in 40 cases of cerebral venous thrombosis. *Stroke* 1996; 27:1724-30.
39. Cantu C, Barinagarrementeria F. Cerebral venous thrombosis associated with pregnancy and puerperium. *Review of 67 Cases. Stroke* 1993; 24:1880-4.
40. Haute Autorité de santé. Protocole national de diagnostic et de soins des maladies vasculaires rares du cerveau et de l'œil. Thrombose veineuse cérébrale de l'enfant. Septembre 2021.
41. Breteau G, Mournier Vehier F, Godefroy O et al. Cerebral venous thrombosis: Three year clinical outcome in 55 consecutive patients. *J Neurol* 2003;250:29-35.
42. Wilterdink JL, Easton JD. Cerebral ischemia in pregnancy. *Adv Neurol* 2002; 90:51-62.
43. Tiganas D, Durant R, Raschilas F et al. Diagnostic value of the clinical probability score of deep venous thrombosis in the elderly. *Rev Med Interne* 2005;26:931-7.
44. Borg JY. Maladie veineuse thrombo-embolique et grossesse. *Rev Prat* 1996;46:1229-33.
45. François P, Fabre M, Lioret E, Jan M. Thromboses vasculaires cérébrales au cours de la grossesse et du post-partum. *Neurochirurgie* 2000;46:105-9.
46. Caroll JD, Leak HA. Cerebral thrombophlebitis in pregnancy and puerperium. *QJ Med* 1996 35:347-68.
47. Bansal BC, Gupta RR, Prakash C. Stroke during pregnancy and puerperium in young females below the age of 40 years as a result of cerebral venous /venous sinus thrombosis. *Jpn Heart J* 1980; 21:171-83.
48. Donaldson JO, Lee NS. Arterial and venous stroke associated with pregnancy. *Neurol Clin* 1994; 12: 583-99.
49. Miranda B, Ferro JM, Canhão P, Stam J, Boussier MG, Barinagarrementeria F, et al. Venous thromboembolic events after cerebral vein thrombosis. *Stroke* 2010;41:1901-66.
50. Palazzo P, Agius P, Ingrand P, Ciron J, Lamy M, Bertho-met A, et al. Venous Thrombotic Recurrence After Cerebral Venous Thrombosis: A Long-Term Follow-Up Study. *Stroke* 2017;48:321-6.
51. Silvius SM, de Sousa DA, Ferro JM, Coutinho JM. Cerebral venous thrombosis. *Nat Rev Neurol* 2017;13:555-65.

Tableau 1

Caractéristiques des patientes : cliniques, paracliniques, étiologiques et évolutives.

Patient	Parité	Age (ans)	COP	Ant per	Ant fam	Signes cliniques	Lésions IRM	Cause	Thérapeutique	Evolution
1.	G3 P3	33	+	+TVP	-	HIC, épilepsie de novo	STD+SSg	SAPL +	Anticoagulants Antiépileptiques Antioedémateux	Epilepsie
2.	G6P6	32	-	-	-	Déficit focal gauche, HIC	SLS	-	Anticoagulant Hydratation	Séquelle mineure
3.	G3P3	34	+	-	-	Confusion mentale	SLG infarctus veineux	Infection ORL	Anticoagulants Antibiothérapies Hydratation	Indéterminée
4.	G2P2	30	-	+TVP	+EP	HIC	SLS, Infarctus veineux	Déficit en Pr S	Anticoagulants Hydratation	Favorable
5.	G1P1	20	-	+EP	-	HIC	SLS+SLG+SLD	ACC +	Anticoagulants Hydratation	Favorable
6.	G4P4	34	+	-	-	HIC	SLS	Infection ORL	Anticoagulants Antibiothérapie Hydratation	Favorable
7.	G3P3	33	+	-	-	Etat de mal épileptique	SLS+SLD+SLG	-	Anticoagulants Hydratation	Epilepsie
8.	G6P6	36	+	-	-	HIC, diplopie	SLS	-	Hydratation	Favorable
9.	G1P1	24	+	-	-	HIC, épilepsie de novo	SLS infarctus veineux	-	Anticoagulants Antiépileptiques	Epilepsie
10.	G4P4	32	+	-	-	HIC	SLS+SLG	Infection ORL	Anticoagulants Antibiothérapie	Favorable

COP : contraceptifs oestro-progestatifs, HIC : hypertension intra crânienne; SLS : sinus longitudinal supérieur ; STD : sinus transverse droit, SSg : sinus sigmoïde, SLD : sinus latéral ; SLG : sinus latéral gauche ; EP : embolie pulmonaire ; TVP : thrombose veineuse profonde ; RPCA : résistance à la protéine C activée ; ACC : anticoagulant circulant ; SAPL : syndrome des anti phospholipides ; + : oui ; - : non.

Tableau 2

Circonstances étiologiques des TVC.

Patient	Parité	Age (ans)	Diète hydrique	Prise de tisane	Allaitement	Etat de déshydratation	Cause identifiable	Evolution
1	G3 P3	33	+	-	±	-	SAPL	Epilepsie
2	G6P6	32	+	+	+	-	-	Séquelle mineure
3	G3P3	34	+	-	-	+	Infection ORL	Indéterminée
4	G2P2	30	-	+	+	+	Déficit en Pr S	Favorable
5	G1P1	20	+	-	+	+	ACC +	Favorable
6	G4P4	34	+	+	+	+	Infection ORL	Favorable
7	G3P3	33	+	+	+	+	-	Epilepsie
8	G6P6	36	+	+	+	-	-	Favorable
9	G1P1	24	+	+	+	-	-	Epilepsie
10	G4P4	32	+	-	+	-	Infection ORL	Favorable

SAPL : syndrome des anti phospholipides; ACC : anticoagulant circulant ; + : oui ; - : non.

« Étude observationnelle sur la fréquence du surpoids et de l'obésité chez les patients âgés de 18 ans et plus, vus en consultation de médecine générale, diabétologie, médecine interne et endocrinologie des secteurs public et privé en Algérie. »

A. Nebab¹, Z. Arbouche², S. Ayoub³, D. Nadir⁴, A. Tebaibia⁵.

1 Service d'épidémiologie et de médecine préventive, CHU Bab El Oued 2 Service d'endocrinologie, CHU Béni Messous

3 Service de médecins interne, CHU Béni Messous

4 Ministère de la santé

5 Service médecine interne, EPH El Biar (Birtraria)

Résumé

Objectif principal : Évaluer la fréquence du surpoids et de l'obésité chez les patients âgés de 18 ans et plus, vus en consultation de médecine générale, diabétologie, médecine interne et endocrinologie des secteurs public et privé en Algérie.

Patients et méthode : Étude épidémiologique nationale, multicentrique, observationnelle, transversale, conduite auprès d'un échantillon représentatif de médecins généralistes et spécialistes en médecine interne, diabétologie et endocrinologie dans les secteurs public et privé en Algérie. Les patients ont été sélectionnés indépendamment de leur indice de masse corporelle (IMC).

Résultats : 3547 sujets ont été inclus dans l'étude par des médecins endocrinologues et diabétologues (38.1%), généralistes (31,1 %) et internistes (30,8 %) du secteur public et privé dans 5 régions sanitaires en Algérie. 73% des patients inclus présentaient un IMC ≥ 25 Kg/m². 36% étaient en surpoids (Pré-obésité) et 37% étaient obèses. Les pathologies associées les plus fréquentes chez les patients en surpoids et obèses sont le diabète de type 2 (53.6%, 50.1%), l'HTA (37.4, 47.7%), les maladies endocriniennes (24.9%, 30.9%), la dyslipidémie (22.2 %, 28.1%) et l'arthrose (15%, 25.2%). La stratégie de prise en charge du surpoids/obésité actuelle, est essentiellement basée sur le régime alimentaire et l'activité physique.

Conclusion : Cette étude est la première analyse représentative à l'échelle nationale ayant pour but d'estimer la fréquence du surpoids et de l'obésité. Les fréquences du surpoids et de l'obésité ainsi que celles des pathologies associées sont prédictives d'une croissance future des dépenses de santé. Ces résultats apportent par conséquent une preuve supplémentaire sur la nécessité d'établir des stratégies de lutte contre ce problème afin de modifier l'environnement, de sorte qu'il soit moins propice à la prise de poids et la sédentarité.

Abstract

Main Objective : Assess overweight and obesity prevalence for

patients aged 18 years and older, consulting for a disease with a general medicine practitioner, diabetologist, internal medicine specialist or endocrinologist in public or private practice in Algeria.

Patients and methodology : Epidemiological national study, multicenter, observational, transversal, conducted in a representative sample of general practitioners, specialists in internal medicine, diabetology and endocrinology in public and private practice in Algeria. The patients have been selected regardless of their Body Mass Index (BMI).

Results : 3547 subjects have been enrolled in the study by specialists in diabetology and endocrinology (38.1%), general practitioners (31,1 %) and specialists in internal medicine (30,8 %) in public and private practice in Algeria. 73% of included patients presented a BMI ≥ 25 Kg/m², 36% were overweight (Pre-obese) and 37% were obese. The more frequent associated diseases in overweight and obese patients are type 2 diabetes, (53.6%, 50.1%), Hypertension (37.4, 47.7%), endocrinal diseases (24.9%, 30.9%), dyslipemia (22.2 %, 28.1%) and arthritis (15%, 25.2%). Current overweight and obese patients' management strategy is mainly based on diet and physical activity.

Conclusion : This study is the first nationally representative analysis with the objective of estimation of overweight and obesity prevalence. The frequency of overweight and obesity as long as associated diseases are predictive of future growth of health care expenses.

Consequently, these results provide additional evidence about the need to establish strategies to deal with this problem in order to modify the environment in order to make it less suitable to weight gain and sedentarity.

I. Introduction

L'obésité est une maladie chronique d'évolution pandémique¹. Selon les résultats d'une étude réalisée par "the Institute for HealthMetrics and Evaluation, University of Washington", l'obésité a touché 107.7 millions d'enfants et 603.7 millions d'adultes

dans 195 pays entre 1990 et 2015 ². Le surpoids et l'obésité se définissent comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle ³ qui représente un risque pour la santé. L'indice de masse corporelle (IMC) est un moyen simple pour mesurer l'obésité dans la population : il correspond au poids de la personne (en kilogrammes) divisé par le carré de sa taille (en mètres). Une personne ayant un IMC de 30 kg / m² ou plus est considérée comme obèse. Une personne dont l'IMC est égal ou supérieur à 25 kg / m² est considérée comme étant en surpoids. Le surpoids et l'obésité sont des facteurs de risque importants pour un certain nombre de maladies chroniques, parmi lesquelles le diabète, les maladies cardio-vasculaires et le cancer. Autrefois considérés comme un problème propre aux pays à revenu élevé, le Surpoids et l'obésité augmentent désormais de façon spectaculaire dans les pays à faible ou moyen revenu, surtout en milieu urbain ⁴.

Les études réalisées nous permettent de faire prendre conscience que le Surpoids et l'obésité chez les enfants et les adolescents en Algérie prennent de l'ampleur et peuvent devenir un véritable problème de santé publique.

Une étude menée par le service d'épidémiologie et de médecine préventive d'Alger sur le surpoids, l'obésité et les facteurs associés au Surpoids chez les élèves du cycle moyen scolarisés dans les collèges publics de l'EPSP Bouzaréah a montré que la fréquence de l'excès pondéral chez les collégiens est de 19% ⁵.

Par ailleurs, selon l'enquête nationale sur la transition épidémiologique et son impact sur la santé dans les pays nord africains (TAHINA), conduite par l'institut national de santé publique en 2005 l'obésité globale est retrouvée chez 21.24% des personnes de 35 - 70 ans, elle est plus fréquente chez les femmes (30.08%), les 45 - 54 ans (24.98%), en milieu urbain (22.30%) et dans le tell (22.50%) ⁶.

Une autre étude réalisée par le laboratoire de nutrition et technologie alimentaire de l'université Frères-Mentouri sur la prévalence de la maigreur, du surpoids et de l'obésité à Constantine a confirmé cette constatation en démontrant que 28,9 % des enfants étaient en surpoids ou obèses ⁷.

L'enquête Step Wise conduite par l'OMS en 2005 a démontré que 26.1 % des patients hypertendus sont obèses et 33.7 % présentent un surpoids ⁸. Cette même enquête reconduite en 2017 a démontré 55.6 % de la population adulte souffrait de surpoids (IMC $\geq$ 25 Kg/m²) et 21.8% d'obésité (IMC $\geq$ 30 Kg/m²).

Aux vues des données exposées ci-dessus, nous constatons que nous ne disposons pas de données nationales récentes, seules quelques études régionales réalisées dans certaines Wilayas ont été conduites, et ne permettent pas de définir la prévalence nationale.

II. Patients et méthodologie

C'est une étude épidémiologique nationale, multicentrique, observationnelle, transversale, conduite auprès d'un échantillon représentatif de médecins généralistes et spécialistes en médecine interne, diabétologie et endocrinologie dans les secteurs public et privé en Algérie.

L'étude a été menée auprès de 150 médecins généralistes et spécialistes en médecine interne, diabétologie et endocrinologie des secteurs public et privé en Algérie tirés au sort à partir d'une liste préétablie (base de données médecins) en utilisant une méthodologie de randomisation par grappe pour garantir la représentativité de l'échantillon.

La randomisation pour les médecins a été faite -dans un premier temps- sur la base de la spécialité, puis par secteur d'activité et région sanitaire.

Les patients ont été sélectionnés indépendamment de leur indice de masse corporelle (24 patients par centre).

L'IMC des patients consultants chez un médecin participant à l'étude lors d'une visite de routine pendant la période de recrutement, répondant aux critères d'inclusion et acceptant de participer à l'enquête a été calculé et documenté afin de définir la fréquence de l'obésité et du surpoids.

Critères d'inclusion

- Patient âgé de 18 ans et plus.
- Patient se présentant pour une consultation de routine.
- Patient ayant donné son consentement éclairé.

Critères de non inclusion

- Femme enceinte.
- Patient qui participe à une étude interventionnelle ou déjà inclus dans l'étude.
- Patient suivi exclusivement pour obésité

Un système de codification permettant de détecter les doublons a été instauré afin d'éviter de comptabiliser un patient plusieurs fois si ce dernier consulte dans plusieurs centres participants.

III. Résultats

Cette étude est observationnelle transversale et les données obtenues ont été analysées pour déterminer les pratiques actuelles de prise en charge de l'obésité et du surpoids en Algérie. Les analyses étaient principalement descriptives et conduites sur la population éligible de l'étude.

Les caractéristiques de la population sont résumées en nombre de données non manquantes, moyenne, écart-type, minimum, maximum, médiane, intervalle de confiance à 95% de la moyenne pour les variables quantitatives, nombre et pourcentage pour les variables qualitatives avec son intervalle de confiance à 95%.

Détermination de la taille de l'échantillon

Sur la base des résultats de la dernière enquête Step Wise8, en prenant en considération une prévalence de l'obésité de 21.8% et un degré de précision à 1.5%, les calculs donnent n= 2910 patients. Afin de pallier les données manquantes éventuelles, 3600 patients devaient être inclus par les 150 médecins participants.

Dans le cas où un médecin n'arrive pas à inclure les 24 patients qui lui sont attribués, un médecin de la même spécialité, et de préférence de la même région sanitaire, pourrait compenser ce manque d'inclusion.

• Caractéristiques de l'échantillon

Au total, 3547 sujets ont été inclus dans l'étude, avec une prédominance féminine (64%), par des médecins endocrinologues (38.1%), généralistes (31,1 %) et internistes (30,8 %) du secteur public et privé dans 5 régions sanitaires en Algérie. L'âge varie entre 18 et 97 ans, l'âge médian est de 53 ans.

• Fréquence du surpoids et de l'obésité

73% des patients inclus présentaient un IMC $\geq$ 25 Kg/m². 36% étaient en surpoids (Pré-obésité) et 37% étaient obèses (Figure 1).

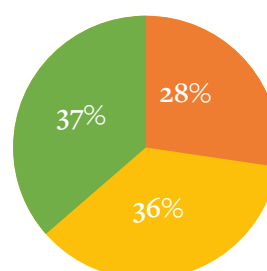


Figure 1

Fréquence du Surpoids (25 $\leq$ IMC < 30) et de l'obésité

- BMI < 25
- 25 $\leq$ BMI < 30
- BMI $\geq$ 30

La fréquence du surpoids est plus élevée chez les hommes et celle de l'obésité est plus élevée chez les femmes.

La fréquence de l'obésité diffère significativement selon la région (Tableau 1), contrairement à celle du surpoids. Ceci est valable également pour les fréquences selon la spécialité médicale (Tableau 2).

Tableau 1			
Fréquence du surpoids et de l'obésité chez les patients selon la région			
Région	Effectif	Fréquence du surpoids ($25 \leq \text{IMC} < 30$) %	Fréquence de l'obésité
Centre	1763	640 (36,3 %)	588 (33,4 %)
Est	735	269 (36,6 %)	268 (36,4 %)
Ouest	810	292 (36,0 %)	333 (41,1 %)
Sud-Est	156	46 (29,5 %)	76 (48,7 %)
Sud-Ouest	83	25 (30,1 %)	34 (41,0 %)
Total	3547	1272 (35,9 %)	1299 (36,6 %)

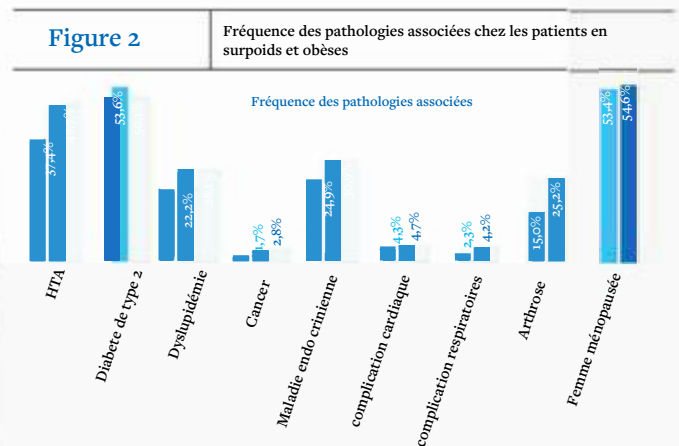
Tableau 2			
Fréquence du surpoids et de l'obésité chez les patients selon la spécialité			
Spécialité	Effectif	Fréquence du surpoids ($25 \leq \text{IMC} < 30$) %	Fréquence de l'obésité
Endocrinologie	1352	36,60%	38,50%
Médecine interne	1092	34,50%	38,90%
Médecine générale	1103	36,30%	32,10%
Total	3547	1272 (35,9 %)	1299 (36,6 %)

Caractéristiques des patients en surpoids et des patients obèses

Tableau 3		
Caractéristiques des patients en surpoids et des patients obèses		
Caractéristiques	Situation	Paramètres
Age	Surpoids ($25 \leq \text{IMC} < 30$)	L'âge varie de 18 à 90 ans, en moyenne 52,82 ans L'âge moyen est de 52,82 ans avec un IC = [52,02 - 53,62]
	Obésité	L'âge varie de 18 à 86 ans, en moyenne 52,10 ans IC à 95 % de l'âge moyen : 52,10 [51,41 ; 52,79] idem
Profession	Surpoids ($25 \leq \text{IMC} < 30$)	Actifs : 523 patients (41,1 %) Non actifs : 7496 patients (58,9 %) IC à 95 % du % d'actifs : 41,1 % [38,4 ; 43,8] idem
	Obésité	Actifs : 432 patients (33,3 %) Non actifs : 867 patients (66,7 %) IC à 95 % du % d'actifs : 33,3 % [30,7 ; 35,9] idem
Tabagisme	Surpoids ($25 \leq \text{IMC} < 30$)	Non-fumeur : 1022 (80,3 %) ; Ancien Fumeur : 148 (11,6 %) ; Fumeur Actuel : 102 (8,0 %) IC à 95 % du % de non-fumeurs : 80,3 % [78,1 ; 82,5] idem
	Obésité	Non-fumeur : 1151 (88,6 %) ; Ancien Fumeur : 85 (6,5 %) ; Fumeur Actuel : 63 (4,8 %) IC à 95 % du % de non-fumeurs : 88,6 % [86,9 ; 90,3] idem
Activité physique * L'OMS définit l'activité physique comme tout mouvement corporel produit par les muscles qui requièrent une dépense d'énergie, ce qui comprend : les mouvements effectués en travaillant, en jouant, en accomplissant les tâches ménagères, en se déplaçant et pendant les activités de loisirs. Selon cette définition, la majorité des sujets ont une activité physique*.	Surpoids ($25 \leq \text{IMC} < 30$)	Activité physique : 859 (67,5 %) ; Pas d'activité physique : 413 (32,5 %) IC à 95 % du % de sujets ayant une activité physique : 67,5 % [64,9 ; 70,1] idem
	Obésité	Activité physique : 780 (60,0 %) ; Pas d'activité physique : 519 (40,0 %) IC à 95 % du % de sujets ayant une activité physique : 60,0 % [57,3 ; 62,7] idem (même modèle que pour l'âge)

• Pathologies associées

Plus du tiers des patients étaient hypertendus connus (37,9 %) et près de la moitié des patients étaient diabétiques connus (47,3 %). Plus du quart des patients avaient une maladie endocrinienne (27,4 %) où plus du tiers de la population a été recruté. La fréquence des pathologies associées chez les patients en surpoids ou obèses est représentée (Figure 2).



• Corrélations des caractéristiques des patients et pathologies associées avec le surpoids et l'obésité

Le surpoids est lié à l'âge élevé ($p < 10^{-5}$), à l'activité physique ($p = 0,010$) et à certaines pathologies associées ; HTA ($p < 10^{-8}$), Diabète de type 2 ($p < 10^{-8}$), Dyslipidémie ($p < 10^{-8}$), Arthrose ($p < 10^{-4}$).

L'obésité est liée au sexe féminin ($p < 10^{-8}$), à l'activité professionnelle ($p < 10^{-8}$), au tabagisme (qui semble être un facteur protecteur avec $p < 10^{-7}$) à l'activité physique ($p < 10^{-8}$) et à certaines pathologies associées : HTA ($p < 10^{-8}$), Diabète de type 2 ($p = 0,006$), Dyslipidémie ($p < 10^{-8}$), Maladie endocrinienne ($p < 10^{-4}$), Complications respiratoires ($p = 0,007$), Arthrose ($p < 10^{-8}$). Le lien entre la ménopause et le surpoids et l'obésité a été confirmé (obésité $p < 10^{-5}$ et surpoids $p < 10^{-3}$).

• Conditions de dépistage du surpoids et de l'obésité

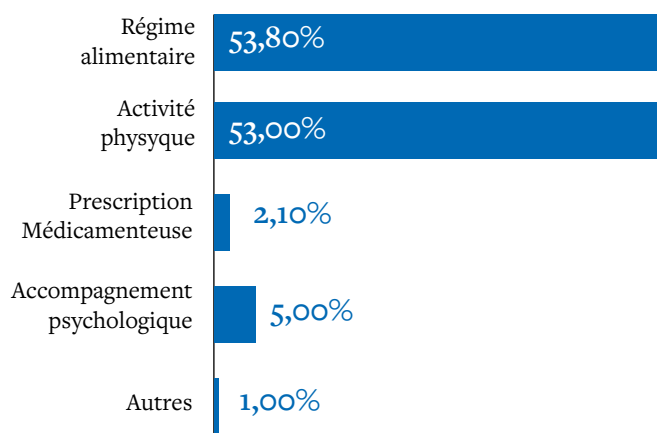
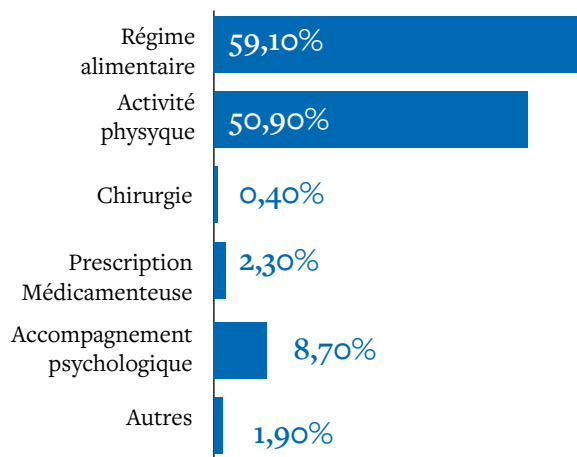
Chez les patients en surpoids ($25 \leq \text{IMC} < 30$), le dépistage est effectué lors d'une visite de routine dans 94,7% des cas, seuls 2,4 % des cas ont consulté spécialement pour le surpoids, 3,9 % des cas ont calculé eux même l'IMC.

Les résultats sont similaires chez les patients obèses, 91,8% sont dépistés lors d'une visite de routine, 5,5 % des cas ont consulté pour leur obésité et 5,7 % ont calculé eux même l'IMC.

• Prise en charge

La stratégie de prise en charge du surpoids/obésité, est essentiellement basée sur le régime alimentaire et l'activité physique (Figure 3).

Figure 3

Mesures de prises en charge des patients en surpoids
($25 \leq \text{IMC} < 30$) et des patients obèses**Surpoids ($25 \leq \text{BM} < 30$)****Obésité**

IV. Discussion

Sur un total de 3547 patients recrutés, 73% présentaient un IMC $\geq 25 \text{ kg/m}^2$: 36% en surpoids, 36,6% obèses.

Ces chiffres sont assez préoccupants étant donné que la prévalence mondiale du surpoids (obésité incluse) a été estimée par l'OMS à 39 %¹⁰.

La fréquence du surpoids est plus élevée chez les hommes contrairement à celle de l'obésité qui est plus élevée chez les femmes. Cette tendance est similaire à celle démontrée par d'autres études de prévalence effectuées dans le monde notamment France¹¹.

L'étude des corrélations entre les caractéristiques des patients et l'existence du surpoids et de l'obésité a mis en évidence des liens significatifs ($\text{RR} \geq 1$) avec l'âge élevé, les patients âgés de plus de 53 ans étaient plus en surpoids ou obèses, ce qui rejoint les données de littérature sur le sujet âgé. En effet, la composition corporelle se modifie avec l'âge. La masse maigre se raréfie et la masse grasse a tendance à s'accumuler au niveau viscéral. Néanmoins, c'est un âge précoce comparé à d'autres études dans le monde où l'obésité est plus importante à partir de 65 ans¹². De plus, il est important de noter qu'à poids égal, une surcharge pondérale chez une personne âgée entraîne moins de risque que chez un sujet jeune¹³.

En outre, selon l'étude des corrélations, les patients inactifs professionnellement ou ne pratiquant pas d'activités physiques présentent un risque plus élevé d'être en surpoids ou obèses. 67,5 % des patients en surpoids et 60% des patients obèses recrutés dans cette étude déclaraient pratiquer une activité physique, rappelons que l'OMS définit l'activité physique comme tout mouvement corporel produit par les muscles qui requièrent une dépense d'énergie, ce qui comprend : les mouvements effectués en travaillant, en jouant, en accomplissant les tâches ménagères, en se déplaçant et pendant les activités de loisirs. Selon cette définition, la majorité des sujets ont une activité physique⁹.

D'autre part, il a déjà été établi que le surpoids et l'obésité ont des conséquences négatives sur la santé^{13,14}. C'est pourquoi, les fréquences des pathologies associées ainsi que les corrélations avec le surpoids et l'obésité ont été décrites dans cette étude. Les pathologies associées les plus fréquentes chez les patients en surpoids ou obèses sont le diabète de type 2 (53,6%, 50,1%), l'HTA (37,4, 47,7%), les maladies endocriniennes (24,9%, 30,9%), la dyslipidémie (22,2 %, 28,1%) et l'arthrose (15%, 25,2%).

Pour ce qui est des complications cardiaques, elles n'ont été reportées que chez (4,3% et 4,7%) des patients en surpoids ou obèses mais elles sont tout aussi préoccupantes étant donné que l'IMC élevé augmente le risque d'infarctus du myocarde, d'insuffisance coronarienne et de mort subite, et que l'association semble plus étroite avec la mort subite¹⁵.

Les fréquences des pathologies associées estimées dans cette étude ne peuvent que rejoindre les données scientifiques préalablement établies concernant l'impact du surpoids et de l'obésité^{15,16,17}.

Enfin, cette étude s'est également intéressée à la prise en charge des patients en surpoids ou obèses. Les résultats montrent que le régime alimentaire et l'activité physique sont recommandés chez la moitié des patients seulement. La metformine est prescrite chez 2,1% des patients en surpoids et 2,3% des patients obèses, ce médicament a été rapporté par les médecins bien qu'il n'ait pas d'autorisation de mise sur le marché pour l'indication d'obésité. 0,4 % des patients obèses ont eu recours à la chirurgie (chirurgie bariatriques, anneau gastrique, ...). Par ailleurs, le côté psychologique occupe une place plus ou moins timide dans la prise en charge des patients. Seuls 5% des patients en surpoids et 8,7 % des patients obèses bénéficient d'un soutien psychologique.

Comme toute étude par questionnaire, cette étude a des limites. Tout d'abord, nous n'avons pas tenu compte de l'effet de certains facteurs de risque d'obésité et de surpoids tels que les standards socio-culturels ainsi que les habitudes alimentaires. De plus, le biais de déclaration concernant les pathologies associées ne permet pas une comparaison objective avec les résultats d'autres pays. Néanmoins, la représentativité de l'échantillon nous permet de faire une extrapolation de la prévalence du surpoids et de l'obésité sur la population générale en Algérie.

V. Pharmacovigilance

Aucune donnée de pharmacovigilance n'a été collectée dans le cadre de cette étude observationnelle.

VI/. Financement de l'étude

Cette étude parrainée par un investigateur (ISS) a été financée par les laboratoires Sanofi.

VII. Conclusion

La présente étude est une analyse représentative à l'échelle nationale ayant pour but d'estimer la fréquence du surpoids et de l'obésité.

Les résultats de cette étude permettent de dresser un premier bilan concernant ce problème de santé. Les fréquences du surpoids et de l'obésité ainsi que celles des pathologies associées sont prédictives d'une croissance future des dépenses de santé.

Ces résultats apportent par conséquent une preuve supplémentaire sur la nécessité d'établir des stratégies de lutte contre ce problème. Les autorités gouvernementales doivent travailler en collaboration avec les professionnels de la santé pour développer des stratégies afin de modifier l'environnement, de sorte qu'il soit moins propice à la prise de poids et la sédentarité. Les stratégies devraient inclure l'éducation de la population sur la bonne nutrition et l'importance de l'activité physique.

Bibliographie

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-81.
2. The new England Journal of Medicine - Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years - Dernière visite le 06 Mars 2018 - <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1614362>
3. Organisation Mondiale de la Santé - Obésité- Dernière visite le 06 Mars 2018 - <http://www.who.int/topics/obesity/fr/>
4. Organisation Mondiale de la Santé - Obésité- Dernière visite le 06 Mars 2018 - <http://www.who.int/topics/obesity/fr/>
5. Etude du surpoids, de l'obésité et des facteurs associés au surpoids chez les élèves du cycle moyen scolarisés dans les collèges publics de l'EPSP Bouzareah, Service d'épidémiologie et de médecine préventive- Septembre 2011
6. Projet TAHINA : Transition épidémiologique et système de santé, Institut National de Santé Publique, 2005
7. OulamaraW, Allama A, NAgliD, TouatiA, Bensalem, L, .Dridi Laboratoire de nutrition et technologie alimentaire, Inataa, université Frères-Mentouri, Constantine, Algérie : Prévalence de la maigreur, surpoids et obésité à Constantine (Algérie) selon différentes références
8. Approche STEP WISE, de l'OMS- Rapport final- 2005
9. Organisation Mondiale de la Santé - Obésité- Dernière visite le 06 Mars 2018 <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>
10. P. Deruelle et al. ; Diabète et obésité : un défi obstétrical ! Médecine des maladies Métaboliques - Septembre 2012 - Vol. 6 - N°4
11. OMS : Obesity and overweight. Article en ligne sur <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
12. Zoltan Pataky et al. ; Obésité chez la personne âgée : quelle attitude ? *Rev Med Suisse* 2010; volume 6, 666-669
13. Jean-Michel Lecerf ; Obesity, why there is a relapse? *Nutrition clinique et métabolisme* 27 (2013) 74-81; Article en ligne sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0985056212000921>
14. Joane Matta et al.; Épidémiologie de l'obésité en France et dans le monde. *Presse Med*.2018; Article en ligne sur <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0755498218301866>
15. Poirier, P. & Després, J.-P. (2003). Obésité et maladies cardiovasculaires. *M/S : médecine sciences*, 19 (10), 943-949.
16. Arnaud Basdevant : L'obésité : origines et conséquences d'une épidémie. *C. R. Biologies* 329 (2006) 562-569.
17. T. Villeneuve et al. ; Asthma and obesity in adults. *RMR* 2019-1647; No. of Pages 15.

Profil clinique, thérapeutique et évolutif de la maladie de Still de l'adulte en Algérie

Algerian Adult-Onset Still's Disease Cohort : manifestations, treatment and outcomes

K. Abbaci Daghor^{1,2}, N. Laraba^{1,2}, A. Otmane³, M. Makrelouf², K. Belatar³, N. Ait Hamadouche³, C. Dahou-Makhloufi⁴, F. Mechid, F. Otmani⁵, Z. Lerari⁵, C. Haouichet⁶, F. Hanni⁷, S. Lefkir-Taffiani⁸, B. Bengana⁸, N. Benfenatki⁹, N. Smail¹⁰, R. Bougherrou¹¹, M. Tabouche¹¹, F.Z. Aissat¹², N. Boukheris¹³, A. Tebaibia¹⁴, B. Taharbouchet¹⁵, S. Ayoub¹⁶, B. Benziane¹⁷, N. Oumnia¹⁸, D. Hakem¹⁹, M. Boucelma²⁰, A. Berrah^{1,2}

- 1: Internal medicine department, Bab El Oued University Hospital center, University of Algiers 1, faculty of medical sciences, Benyoucef Benkhedda, Algiers, Algeria
2: Biochemistry, hematology and genetics laboratory of research, Bab El Oued Hospital
3: Epidemiology department, Bab El Oued University Hospital center, Algiers
4: Rheumatology department, Bab El Oued University Hospital center, Algiers
5: Internal medicine department, Mustapha Bacha University Hospital center, Algiers
6: Rheumatology department, Douera University Hospital center, Blida, Algiers
7: Rheumatology department, Benaknoun University Hospital center, Algiers
8: Rheumatology department, Benmessous University Hospital center, Algiers
9: Internal medicine department, Rouiba University Hospital center, Algiers
10: Epidemiology department, Mustapha Bacha University Hospital center, Algiers
11: Radiology department, Bab El Oued University Hospital center, Algiers
12: Infectious diseases department, El HadiFlici University Hospital center, Algiers, Algeria
13: Internal medicine department, Annaba University Hospital center, Annaba City, Algeria
14: Internal medicine department, Birtraria University Hospital center, El Biar City, Algiers, Algeria
15: Internal medicine department, Bouloughine University Hospital center, Bouloughine City, Algiers, Algeria
16: Internal medicine department, Benmessous University Hospital center, Benmessous City, Algiers, Algeria
17: Internal medicine department, Laghouat University Hospital center, Laghouat City, Algeria
18: Internal medicine department, Zmirli University Hospital center, El Harrache City, Algiers, Algeria
19: Internal medicine department, Mostaghanem University Hospital center, Mostaghanem City, Algeria
20: Internal medicine department, Kouba University Hospital center, Kouba City, Algiers, Algeria

Corresponding author: Karima Abbaci Daghor

Internal medicine department, faculty of medical sciences, University of Algiers 1, Benyoucef Benkhedda, Bab El Oued University Hospital center, Bab El Oued city 16000, Algiers, Algeria, Email: abbacidaghor@gmail.com

Résumé

Introduction :

En dépit des avancées scientifiques dans la compréhension de l'immunopathogénie de la maladie de Still de l'adulte (MSA), ses aspects cliniques, paracliniques et évolutifs méritent d'être revisités, particulièrement la description des formes atypiques, compliquées et chroniques.

Objectif : Décrire le profil clinique, paraclinique et évolutif de la maladie de Still de l'adulte dans une cohorte de patients algériens et préciser les facteurs pronostiques

Méthode : Nous avons réalisé une étude descriptive prospective longitudinale nationale multicentrique à visée analytique. Le recrutement des patients ayant une maladie de Still de l'adulte selon les critères de Yamaguchi et ou Fautrel (avec l'exclusion de tout autre cause) s'est fait de façon successive au niveau de 17 services (médecine interne, rhumatologie et maladies infectieuses) de 2016 à 2020. L'auteur principal a fait le recueil des données sur une fiche standardisée au moment du diagnostic et du suivi (3 mois, 6 mois, 12 mois, 24 mois). Toutes les manifestations cliniques, paracliniques et évolutives ont été rapportées et analysées.

Résultats : 80 patients ont été recrutés, avec un âge moyen au diagnostic de 33.7 ans et une prédominance féminine (sex-ratio

H/F : 0.6). Les manifestations étaient la fièvre (100%), les arthralgies (93.7%) dont 67.5% d'arthrites, le rash cutané (87%) dont 45% rash atypique urticarien, odynophagie (82%), les douleurs abdominales (22%), les adénopathies (20%), les péricardites (17%), les myocardites (5%), les pleurésies (12%), les atteintes ophtalmologiques (12.5%), les atteintes neurologiques (10%) et les atteintes rénales (6.3%).

Sur le plan paraclinique: CRP positive (100%), VS accélérée (100%), polynucléose neutrophile $\geq 80\%$ (63.7%), le rapport Neutrophiles/Lymphocytes ≥ 4 (93%), cytolysé et ou cholestase (71%), ferritine > taux normal (87.5%), ferritine glycosylée $\leq 20\%$ (37/47, 78%), ferritine glycosylée $\leq 25\%$ (42/47, 89%), facteur rhumatoïde négatif (100%), Anti CCP négatifs (100%), facteurs anti nucléaires négatifs (90%). Sur le plan évolutif : 70% de formes chroniques, 23.7% de formes érosives et 13.5% de complications viscérales. La corticodépendance a concerné plus d'un tiers des patients (34.6% à 1 an) avec un recours à un traitement de fond chez 60% des patients.

Le recours à la biothérapie était nécessaire chez 16 patients soit 20% des cas. En tenant compte du faible effectif des patients mis sous biothérapie, l'Anakinra paraît plus efficace que le Tocilizumab ($p=0.03$). Une ferritine glycosylée $\leq 10\%$ était prédictive de complications viscérales ($p=0.01$) et de rechutes précoces ($p=0.02$). La polyarthrite était prédictive d'évolution érosive ($p=0.006$).

Conclusion : la maladie de Still de l'adulte est à évoquer devant toute urticaire fébrile chronique séronégative (FAN négatifs) avec polynucléose neutrophile et arthralgies. La faible fréquence du syndrome tumoral dans notre série devrait faire évoquer plus aisément le diagnostic. La maladie de Still en Algérie est sévère en raison de la fréquence des formes chroniques, compliquées et des rechutes. Une ferritine glycosylée $\leq 10\%$ est prédictive de complications viscérales et de rechute précoce.

Mots clés : Maladie de Still de l'adulte, Polyarthrite, Rash atypique, Neutrophile/Lymphocytes Ratio, ferritine glycosylée, Algérie.

Abstract

Background: few data about Algerian Adult-Onset Still's Disease are available. This study was performed to report manifestations, treatment, and outcomes in an Algerian cohort
Objective: To describe the clinical and biological profile and the disease course of AOSD in an Algerian cohort and to investigate the prognostic factors.

Methods: We conducted a multicenter prospective longitudinal nationwide study in tertiary rheumatology and Internal Medicine departments (16 departments) to enroll successively patients with established AOSD diagnosis who fulfilled either Yamaguchi or Fautrel criteria with the exclusion of any cause that can explain the clinical picture. All clinical and biological data were collected in a consensual and standardized clinical assessment at baseline and during follow up.

Results: 80 patients with AOSD were included. The mean age of AOSD patients was 33.76 ± 13 years and 61.2% were female. The manifestations were: fever (100%), arthralgia (93.7%), arthritis (67.5%), rash (87.5%), atypical rash (45%), deterioration of general condition (83.7%), sore throat (82.5%), abdominal pain (22%), lymphadenopathy (20%), pericarditis (17%), myocarditis (5%), pleuritis (12%), ophthalmological manifestations (12.5%), neurological manifestations (10%) and renal manifestations (6.3%). Laboratory finding were: high CRP (100%), granulocytosis $\geq 80\%$ (63.7%), neutrophil-to-lymphocyte ratio ≥ 4 (93%), elevated liver enzymes (71%), high ferritin (87.5%), glycosylated ferritin $\leq 20\%$ (37/47, 78%), glycosylated ferritin $\leq 25\%$ (42/47, 89%), negative rheumatoid factor (100%), negative Anti CCP (100%), negative anti-nuclear antibodies (90%).

Le recours à la biothérapie était nécessaire chez 16 patients soit 20% des cas. En tenant compte du faible effectif des patients mis sous biothérapie, l'Anakinra paraît plus efficace que le Tocilizumab ($p=0.03$). Life-threatening complications with organ damage occurred in 11 patients who presented 14 complications. 56 (70 %) patients had a chronic course with 23.7% erosive arthritis. 34.6% patients relapsed at 12 months with use of second line therapy in 60%.

The biologic agents were used in 16 patients (20%). Anakinra was more effective than Tocilizumab ($p=0.03$). This interpretation is limited by the low number of patients under biologic therapy. Low Glycosylated Ferritin ($GF \leq 10\%$) is a predictive factor of life threatening complications ($p=0.001$) and early relapses at 3 months ($p=0.02$). Prognostic factor of erosive arthritis was polyarthritis ($p=0.006$).

Conclusion: Adult-onset Still's disease should be considered in the presence of any seronegative chronic febrile urticaria (negative FAN) with neutrophilic polynucleosis and arthralgia. The low frequency of the tumor syndrome in our series should make the diagnosis more easily evoked. Still's disease in Algeria is severe by the frequency of chronic, complicated forms and high rate of relapses. Lower glycosylated Ferritin ($GF \leq 10\%$) was predictive of life-threatening complications and high rate of relapses in Adult-Onset Still's Disease. Polyarthritis was predictive of erosive arthritis.

Keywords: Adult Onset Still's Disease; atypical rash, Polyarthritis, Glycosylated Ferritin, neutrophil-to-lymphocyte ratio, Algeria.

Introduction

La maladie de Still de l'adulte est une maladie auto inflammatoire rare d'origine inconnue. Son immunopathogénie n'est que partiellement comprise, avec essentiellement l'intervention du macrophage et de l'inflammasome suite à une stimulation par différents facteurs exogènes notamment infectieux. Le diagnostic de la maladie de Still de l'adulte reste un diagnostic d'exclusion devant l'absence de signes cliniques pathognomoniques de la maladie. Les formes atypiques particulièrement sur le plan cutané sont de plus en plus rapportées et méritent d'être considérées dans cette maladie à multiples facettes ^{1,5}.

L'apport des critères de classification bien que considérable nécessite l'exclusion de plusieurs pathologies rendant le délai diagnostique parfois long. Les formes chroniques et corticodépendantes sont fréquentes et touchent près de 40 % des patients [6-8]. Le traitement actuel est mieux codifié avec l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché pour l'Anakinra et le Canakinumab qui se placent actuellement en 2ème intention en cas d'échec des corticoïdes. Le pronostic de la MSA est incertain avec une mise en jeu parfois du pronostic vital et fonctionnel d'où l'intérêt de poser le diagnostic dans les plus brefs délais et une prise en charge précoce et adéquate ¹.

En dépit des avancées scientifiques, notamment dans la compréhension de l'immunopathogénie de la maladie de Still de l'adulte, les données cliniques, biologiques et évolutives sur la MSA restent parcellaires tant en Algérie que dans le monde ^{9,14}. Ses aspects cliniques, paracliniques et évolutifs méritent d'être revisités, particulièrement la connaissance du profil clinique, paraclinique et évolutif de la maladie de Still de l'adulte en Algérie.

Patients et Méthodes

Nous avons réalisé une étude descriptive prospective longitudinale nationale multicentrique à visée analytique. Le recrutement des patients ayant une maladie de Still de l'adulte selon les critères de Yamaguchi et ou Fautrel ^{6,7} (avec l'exclusion de tout autre cause) s'est fait de façon successive au niveau de 17 services (médecine interne, rhumatologie et maladies infectieuses) de 2016 à 2020. Les services de médecine interne du CHU Bab El Oued, EPH Kouba, CHU Mustapha, EPH Birtraria, EPH Zmirli, CHU Benimessous, EPH Bouloughine, Hôpital de Ain Naadja, CHU Annaba, EPH Laghouat et EPH Mostaghanem.

- Les services de rhumatologie du CHU Bab El Oued, CHU Douera, CHU Benimessous, EHS Benaknoun et CHU Blida.

- Les services des maladies infectieuses : Hôpital El hadi Flici (Ex El Kettar)

L'auteur principal a fait le recueil des données sur une fiche standardisée au moment du diagnostic et du suivi (3 mois, 6 mois,

12 mois) au niveau du service de médecine interne du CHU Bab El Oued et au niveau de certains services où les patients ne pouvaient pas se déplacer. Toutes les manifestations cliniques, paracliniques et évolutives ont été rapportées et analysées. Nous avons inclus tous les patients ayant une maladie de Still de l'adulte selon Yamaguchi et ou Fautrel ayant un âge > 18 ans et ayant signé un consentement éclairé.

Données cliniques et paracliniques recueillies et analysées

Interrogatoire

Age au moment du diagnostic Recherche de cas similaires familiaux, des épisodes pendant l'enfance Délai diagnostique (Age des premiers symptômes) en mois Antécédents personnels : maladie auto immune, néoplasie, Hypertension artérielle, diabète, terrain atopique Antécédents gynéco-obstétriques : avortements, grossesse en cours, post partum Recherche de facteur déclenchant : infection, vaccin ...

- Examen clinique

- Examen de l'état général
- Prise de la température, courbe de température avec précision du type de la fièvre : hectique, deux pics par jour, en plateau

- Examen cutané : Le rash cutané est considéré comme typique s'il répond à la définition originale de Yamaguchi 1992 c'est-à-dire un rash maculeux ou maculo-papuleux non prurigineux, de quelques millimètres de diamètre, évanescents, rose saumon, concomitant aux pics fébriles et disparaît pendant l'apyrexie.

Il est considéré comme atypique s'il ne répond pas à cette définition, c'est-à-dire : les éruptions cutanées fixes > 24 heures persistantes en dehors des pics fébriles, l'urticaire, la présence de prurit, un dermographisme, la présence d'une pigmentation résiduelle

- Examen ostéo articulaire : recherche d'arthralgies, de rachialgies, nombre d'articulations douloureuses, nombre d'articulations gonflées, type d'articulations atteintes (grosses ou petites articulations, membres supérieurs ou inférieurs) présence de synovite ou de ténosynovite, aspect mobil ou fixe, le caractère bilatéral, la présence de raideur, de dérouillage matinal et de retentissement fonctionnel (déformations)

- Examen ORL : recherche de pharyngite, angine, sinusite ou autre

- Examen lympho-ganglionnaire : recherche d'adénopathies (aspect et siège) splénomégalie

- Examen abdominal : recherche d'hépatomégalie, douleurs abdominales

- Examen cardio-vasculaire : fréquence cardiaque, Pression artérielle, recherche de tachycardie régulière, de signes de myocardite ou de péricardite, recherche de signes d'insuffisance cardiaque

- Examen pleuropulmonaire : recherche de dyspnée, d'un syndrome d'épanchement pleural liquidien

- Examen neurologique : recherche de signes de neuropathie périphérique, d'encéphalite ou de méningite

- Examen ophtalmologique : recherche de syndrome sec, uvéite, conjonctivite, œdème des paupières

- Examen uro-néphrologique : recherche d'oligurie, bandelette urinaire

-Examens biologiques

Le bilan biologique est réalisé au niveau du laboratoire central du CHU BAB EL OUED

Le dosage de la ferritine glycosylée n'est pas disponible au laboratoire central du CHU BAB ELOUED d'où il a été fait à titre ambulatoire

Bilan hématologique

Le bilan hématologique a été fait grâce à l'appareil ADVIA 2120 Numération de la formule sanguine avec frottis sanguin : Leucocytes, équilibre leucocytaire, polynucléaires neutrophiles en valeur absolue et en pourcentage, hémoglobine, taux de plaquettes. Le NLR ou rapport neutrophile/ lymphocyte en chiffre absolu. Le médullogramme est réalisé selon l'indication clinique avec essentiellement la recherche d'une hyperplasie granulocytaire ou un syndrome d'activation macrophagique

Bilan inflammatoire

Vitesse de sédimentation, CRP, Electrophorèse des protéines, fibrinogène

-Biochimie : bilan hépatique, Clearance de créatinine et Protéinurie/24h, Ferritinémie et ferritinémie glycosylée, CPK, LDH, Glycémie, Acide urique, bilan lipidique, Bilan phosphocalcique et vitamine D

Bilan immunologique

Facteurs anti nucléaires et cibles antigéniques : anti DNA, SSA, SSB, PM, RNP ANC Muscles lisses LKM, LC1Anti mitochondrie Facteur rhumatoïde, anti-CCP, Antiphospholipides Béta 2 microglobuline, Dosage pondérale des immunoglobulines

-Bilan de Coagulation intra vasculaire disséminée : TP, plaquettes, fibrinogène, Dimères, PDF. Ce dernier a été réalisé au niveau du service de transfusion sanguine du Pr Hariti au CHU BAB EL OUED

Bilan de Syndrome d'activation macrophagique

ASAT, ALAT, triglycérides, fibrinogène, NFS et médullogramme.

-Bilan infectieux : hémocultures, ECBU, sérologie virale Ag HBS, HCV HIV sont faits de façon systématique alors que d'autres examens spécialisés sont faits en cas de signes d'appel.

-Examens morphologiques

Le bilan cardio vasculaire (ECG, Echodoppler cardiaque et vasculaire) est réalisé au niveau du service de médecine interne du CHU Bab El Oued

Le bilan radiologique

Echographie abdominale, Télé thorax, Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne, Echodoppler articulaire, bilan radiologique des articulations des mains et des articulations douloureuses et Densité Minérale Osseuse (DMO), IRM cardiaque en cas de myocardite.

Définitions

-Définition de la rémission complète :

Critères cliniques : bon état général, absence de fièvre, absence de rash, absence d'arthralgies et d'arthrite, absence de Sérites (décollement péricardique ou séquelle de pleurésie accepté) et de douleurs abdominales

Critères biologiques : CRP < 10 mg/dl, HB > 10 g/dl, ALAT normal et ferritine normale

-**Rechute** : reprise évolutive de la maladie (poussée) après une rémission initiale alors que le patient est toujours sous traitement de fond corticoïdes ou autres.

Résultats

Les caractéristiques générales des patients

Nous avons recruté 80 patients présentant une maladie de Still de l'adulte avec une prédominance féminine 49 femmes soit 61,2% des cas et 31 hommes soit 38,8 % des cas. Le sex-ratio H/F est de 0.6. La moyenne d'âge au moment du diagnostic est de 33,76 +/-

13 ans avec des extrêmes d'âge de 18 à 72 ans. 42 patients (52,5%) avaient entre 18 et 35 ans au moment du diagnostic.

Les manifestations de la maladie

La fièvre

La fièvre est constante dans notre série, cependant son profil est variable. A noter qu'elle est précédée par des frissons chez 41 patients soit 51,2% des cas et s'associe à des sueurs profuses mimant un aspect pseudo infectieux chez certains patients (n=10, 12,5%).

La fièvre chez nos patients est souvent très élevée avec une température supérieure à 39 °C chez 95% des patients. Seulement 4 patients avaient une température moyenne à 38,5 °C. La courbe de température est en faveur d'un profil franchement hectique vespéral (72,5%), elle est souvent accompagnée d'une accentuation des arthralgies et l'apparition du rash.

On note également un profil de température à deux pics par jour (n=09) ou une fièvre à plusieurs pics par jour donnant un profil de fièvre rémittente ou en plateau (n=13) ayant un vécu pénible et un retentissement sur l'état général.

La triade fièvre, arthralgies et rash cutané était présente chez 65 patients soit 81% des cas au moment du diagnostic.

Les manifestations ostéoarticulaires

Les manifestations ostéoarticulaires sont quasi constantes et concernent 75 patients soit 93,7 % des patients au début de la maladie. Elles sont dominées par les arthralgies qui sont intenses, de recrudescence nocturne et d'horaire inflammatoire alors que les arthrites concernent 54 patients soit 67,5% des cas.

Les myalgies peuvent être isolées au début de la maladie et constituent la plainte essentielle du patient (n=05, 6,2%), mais elles sont le plus souvent associées aux arthralgies (67,5%).

La polyarthrite (59,2%) constituent l'expression clinique la plus fréquente parmi les arthrites, elle touche les grosses articulations des membres supérieurs et inférieurs avec une prédilection pour le poignet (85%), le genou (59,2%), le coude, la cheville et l'épaule, moins fréquemment les petites articulations y compris les interphalangiennes distales (IPD) qui ne sont pas épargnées.

Les manifestations cutanées

L'éruption cutanée est fréquente et concerne 87,5% (n=70) des patients. Elle est à type de rash cutané typique rose saumon ou érythémateux maculeux typique dans 54,2% des cas (n=38) et atypique urticarienne ou papuleuse prurigineuse plus ou moins fixe chez 45,7% des cas (n=32).

Néanmoins, l'éruption cutanée est absente chez 10 patients soit 12,5% des cas. A noter que l'éruption cutanée atypique est aussi fréquente que le rash typique respectivement (45,7%, 54,2%, p = 0,3).

L'éruption cutanée atypique est caractérisée essentiellement par son aspect papuleux, prurigineux et urticarien (81% des cas). Un dermographisme est noté chez près de la moitié des patients. Cependant le caractère fixe c'est-à-dire des papules persistantes plus de 24 heures est présent seulement chez 06 patients.

D'autres aspects encore plus rares sont notés : un purpura vasculaire non infiltré chez 05 patients et un syndrome sec oculo-buccale chez 05 autres patients.

L'odynophagie

Le mal de gorge est présent chez 66 patients soit 82,5 % des cas, sans aucun signe d'angine hormi chez un patient jeune qui avait une angine précédant l'apparition de la maladie. L'odynophagie est inaugurale chez certains patients et même annonciatrice d'une

nouvelle poussée (n=35). Elle s'accompagne parfois d'une douleur trachéale de type constrictif avec dysphagie (n=20).

L'hépatopathie

Une cholestase et ou une cytolysé est retrouvée chez 57 patients soit 71,2% des cas. Une insuffisance hépatique non fatale est survenue chez une patiente. Une hépatomégalie est rarement palpée à l'examen clinique (n=08).

La biopsie hépatique a été pratiquée chez 02 patients devant un tableau clinique atypique et elle est revenue normale dans 01 cas et inflammatoire non spécifique dans le 2^{ème} cas (inflammation péri portale sans nécrose hépatocytaire).

Les douleurs abdominales

Les douleurs abdominales sont moins fréquentes et concernent 18 patients soit 22,5% des cas. Elles ont un caractère diffus ou épigastrique. Dans la plupart des cas, elles sont secondaires à la maladie (n=10) ou plus rarement une origine iatrogène est associée (n=05) en rapport avec la prise des anti inflammatoires ou parfois des corticoïdes ou du Méthotrexate.

Dans 03 cas, elles sont en rapport avec une pancréatite oedémateuse non lithiasique objectivée à l'IRM abdominale.

Les manifestations lympho-ganglionnaires

Dans notre série, les atteintes lympho-ganglionnaires sont peu fréquentes (n=16 soit 20%). Les adénopathies sont généralement de petite taille, de consistance ferme, mobiles, sans caractère péjoratif, de siège cervical, rarement abdominal ou thoracique (N=04).

Elles sont constatées au début de la maladie mais le plus souvent absentes au moment des poussées. La splénomégalie (n=11) est également modérée de type 1 ou 2 de découverte clinique ou échographique.

Les manifestations cardiaques

Les manifestations cardiaques sont peu fréquentes et sont dominées par les péricardites (n= 14 soit 17,5% des cas). Les myocardites (n=04) sont associées à une péricardite chez 03 patients (myopéricardite) et elles sont révélées par des douleurs thoraciques, une tachycardie régulière et des troponines positives. On note une prédominance masculine en ce qui concerne les myocardites (03 hommes pour une femme). La myocardite était compliquée d'une insuffisance cardiaque globale symptomatique chez une patiente.

Les manifestations pulmonaires

Les signes respiratoires sont peu fréquents (12,5%). Une toux est constatée chez 05 (6,3%) patients avec dyspnée stade 2 ou 3 chez 10 (12,5%) patients dont un cas de détresse respiratoire aiguë (1,3%), survenue chez une patiente présentant un syndrome d'activation macrophagique avant l'instauration d'un traitement corticoïde. Aucun cas d'hémoptysie n'a été noté.

Les manifestations respiratoires sont dominées par les pleurésies (12,5%) et sont en rapport avec la maladie dans tous les cas. Elles sont le plus souvent inaugurales réalisant un tableau de pleurite avec douleurs basithoraciques en point de côté et un épanchement pleural minime, rarement l'épanchement est de moyenne abondance (n=02).

Les manifestations ophtalmologiques

Tous les patients ont bénéficié d'un examen ophtalmologique. 10 patients soit 12,5% des cas ont présenté une atteinte ophtalmologique. Ces atteintes sont dominées par le syndrome sec oculaire

(5/10 cas), l'œdème périorbitaire (n=4) et une uvéite postérieure (n=1)

Les manifestations neurologiques

Les manifestations neurologiques sont peu fréquentes, soit huit cas (10%) d'atteintes neurologiques ont été constatés :

Cinq atteintes périphériques : à type de polynévrite sensitive (04 cas) et sensitivo motrice avec atteinte axonale (01 cas) où il y a eu un retentissement fonctionnel important avec impotence fonctionnelle des membres inférieurs.

Trois atteintes centrales : à type de dysarthrie (01 cas), troubles hallucinatoires et confusionnels (01cas) avec récupération intégrale sous corticothérapie chez les 02 patients. L'IRM cérébrale était normale chez les 2 patients. L'étude du LCR était également sans anomalies chez une patiente où une infection méningée a été éliminée.

Des convulsions avec troubles de la conscience ont été observés chez une patiente ayant une maladie de Still avec un syndrome d'activation macrophagique inaugural. La corticothérapie a permis une nette amélioration clinique.

Les manifestations néphrologiques

Les manifestations néphrologiques sont rares et concernent 05 patients soit 6,3% des cas. La seule manifestation était une protéinurie significative > 0,5 g/24h. Il n'y avait pas d'hématurie associée. Cependant une insuffisance rénale fonctionnelle a été constatée chez 01 patient et qui a complètement récupéré après réhydratation.

Les examens biologiques

Les principales anomalies biologiques au moment du diagnostic sont essentiellement l'élévation de la CRP (n=80, 100%), VS accélérée (100%), hyperleucocytose (n=67, 83,7%), anémie (n=71, 88%), polynucléose neutrophile $\geq 80\%$ (n=51, 63,7%), le rapport Neutrophiles / Lymphocytes ≥ 4 (n=75, 93,7%), le facteur rhumatoïde négatif (100%), Anti CCP négatifs (100%) et facteurs anti nucléaires négatifs (90%). L'hyperferritinémie est notée chez 70 patients (87,5%), alors que 36 % (n=29) des patients avaient une ferritine supérieure à 10 fois la normale. Trente-sept (78,7%) parmi 47 patients chez lesquels la ferritine glycosylée était réalisée avaient un taux $\leq 20\%$ alors que 42 (89,3%) patients avaient une ferritine glycosylée $\leq 25\%$.

Traitement et réponse thérapeutique

Tous les patients ont reçu une corticothérapie à forte dose (1 mg/kg/jour). Le recours à un traitement de fond de type synthétique (DMARDS) était nécessaire chez 60% (n=48) des patients, essentiellement le Methotrexate (n=46, 57,5%). La biothérapie n'a été utilisée qu'après corticorésistance ou corticodépendance et après échec ou intolérance à un traitement de fond classique.

20% (n=16) des patients ont bénéficié d'un traitement par biothérapie dont 04 ont eu recours à une 2ème biothérapie, ce qui fait que la biothérapie a été utilisée 20 fois dans notre série. Le Tocilizumab est le biomédicament le plus utilisé (7 fois) et ce choix est guidé essentiellement par sa disponibilité. L'Anakinra a été prescrit 7 fois, 4 fois comme une 1ère biothérapie et 3 fois comme une 2ème biothérapie. 5% (n=4) des patients ont été traités par Immunoglobulines et 2 patients par Etanercept.

Le taux global de mise en rémission complète de la maladie varie de 63 à 74 % quel que soit la thérapeutique mise en route, sachant que la corticothérapie était l'arme thérapeutique majeure dans notre cohorte. Néanmoins, les rechutes restent fréquentes et intéressent 25% à 36 % des patients au cours de l'évolution.

95% des cas ont bien répondu à la **corticothérapie** à forte dose en tant que traitement d'attaque. Il y a lieu de noter que la corticodépendance est importante dans notre série et concerne 32 à 52 % des patients au cours de leur évolution. Le taux de rémission complète sous **Méthotrexate** était de 48 % à 6 mois et il a été maintenu à 12 mois.

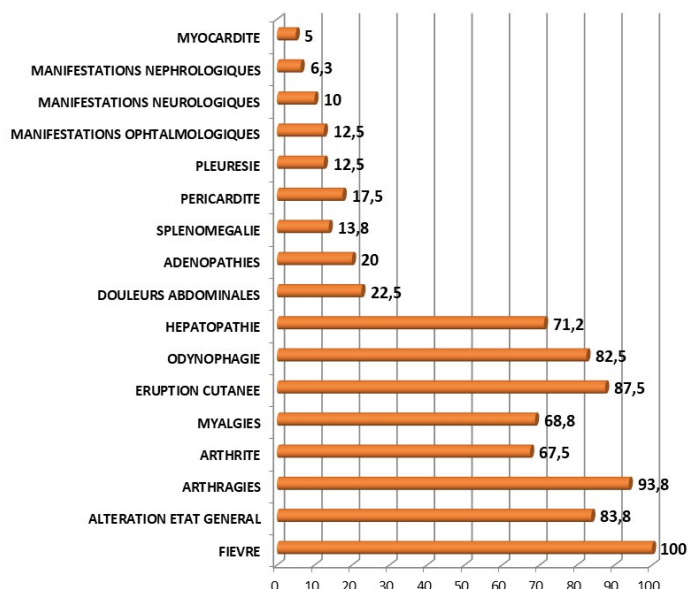
Le Tocilizumab a une bonne tolérance clinique hormis chez une patiente qui a présenté un état de choc anaphylactique au moment de la 2ème cure de Tocilizumab, ce qui a conduit à son arrêt définitif chez cette dernière. Une efficacité initiale sur les signes cliniques et la négativation de la CRP est notée chez tous les patients.

Cependant, un échappement thérapeutique au bout du 6ème mois a concerné 04 patientes avec une poussée systémique et une positivité de la CRP, ce qui a conduit au recours à l'Anakinra chez 03 patientes. Deux patients ont maintenu leur traitement près d'un an sous Tocilizumab avec une rémission prolongée.

La réponse clinique et biologique sous **Anakinra** était complète et précoce chez tous les patients. Le taux de maintien de l'Anakinra est satisfaisant, 5 patients ont maintenu leur traitement plus d'un an avec une bonne tolérance et efficacité. 1 patiente sur 4 patients a maintenu son traitement plus d'une année par **immunoglobulines** jusqu'à la rémission (1 choc anaphylactique, 1 non-réponse, 1 échappement à 4 mois)

Figure 1

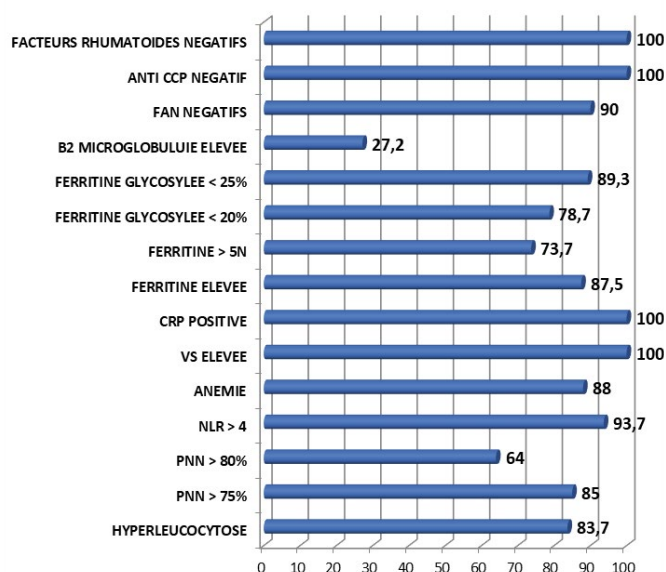
Manifestations cliniques de la maladie de Still de l'adulte
(Résultats en pourcentage % n=80)



La réponse à l'Etanercept était satisfaisante avec un taux de maintien prolongé supérieur à un an. Les deux patients sont actuellement sevrés après une rémission prolongée et gardent le Méthotrexate seul en traitement d'entretien. L'Anakinra paraît plus efficace que le Tocilizumab dans la mise en rémission de la maladie à 06 mois (85,7%, 28,5%, p=0.03) avec un taux de maintien à 12 mois intéressant (71,4%, 28,5%, p=0.1). Néanmoins, ces résultats sont limités par le faible effectif des patients sous biothérapie.

Figure 2

Caractéristiques biologiques des patients ayant une maladie de Still de l'adulte (résultats en pourcentage %, n=80) NLR: Neutrophile/Lymphocytes Ratio



Profil évolutif et complications

Profil évolutif

Notre série est caractérisée par la fréquence des formes chroniques à savoir 56 patients soit 70 % de la cohorte ont évolué vers une forme chronique de la maladie qu'elle soit systémique (n=37) ou articulaire (n=19), alors que 15 patients ont évolué sur un mode polycyclique ou intermittent avec des délais variables entre les poussées et seulement 09 patients ont pris une facette monocyclique avec une résolution précoce des signes cliniques (< 3 mois).

Des complications structurales ont émaillé l'évolution de 19 (23,7%) patients, ce qui représente 33,9% (19/56) des formes chroniques.

Facteurs	Formes érosives n=19	Formes non érosives n=61	p
Moy Age	31.57+/-14.39	34.44+/-12.63	p= 0.4
Délai mois	27.4+/-61.2	8.13+/-27.97	p=0.2
Prednisone mg/j à 12 mois	30.88+/-25.69	12.61+/- 11.05	p=0.1
Rechute 06 mois	11 (57.9)	17 (27.8)	p=0.02
Polycyclique	3/19 (15.8)	12/61 (19.6)	p=0.7
Articulaire Chronique	3/19 (15.8)	16/61 (26.2)	p=0.5
Systémique Chronique	13/19 (68.4)	24/61 (39.3)	p=0.02
Arthrite	17/19 (89.4)	37/61 (60.6)	p=0.01
Poly arthrite	15/17 (88.2)	17/37 (45.9)	p=0.006
DAS28	5.9+/-1.09	5.5+/-0.87	p=0.1
HAQ	1.73+/- 0.87	1.73+/- 0.79	p=0.9
Rash Typique	9/16 (56.3)	29/54 (53.7)	p= 0.8
Rash Atypique	7/16 (43.8)	25/54 (46.3)	p= 0.8
Ferritine ≥5N	14 (73.7)	45 (73.8)	p=0.7
FG ≤ 10%	5/10 (50)	19/37 (51.3)	p=0.7

Complications viscérales

Onze (13,7%) patients au total ont fait 14 complications viscérales (6 syndromes d'activation macrophagique (SAM), 4 myocardites, 2 CIVD, 1 insuffisance hépatique et 1 détresse respiratoire) dont une patiente a fait un SAM, une CIVD et une insuffisance hépatique alors qu'une autre patiente a présenté un SAM et une détresse respiratoire et enfin une patiente a fait une myocardite compliquée d'insuffisance cardiaque.

Facteurs pronostiques

Valeur pronostique de la ferritine glycosylée

En comparant les taux de ferritine glycosylée ($\leq 10\%$ et $> 10\%$) chez le patient qui ont eu des complications viscérales (n=14), nous avons trouvé qu'une ferritine glycosylée $\leq 10\%$ au diagnostic était prédictive de complications viscérales [85,7% (n=12), 14,2% (n=2), $p=0.001$]. La ferritine glycosylée ($\leq 10\%$) était significativement associée aux rechutes précoces à 3 mois (73,3%, 26,6%, $p=0.02$).

Sur le plan biologique, un seul paramètre est revenu en faveur d'une évolution chronique, c'est le taux d'hémoglobine. La présence d'une anémie inflammatoire est un facteur prédictif de chronicité, ce qui témoigne d'un processus inflammatoire important et prolongé (9.30 ± 1.46 vs 11 ± 1.9 $p=0.001$).

Néanmoins, il est à noter que les facteurs antinucléaires, malgré leur fréquence faible dans la série (08 cas), ne sont associés qu'aux formes chroniques. Les complications viscérales notamment le SAM, les myocardites et la CIVD sont également l'apanage des formes chroniques, pour autant les tests statistiques n'ont pas été significatifs.

Formes chroniques versus formes polycycliques

Différents facteurs cliniques ont été évalués dans notre étude à la recherche de facteurs prédictifs d'évolution chronique par rapport à une évolution polycyclique. Les arthralgies, les myalgies, la présence d'arthrite, de polyarthrite (61% vs 37,5%) et le nombre d'articulations gonflées sont plus fréquents dans le groupe forme chronique. Néanmoins, la différence sur le plan statistique n'est objectivée qu'avec les arthralgies (98,2%, 86,7%, $p=0.04$). La présence de douleurs abdominales au diagnostic est également prédictive d'une évolution chronique avec une différence statistiquement significative ($p=0.01$).

Nous relevons qu'une EVA globale médecin, une EVA globale patient et une EVA douleurs franchement élevées (>5) au moment du diagnostic seraient des facteurs en faveur d'une évolution chronique avec une différence statistiquement significative respectivement ($p=2.10^{-4}$, $p=3.10^{-4}$, $p=2.10^{-4}$).

Facteurs pronostiques d'évolution vers une atteinte articulaire érosive

Dans notre étude, 23,7% des patients avaient une forme érosive (pincements, érosions et ankylose) avec une prédilection pour les poignets, les IPP et les IPD. Les facteurs prédictifs d'évolution érosive était la présence d'arthrite ($p=0.01$), la polyarthrite ($p=0.006$), la forme chronique systémique ($p=0.02$) et les rechutes à 06 mois ($p=0.02$) avec une différence statistiquement significative pour ces différents paramètres.

Il est à noter également que les formes érosives sont associées à un délai diagnostique important (27.4 ± 61.2 mois) et elles touchent plus la population jeune sans pour autant que les tests statistiques ne soient significatifs.

Néanmoins, l'activité de la maladie évaluée par le DAS28, les capacités fonctionnelles évaluées par le HAQ et le type de rash ne sont pas corrélés à une évolution érosive de l'atteinte articulaire.

Discussion

Notre étude a intéressé 80 patients présentant une maladie de Still de l'adulte. A notre connaissance, c'est la plus grande série algérienne et maghrébine ⁹⁻¹². Il s'agit d'une étude descriptive prospective multicentrique ayant intéressé ce rhumatisme inflammatoire rare à présentation clinique hétérogène avec un génie évolutif imprévisible.

La maladie de Still est décrite aussi bien chez les hommes que chez les femmes. Dans notre série, une prédominance féminine est notée, ce qui rejoint la plupart des séries publiées dans la littérature, notamment celles rapportées récemment dans deux thèses marocaines sur deux séries rétrospectives différentes et récentes l'une monocentrique et l'autre multicentrique où la sex-ratio est estimée à 0.6 dans les deux séries avec un âge moyen au diagnostic de 37.2 ans et 34 ans respectivement ^{9,10}. Une série tunisienne a retrouvé une sex-ratio à 0.63 avec un âge moyen de 36 ans ¹¹ alors qu'une série algérienne de 18 patients a noté une prédominance féminine avec un sex-ratio à 0.8 et un âge moyen de 29 ans ¹².

Trois signes cardinaux sont au premier plan de la maladie à savoir une fièvre quasi constante, une éruption cutanée maculeuse ou parfois maculo-papuleuse évanescence accentuée aux pics fébriles, les arthralgies ou voire même des arthrites, auxquelles vient s'ajouter un signe biologique important qui est la polynucléose neutrophile ^{13,14,15}. Néanmoins, le caractère atypique du rash notamment urticarien devrait faire penser à la maladie de Still devant la présence des autres signes cardinaux ⁵.

Dans les différentes séries publiées, la triade : fièvre, rash et arthralgies est la plus fréquente. Dans les séries de Pouchot et Yamaguchi, tous les patients avaient le binôme fièvre et arthralgies soit 100% des cas et plus de 80% avaient la triade fièvre, rash et arthralgies, ce qui implique l'évocation systématique de la maladie de Still devant cette triade classique ^{5,7}. Dans notre série également, cette triade est omniprésente et elle est estimée à 81% des cas au moment du diagnostic. Néanmoins, le rash était inaugural chez 04 patients et tardif chez 04 patients.

La ferritine glycosylée est un biomarqueur intéressant dans le diagnostic de la MSA et fait partie des critères de classification de Fautrel. Un taux inférieur à 20% présente une sensibilité intéressante (sensibilité 79.5%, spécificité 66.4%) et améliore même la sensibilité des critères de Yamaguchi ^{16,17}.

Néanmoins, certains facteurs limitent son intérêt dont la normalité du taux de ferritine chez certains patients (quand le taux de ferritine est normal, la ferritine glycosylée n'est pas interprétable).

Ensuite, un taux supérieur à 20% ne permet pas d'inclure la ferritine glycosylée dans les critères de classification diagnostique chez de vrais patients atteints d'une MSA ¹⁶.

Il a été rapporté dans une autre étude que la FG reste basse quelques mois après la 1ère poussée de la maladie et elle est indépendante de l'activité de la maladie ¹⁷, ce qui ne concorde pas avec notre étude car le taux de ferritine se normalise quand la maladie est mise en rémission, ce qui fait que le taux de FG n'est pas interprétable.

En effet, nos résultats sont confortés par les résultats de Gerfaud-Valentin qui retrouve également une FG basse chez seulement 1 patient sur 05 en dehors de l'activité de la maladie ¹⁸. Il faut noter également que des taux de ferritine glycosylée $\leq 20\%$ peuvent être retrouvés dans d'autres pathologies comme la tuberculose, la maladie de Gaucher ou encore le syndrome d'activation macrophagique ^{4,16,17}.

Dans notre série une ferritine glycosylée $\leq 20\%$ est fréquente (78.7%). Néanmoins, une ferritine glycosylée $\leq 25\%$ (89.2%) paraît plus fréquente qu'une ferritine glycosylée $\leq 20\%$.

Une FG entre 25% et 20% est basse (normes : 50-80%) et ne doit pas récuser le diagnostic d'une maladie de Still de l'adulte.

Plusieurs études plaident en faveur de l'efficacité de l'Anakinra, qui vient d'avoir l'AMM dans cette indication ^{20,28}. Le Tocilizumab est préconisé en 2ème intention en cas d'échappement ou d'échec à l'Anakinra, notamment dans les formes articulaires ^{29,33}.

Le recours aux anti-TNF n'est justifié qu'en dernier lieu et en accord avec un centre de référence. Leur efficacité et leur taux de maintien sont modérés. Alors que les immunoglobulines ne font plus partie du schéma thérapeutique proposé par la Haute Autorité de Santé ^{34,38}.

Dans notre étude, 20% des patients ont bénéficié d'un traitement par biothérapie. L'Anakina paraît plus efficace que le Tocilizumab avec une rémission complète à 06 mois respectivement (85.7%, 28.5%, $p=0.03$). Néanmoins, ce résultat est limité par le faible effectif des patients mis sous biothérapie. Il n'y avait pas d'échec primaire au Tocilizumab et deux patients sont en rémission prolongée sous Tocilizumab. Une patiente sur 04 sous immunoglobulines a bien répondu avec un maintien des cures jusqu'à 12 mois.

Dans notre étude, 23.7% des patients avaient une forme érosive. Le caractère érosif de la maladie de Still de l'adulte est rapporté par différents auteurs (Pouchot 25.7%, Gerfaud-Valentin 7%, Mahfoudhi 27.7%). L'atteinte articulaire est caractérisée surtout par son aspect ankylosant et parfois érosif ^{5,19,39,40}.

Une détermination précoce de la ferritine glycosylée est associée à une réduction du délai diagnostique et une efficacité précoce du traitement ¹⁹. Néanmoins, la FG n'est pas un facteur prédictif d'évolution chronique ou érosive dans notre étude.

Plusieurs facteurs pronostiques ont été identifiés ⁴¹. Dans notre série, une valeur seuil ($\leq 10\%$) de ferritine glycosylée est un facteur prédictif de rechute précoce, de corticodépendance à 03 mois et de complications sévères. Ceci a été suggéré également par Hot dans une étude française sans détermination d'une valeur seuil ⁴².

Messages clés

-La maladie de Still de l'adulte en Algérie touche plus fréquemment la femme jeune avec un tableau classique de fièvre, arthralgies et rash (80%). Néanmoins, le rash est atypique dans près de 45% des cas. Une urticaire fébrile séronégative avec arthralgies devrait faire penser à une maladie de Still, notamment en présence d'une polynucléose neutrophile.

-Le syndrome tumoral peu fréquent dans le Still algérien et maghrébin ($< 20\%$) devrait rendre le diagnostic plus aisé

-Un seuil de ferritine glycosylée au diagnostic ($\leq 25\%$) est plus fréquent qu'un seuil $\leq 20\%$ et ne devrait pas récuser le diagnostic de la maladie de Still de l'adulte

-La maladie de Still en Algérie est sévère par la fréquence des formes chroniques (70%), érosives (23%) et compliquées (13.7%).

-Une ferritine glycosylée $\leq 10\%$ au diagnostic est prédictive de complications viscérales, corticodépendante et rechute précoce.

-Une polyarthrite au diagnostic est prédictive d'une évolution érosive

-Une fièvre rémittente, l'hépatopathie, les douleurs abdominales, une évaluation globale de la maladie par le patient et par le médecin > 5 et une hémoglobine $< 10g/dl$ sont prédictives d'évolution chronique.

Conflits d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt concernant ce travail

NS : non significatif, P : p value

Remerciements

Je remercie tous les médecins qui ont participé à ce travail, ainsi que tous le personnel médical et paramédical du service de médecine interne du CHU BAB EL OUED.

Bibliographie

- Fautrel B. Maladie de Still de l'adulte et forme systémique de l'arthrite juvénile idiopathique ayant évoluée à l'âge adulte. Protocole national de diagnostic et de soins. 2017. www.has-santé.fr.
- Baywater EG. STILL's disease in the adult. Ann rheum dis 1971; 30: 121-33.
- Gerfaud-Valentin M, Sève P, Hot A, Broussolle C, Jamilloux Y. Données actualisées sur la physiopathologie, les phénotypes et les traitements de la maladie de Still. RevMedInterne 2015;36:319-327.
- Mitrovic S, Fautrel B. New Markers for Adult-Onset Still's Disease. Joint Bone Spine 2018;85(3):285-293.
- Pouchot J, Sampaïs JS, Beaudet F, Carette S, Décarry F, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. Medicine 1991; 70: 118-136.
- Fautrel B, Zing E, Golmard JL, LeMoel G, Bissery A, et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. Med (Baltimore) 2002;81: 194-200.
- Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mitsuhashi Y, Kashiwagi H, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. J Rheumatol 1992;19:424-30.
- Cush JJ, Medsger Jr TA, Christy WC, Herbert DC, Cooperstein LA. Adult-onset Still's Disease, Clinical course and outcome. Arthritis Rheum 1987;30:186-94.
- Elkayela F. Profil Clinique, thérapeutique et évolutif de la maladie de Still de l'adulte. Thèse n° 194. Université de Marrakech 2019.
- Mounir R. Aspects cliniques, thérapeutiques et évolutifs de la maladie de Still de l'adulte à propos d'une série de 19 cas. Thèse Université de Rabat 2011.
- BenTaarit C, Turki S, Ben Maiz H. La maladie de Still de l'adulte, étude d'une série de 11 cas. Journal des maladies vasculaires 2002; 27(1): 31-35.
- Ifticene M A, Mechid F, Hanni R, Benaziez R, Ali E H, Beggar M, Brik G H, Dahou Makhlofi C. Maladie de Still de l'adulte: expérience du service de rhumatologie du CHU Bab El Oued. Congrès LAAR. 2015
- Chen P-D, Yu S-L, Chen S, Weng X-H. Retrospective study of 61 patients with adult onset Still's disease admitted with fever of unknown origin in China. ClinRheumatol 2012;31:175-81.
- FehmiTabak, AysanMurtezaoglu, OmurTabak, ResatOzars, Bilgul Mete, ZekayiKutlubay. Clinical Features and Etiology of Adult Patients with Fever and Rash. Ann Dermatol. 2012 ; 24 :4
- Fautrel B. Maladie de STILL de l'adulte. EMC appareilocomoteur. 2006; 12-224 A-10.
- Fautrel B. Adult-onset Still disease. Best Pract Res ClinRheumatol 2008; 22:773-92
- Lebrun D, Mestrallet S, Dehoux M, Golmard J L, Granger B, Georgin-Lavialle S. Validation of the Fautrel classification criteria for adult-onset Still's disease. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2017;47(4):578-585
- Vignes S. Percentage of glycosylated serum ferritin remains low throughout the course of adult onset Still's disease. Ann Rheum Dis 2000;59:347-350.
- Gerfaud-Valentin M, MaucourtBoulch D, Hot A, Iwaz J, Ninet J, Durieu I, Broussolle C, Seve P. Adult onset Still's disease, manifestations, treatment, outcome, prognostic factor in 57 patients. Medicine 2014;93: 91-99.
- Lequerré T, Quartier P, Rosellini D, Alaoui F, De Bandt M, Mejjad O et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. Ann Rheum Dis 2008;67:302-308.
- Kötter I, Wacker A, Koch S, Henes J, Richter C, Engel A. Anakinra in Patients with Treatment-Resistant Adult-Onset Still's Disease: Four Case Reports with Serial Cytokine Measurements and a Review of the Literature. Semin Arthritis Rheum 2007;37:189-197.
- DeWitt EM, Kimura Y, Beukelman T, Nigrovic PA, Onel K, Prahallad S, et al. Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Care Res 2012;64:1001-10.
- Nordström D, Knight A, Luukkainen R, van Vollenhoven R, Rantalaiho V, Kaja-lainen A et al. Beneficial effect of interleukin 1 inhibition with anakinrainadult-onset Still's disease. An open, randomized, multicenter study. J Rheumatol 2012;39:2008-11.
- Ortiz-Sanjua'n F, Blanco R, Riancho-Zarrabeitia L, Castan'eda S, Olive A, Riveros A. Efficacy of Anakinra in Refractory Adult-Onset Still's Disease Multicenter Study of 41 Patients and Literature Review. Medicine. 2015; 94 (39).
- Maria A, Guilpaina P, Rivière S, Cerutti D, Guilhema A, Schiffman A. Utilisation des biothérapies ciblant les cytokines inflammatoires dans la maladie de Still de l'adulte réfractaire. La Revue de médecine interne. 2014;(35S): A31-A85.
- Hong D, Yang Z, Han S, Liang X, Ma K, Zhang X. Interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset Still disease: a meta-analysis of its efficacy and safety. Development and Therapy. 2014;8:2345-2357.
- Colafrancesco S, Priori R, Valesini G, Argolini L, Baldissera E, Bartoloni E. Response to Interleukin-1 Inhibitors in 140 Italian Patients with Adult-Onset Still's Disease: A Multicenter Retrospective Observational Study. Frontier in pharmacology. 2017;(8): 369.
- Zhou S, Qiao J, Yinhu B, Fang W. Biological therapy of traditional therapy-resistant adult-onset Still's disease: an evidence-based review Therapeutics and Clinical Risk Management. 2018;14:167-171.
- Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, Pantano I, Liakouli V, Berardicurti O. Tocilizumab for the treatment of adult-onset Still's disease: results from a case series. ClinRheumatol. 2013;33:49-55.
- Elkayam O, Jiries N, Dranitzki Z, Kivity S, Lidar M, Levy O et al. Tocilizumab in adult-onset Still's disease: the Israeli experience. J Rheumatol 2014; 41:244-7.
- Ortiz-Sanjua'n F, Blanco R, Calvo-Rio V, Narvaez J, Rubio Romero E, Olivé A, et al. Efficacy of tocilizumab in conventional treatment-refractory adult-onset Still's disease: multicenter retrospective open-label study of thirty-four patients. Arthritis Rheumatol 2014; 66:1659-65.
- De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. N Engl J Med 2012;367:2385-95.
- Puèchal X, DeBandt M, Berthelot J-M, Brehan M, Dubost J-J, Fain O, et al. Tocilizumab in refractory adult Still's disease. Arthritis Care Res. 2011; 63:155-9.
- Cavagna L, Caporali R, Epis O, Bobbio-Pallavicini F, Montecucco C. Infliximab in the treatment of adult Still's disease refractory to conventional therapy. ClinExpRheumatol. 2001;19:329-32.
- Kokkino A, Iliopoulos A, Greka P, Efthymiou A, Katsilambros N, Sfikakis PP. Successful treatment of refractory adult-onset Still's disease with infliximab. A prospective, non-comparative series of four patients. ClinRheumatol. 2004;23:45-9.
- Kraetsch HG, Antoni C, Kalden JR, Manger B. Successful treatment of a small cohort of patients with adult onset of Still's disease with infliximab: first experiences. Ann Rheum Dis. 2001; 60(Suppl. 3):55-7.
- Fautrel B, Sibilia J, Mariette X, Combe B, Club rhumatisme et inflammation. Tumour necrosis factor alpha blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases. Ann Rheum Dis. 2005; 64:262-6.
- Néel A, Wahbi A, Tessoulin B, Boileau J, Carpentier D, et al. Diagnostic and management of life-threatening Adult-Onset Still Disease: a French nationwide multicenter study and systematic literature review. Critical Care. 2018; 22: 88.
- Mahfoudhi M, Shimi R, Turki S, Kheder A. Epidemiology and outcome of articular complications in adult onset still's disease. Pan African Medical Journal 2015; 22:77
- Abbaci-Daghor K, Berrah A. Severe destructive arthritis in adult onset Still's disease. Rheumatology Advances in Practice (Oxford) 2019;15:3(1).
- Tan, S., Chen, Z, Qiu, Y. et al. Prognostic factors for adult-onset Still disease: a retrospective analysis of 90 patients in China. Eur J Dermatol 2022;32, 56-63
- Hot A, Toh ML, Coppéré B, Perard L, Girard-Madoux MH, et al. Reactive hemophagocytic syndrome in adult-onset Still disease: clinical features and long-term outcome: a case-control study of 8 patients. Medicine (Baltimore). 2010;89: 37-46.

Rigidité artérielle et HTA

M. Ibrir-Khati, Dj. Si Ahmed, F. Bouali.

Service de Médecine Interne CHU Mustapha

Introduction

La rigidité artérielle est définie par la diminution de l'élasticité artérielle, elle est l'inverse de la compliance (C) ; cette dernière est définie comme l'augmentation du volume artériel en fonction de l'augmentation de la pression ($C = \Delta V / \Delta P$).

Par conséquent la rigidité artérielle est la variation de pression en fonction de la variation du volume ($\Delta P / \Delta V$)

I. Accélérateurs du vieillissement artériel.

Déterminants de la rigidité artérielle :

Au cours du vieillissement, l'aspect morphologique des artères change par le contenu en protéines fibreuses de la matrice extracellulaire qui s'accroît, avec une augmentation du rapport collagène/élastine. La rigidification des artères et la diminution de compliance artérielle des gros troncs artériels qui en résultent jouent ainsi un rôle essentiel dans les modifications structurales et fonctionnelles des vaisseaux qui surviennent au cours du vieillissement.

Si l'âge chronologique est un déterminant majeur de la rigidité artérielle, des déterminants génétiques et environnementaux peuvent également accélérer ou ralentir le vieillissement artériel.

Trois conditions pathologiques ont un rôle prédominant dans le vieillissement artériel : **le diabète, l'hypertension artérielle (HTA) et l'insuffisance rénale**. D'autres facteurs ou conditions (fréquence cardiaque, apport de sel, activité physique, etc.) peuvent également influencer l'apparition plus ou moins précoce des modifications liées au vieillissement.

A. Rôle des facteurs constitutionnels et génétiques.

Les déterminants génétiques peuvent accélérer ou ralentir le vieillissement artériel ^{1,2} à différents niveaux par l'augmentation de la pression artérielle, par une prédisposition à développer des troubles métaboliques et hémodynamiques conduisant à des altérations artérielles, ou par l'augmentation de la vulnérabilité de la paroi aux effets de l'âge et des autres facteurs de risque. Des déterminants génétiques du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA) pourraient être ainsi impliqués dans l'initiation et le développement de la rigidité artérielle.

En effet, ce système joue un rôle majeur dans la régulation du tonus vasculaire, dans la croissance et dans la prolifération des cellules musculaires lisses, ainsi que dans la production de protéines de la matrice extra-cellulaire.

Plusieurs éléments indiquent une influence significative de plusieurs gènes codant pour des protéines du système RAA (enzyme de conversion de l'angiotensine, récepteur AT1, aldostérone) dans le développement de la rigidité aortique ³.

Dans certaines études, une augmentation de la rigidité artérielle a été retrouvée dans

A.1. Le diabète est un déterminant majeur du vieillissement artériel accéléré, et d'une augmentation de la rigidité artérielle ^{4,6}. Le diabète accélère de façon significative, dès les stades précoces, la rigidité de l'aorte et des autres gros troncs artériels ⁷.

Cette accélération s'opère de façon indépendante par rapport aux autres facteurs de risque vasculaire ⁸, ce qui explique la présence d'une élévation quasi constante de la PAS et de la PP chez le diabétique.

La valeur moyenne de la glycémie sanguine est corrélée à la VOP ⁹. La formation des produits finaux de la glycation non-enzymatique (AGEs) chez le diabétique semble contribuer à la fois à la rigidité des tissus cardiovasculaires et à l'élévation du stress oxydant lors du vieillissement. Ainsi, les pontages inter- et intramoléculaires (crosslinks) de l'élastine et du collagène, conséquence directe de la glycation non-enzymatique, sous dépendance d'amine oxydases (lysyl oxydase, SSAO semicarbazide-sensible amine oxydase, cette dernière intervenant essentiellement en contexte inflammatoire) conditionnent également le comportement élastique de la paroi, en particulier au niveau des artères centrales, élastiques ²⁰.

A.2. L'HTA est également considérée comme un accélérateur du vieillissement artériel ^{13,14}.

L'augmentation de la pression artérielle (PA) diminue directement, par mécanisme physique la distensibilité artérielle, en augmentant la pression de distension.

Néanmoins les propriétés élastiques intrinsèques de la paroi artérielle sont peu ou pas modifiées chez les hypertendus jeunes par rapport aux normotendus du même âge. La persistance d'une HTA chronique va progressivement altérer la structure artérielle et aura comme conséquence une augmentation du module élastique et une aggravation de la rigidité artérielle. Ceci est observé essentiellement chez les hypertendus vieillissants. Le phénomène s'explique à la fois par l'augmentation de la pression de distension (comme pour les hypertendus les plus jeunes) et par la modification des propriétés élastiques intrinsèques par altération des propriétés mécaniques de la paroi artérielle. La conséquence est une accentuation de l'augmentation de la PAS ainsi qu'une relative diminution de la PAD. Une analyse de la cohorte de Framingham a montré que l'élévation de la PAS et la diminution de la PAD avec l'âge, notamment de la protodiastole, étaient beaucoup plus marquées chez les sujets présentant préalablement une HTA systolo-diastolique ¹⁵.

Dans une étude longitudinale il a été également démontré que l'évolution de la rigidité artérielle avec l'âge était deux fois plus importante chez les sujets hypertendus que chez les normotendus ¹⁶.

Ces résultats conduisent à la conclusion qu'à long terme l'HTA systolo-diastolique est un accélérateur du vieillissement artériel et de l'aggravation de la rigidité des GTA. [GTA = gros troncs artériels]

A.3. L'insuffisance rénale : Il a été démontré que la mortalité cardiovasculaire chez les patients sous hémodialyse est associée à la structure et au fonctionnement des grosses artères ^{17,18}. Plusieurs travaux ont montré une augmentation de la rigidité artérielle chez les patients urémiques ²⁰⁻²¹.

Une association entre la rigidité artérielle et la réduction de la clearance de la créatinine a été démontrée chez des sujets ayant une insuffisance rénale, même modérée.

L'augmentation de la rigidité aortique est un facteur prédictif indépendant de mortalité chez l'urémique ^{18,22,23}.

Ainsi, la VOP aortique²⁴ et l'Aix¹⁸ se sont avérés être des marqueurs indépendants de la morbidité et de la mortalité chez les patients hémodialysés atteints d'insuffisance rénale en phase terminale, indépendamment des autres facteurs connus pour affecter l'issue de la maladie. Chez ces patients, pour chaque augmentation de l'Aix de 10%, le risque de mortalité cardiovasculaire et de mortalité générale augmente d'environ 50%, et pour chaque augmentation de la PWV de 1 m/s il y a une augmentation de 39% de la mortalité totale corrigée. Plus important encore, ces associations s'avèrent indépendantes des autres facteurs de risques connus, y compris de la pression artérielle brachiale[14]. La rigidité artérielle de l'urémie est partiellement réversible sous traitement antihypertenseur²⁵.

B. Rôle d'autres facteurs hémodynamiques et environnementaux :

B.1. La fréquence cardiaque (FC) : Des études expérimentales et cliniques ont montré qu'une fréquence cardiaque accélérée était un déterminant indépendant de modifications structurales et de rigidité des GTA. La relation positive entre la FC et la rigidité artérielle a été établie tant en transversal qu'en longitudinal. Les études montrent qu'une élévation chronique de la FC contribue à l'altération des artères et à la progression des lésions athérosclérotiques²⁶. Une FC élevée est un des facteurs prédictifs les plus puissants d'accélération de la VOP sur une période de 6 ans, en particulier chez l'hypertendu¹⁶, les sujets hypertendus ayant une FC > 80 bpm présentant une augmentation de la rigidité artérielle 5 fois supérieure à celle des sujets ayant une FC < 60 b/min).

B.2. Le syndrome métabolique : Il existe des relations entre l'existence d'un syndrome métabolique et le développement d'une rigidité accrue de l'aorte et des autres GTA^{27,28}.

En effet la présence du syndrome métabolique induit une augmentation de la rigidité artérielle chez les hypertendus non traités indépendamment de l'âge et de la²⁹. L'augmentation de la rigidité artérielle, présente dans le syndrome métabolique est efficacement évaluée par mesure de la VOP, mais pas de l'AIX³⁰ AIX [Index d'augmentation]. Par le biais de la production d'adipokines, il existe une réaction inflammatoire³¹ qui participe à l'accélération de la fibrose et à la formation d'athérome, avec une augmentation du risque cardio-vasculaire³², ayant en outre un effet indépendant d'augmentation de la rigidité artérielle^{33,34}.

B.3. Les apports sodés et l'influence d'autres minéraux. Les apports de sodium jouent un rôle majeur dans l'accélération du vieillissement artériel. Il a été démontré que l'augmentation de la rigidité artérielle avec l'âge était plus marquée dans les populations ayant une forte consommation en NaCl que dans celles qui avaient l'habitude d'en consommer de faibles quantités et inversement la réduction de la consommation en sel semble avoir comme conséquence une diminution de la rigidité artérielle^{35,36}.

B.4. Le tabagisme : augmente de façon aigue la rigidité artérielle et la vitesse des ondes de réflexion, y compris chez les fumeurs chroniques. Ses effets aigus sur le tonus sympathique et sur la pression artérielle entraînent une augmentation transitoire de la rigidité artérielle³⁷⁻³⁸.

B.5. L'activité physique est un autre facteur environnemental qui semble influencer de façon significative la rigidité des gros troncs artériels⁴⁰. Il a été démontré que la sédentarité était associée à une augmentation significative de la rigidité artérielle avec l'âge.

B.6. Influence de l'âge : La rigidité artérielle augmente de façon continue avec l'âge^{16,41}. Cette augmentation est observée tout âge confondu, mais elle est accélérée aux âges les plus avancés.

B.7. Rigidité et variabilité de la pression artérielle : La rigidité artérielle augmentée participe à l'altération des mécanismes de régulation de la variabilité de la PA. Ainsi, la sensibilité du baroréflexe est inversement corrélée avec l'âge, et étroitement corrélée avec la présence d'une rigidité artérielle⁴², par conséquent, l'augmentation de la rigidité artérielle est associée à une instabilité de la pression artérielle, avec hypotension orthostatique, pathologie particulièrement fréquente chez le diabétique, l'insuffisant rénal et le sujet âgé. Ce phénomène semble être lié en partie à une baisse de sensibilité des barorécepteurs. Ainsi, l'augmentation avec l'âge de la rigidité artérielle semble participer significativement aux troubles de la régulation de la pression artérielle lors des changements de position, tels que observés fréquemment dans une population âgée. La rigidité artérielle est significativement plus élevée chez les sujets âgés ayant une hypotension orthostatique, et significativement corrélée avec l'importance de la chute tensionnelle après lever, ainsi qu'avec l'atténuation de la réponse cardiaque aux modifications orthostatiques de la pression artérielle⁴³. Ces dernières études suggèrent un rôle de premier plan des modifications de la paroi artérielle liées au vieillissement dans la genèse des troubles de régulation posturale de la pression artérielle.

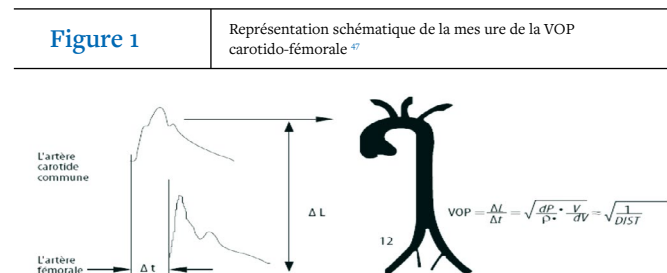
II. Vitesse de l'onde de pouls (VOP)

Dans les dix dernières années, nombre d'études ont concerné la rigidité des grosses artères et le phénomène de réflexion de l'onde de pouls, ces deux éléments ont été identifiés comme les principaux déterminants physiopathologiques de l'hypertension systolique isolée et l'augmentation de la pression pulsée⁴⁴. Une mesure de la rigidité artérielle par les variations de diamètre par rapport à celles de pression est compliquée et ne saurait être adaptée à un usage clinique commun. En revanche, la mesure de la VOP carotido-fémorale permet une évaluation non invasive, simple et suffisamment précise pour être utilisée comme procédure diagnostique ; cette mesure a une valeur prédictive indépendante pour la mortalité de toutes causes, la morbidité cardiovasculaire, les événements coronaires et les AVC chez les patients porteurs d'une HTA essentielle non compliquées. Bien que la relation entre rigidité aortique et événements soit continue, un seuil de 10m/s a été suggéré par les sociétés savantes et adoptée par les recommandations ESH/ESC 2013^{44,45}. Un usage plus large de la VOP et de la mesure de l'index d'augmentation (AIX) pourrait apporter une meilleure précision à l'évaluation de l'état artériel.

A. Méthodes d'analyse de l'onde de pouls et de mesure de la pression centrale :

A.1. La vitesse de l'onde du pouls (VOP) : Elle est un indice global de la rigidité artérielle parfaitement validé et reproductible, adapté au dépistage de masse des patients à haut risque cardiovasculaire. Les ondes de pression (ou bien les ondes de vitesse sanguine) sont enregistrées sur deux segments artériels et la distance qui sépare ces deux segments est mesurée. Ils existent différents types d'approche pour la mesure non-invasive de la VOP, selon l'utilisation de mécano transducteurs transcutanés (système Complior®) ou de tonomètres transcutanés (SphygmoCor®, PulsePen®).

Le tonomètre, appareils Sphygmocor®⁴⁶ est utilisé à la fois pour l'analyse des ondes de réflexion ainsi que pour mesurer la VOP. Pour la VOP, on enregistre successivement l'onde de pression en proximal (carotide commune, sous angulomandibulaire ou sus-claviculaire) et distal (fémorale commune au niveau inguinal, pour la VOP aortique, tibiale postérieure, pédieuse ou radiale, pour la VOP périphérique). Les deux ondes sont synchronisées au tracé ECG. Leur rapport avec l'onde R permet ensuite le calcul du temps nécessaire à l'onde de pouls pour parcourir la distance entre les deux sites

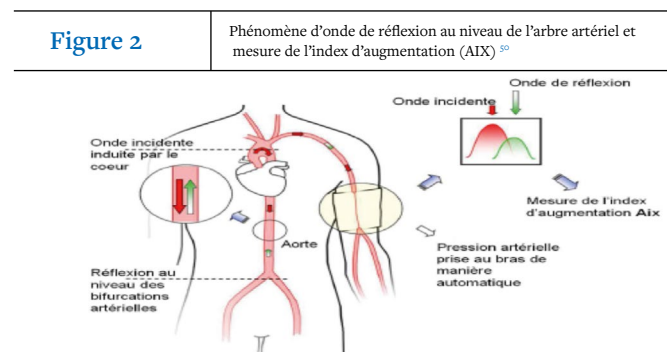


A.2. Mesure de l'index d'augmentation : l'onde de pouls est un phénomène se propageant de proche en proche. Le stockage provisoire du volume de sang provoque une dilatation de l'artère lors de son passage. Ainsi, l'élasticité de la paroi artérielle et les résistances périphériques sont mises à profit pour transformer l'éjection ventriculaire systolique discontinue en un écoulement continu (effet Windkessel)⁴⁸

Dans un système d'écoulement laminaire, le débit Q en ml obéit à la loi de Poiseuille et le calcul des résistances périphériques se déduit de cette loi suivant l'équation $RP = \Delta P / Q$ avec ΔP la pression pulsée. A l'approche d'une bifurcation artérielle, un phénomène de réflexion apparait. Il ya naissance d'une onde réfléchie du fait d'une différence de résistances entre deux segments artériels. Cette onde réfléchie va se superposer à l'onde incidente ce qui provoque alors une augmentation de la pression systolique. Cette augmentation artificielle de la pression systolique implique donc un travail supplémentaire du cœur.

Plus la paroi de l'artère est rigide et plus la vitesse de l'onde de réflexion est grande, ce qui implique une onde de réflexion de plus en plus précoce dans la phase systolique et donc un travail cardiaque encore plus important. Ce phénomène peut être facilement analysé en mesurant l'index d'augmentation noté Aix, comme le rapport de l'amplitude de l'onde de réflexion, déterminée entre le premier épaulement de la courbe de pression et le pic de pression systolique, et l'amplitude de la pression pulsée^{49,50}. Ainsi plus l'index d'augmentation Aix est élevé, plus grande est la rigidité artérielle.

La méthode requiert une détermination très précise du premier épaulement de la première partie de la courbe de pression. Les valeurs d'Aix sont le plus souvent attribuées à une rigidité des petites artères périphériques : le site de mesure le plus couramment utilisée étant l'artère radiale (fiche technique sphygmocor)



A terme, avec le vieillissement (rigidité artérielle), encore aggravée par la présence d'une dyslipidémie et, éventuellement, la survenue d'une altération de la fonction rénale, environ 80% des patients diabétiques finiront par présenter une HTA. Celle-ci est objectivée plus fréquemment chez les patients suivis dans des centres de référence ou le dépistage est fait de façon plus générale.⁵¹

Bibliographie

- Benetos A, Okada J, Lajemi M et al. Telomere length as an indicator of biological aging: the gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity. *Hypertension* 2001; 37: 381-5.
- Peter I et al. Association between arterial stiffness and variations in oestrogen-related genes. *J Hum Hypertens* 2009 Feb 5. [Epub ahead of print].
- Safar ME, Lajemi M, Rudnicki A et al. Angiotensin-converting enzyme D/I gene polymorphism and age-related changes in pulse pressure in subjects with hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:782-6.
- Alecu C, Gueguen R, Salvi P et al. Determinants of arterial stiffness in an apparently healthy population over 60 years. *J Hum Hypertens* 2006;20:749-56.
- Cruickshank K, Riste L, Anderson SG et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationships to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002;106:2085-90.
- Henry RM, Kostense PJ, Spijkerman AM et al. Arterial stiffness increases with deteriorating glucose tolerance status. *Circulation* 2003;107:2089-95.
- Rahman S, Ismail AA, Ismail SB et al. Early manifestation of macrovascularopathy in newly diagnosed never treated type II diabetic patients with no traditional CVD risk factors. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;80:253-8.
- Strain WD, Chaturvedi N, Dockery F et al. Increased arterial stiffness in Europeans and African Caribbeans with type 2 diabetes cannot be accounted for by conventional cardiovascular risk factors. *Am J Hypertens* 2006;19:889-96.
- Gordin D, Rönback M, Forsblom C et al. Acute hyperglycaemia rapidly increases arterial stiffness in young patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2007;50:1808-14.
- Mäki JM, Räsänen J, Tikkanen H et al. Inactivation of the lysyl oxidase gene *Lox* leads to aortic aneurysms, cardiovascular dysfunction, and perinatal death in mice. *Circulation* 2002;106:2503-9.
- Mercier N, Osborne-Pellegrin M, El Hadri K et al. Carotid arterial stiffness, elastic fibre network and vasoreactivity in semicarbazide-sensitive amine-oxidase null mice. *Cardiovasc Res* 2006;72:349-57.
- Mercier N, El Hadri K, Osborne-Pellegrin M et al. Modifications of Arterial Phenotype in Response to Amine Oxidase Inhibition by Semicarbazide. *Hypertension* 2007;50:234-41.
- O'Rourke M. Systolic blood pressure: arterial compliance and early wave reflection, and their modification by antihypertensive therapy. *J Hum Hypertens* 1989;3 Suppl 1:47-52.
- Safar ME and London GM. The arterial system in human hypertension, 1994, in *Textbook of hypertension*, Swales JD, Editor. London: Blackwell Scientific. 85-102.
- Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997;96:308-15.
- Benetos A, Adamopoulos C, Bureau J-M et al. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive and treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation* 2002;105:1202-7.
- Blacher J, Guerin A, Pannier B et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999;99:2434-9.
- London GM, Blacher J, Pannier B et al. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 2001;38:434-8.
- London GM, Marchais SJ, Safar ME et al. Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int* 1990;37:137-42.
- London GM, Guerin AP, Marchais SJ et al. Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996;50:600-8.
- Mourad JJ, Girerd X, Boutouyrie P et al. Increased stiffness of radial artery wall material in end-stage renal disease. *Hypertension* 1997;30:1425-30.
- Safar ME, Blacher J, Pannier B et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002;39:735-8.
- Blacher J, Pannier B, Guerin AP et al. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 1998;32:570-4.
- Blacher J, Safar ME, Pannier B et al. Prognostic significance of arterial stiffness measurements in end-stage renal disease patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11:629.
- Guerin AP, Blacher J, Pannier B et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001;103:987-92.
- Albaladejo P, Asmar R, Safar M, Benetos A. Association between 24-hour ambulatory heart rate and arterial stiffness. *J Hum Hypertens* 2000;14:137-41.
- Safar M, Thomas F, Blacher J et al. Metabolic syndrome and age-related progression of aortic stiffness. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:72-5.
- Snijder MB, Flyvbjerg A, Stehouwer CD et al. Relationship of adiposity with arterial stiffness as mediated by adiponectin in older men and women: the Hoorn Study. *Eur J Endocrinol* 2009;160:387-95.
- de Jongh RT, Ijzerman RG, Serné EH et al. Visceral and truncal subcutaneous adipose tissue are associated with impaired capillary recruitment in healthy individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:5100-6.
- Tsai WC, Lin CC, Chen JY et al. Association of adiponectin with procollagen type I carboxyterminal propeptide in non-diabetic essential hypertension. *Blood Press* 2008;17:233-8.
- Kim JS, Kang TS, Kim JB et al. Significant association of C-reactive protein with arterial stiffness in treated non-diabetic hypertensive patients. *Atherosclerosis* 2007; 192:401-6.
- Vlachopoulos C, Pietri P, Aznaouridis K et al. Relationship of fibrinogen with arterial stiffness and wave reflections. *J Hypertens* 2007; 25:2110-6.
- Avolio AP, Clyde KM, Beard TC et al. Improved arterial distensibility in normotensive subjects on a low salt diet. *Arteriosclerosis* 1986;6:166-9.
- Safar ME, Benetos A. Factors influencing arterial stiffness in systolic hypertension in the elderly: role of sodium and renin-angiotensin system. *Am J Hypertens* 2003; 16:249-58.
- Vlachopoulos C, Alexopoulos N, Panagiotakos D et al. Cigar smoking has an acute detrimental effect on arterial stiffness. *Am J Hypertens* 2004; 17:299 - 303.
- Lemogoum D, Van Bortel L, Leeman M et al. Ethnic differences in arterial stiffness and wave reflections after cigarette smoking. *J Hypertens* 2006; 24:683-9.
- Boreham CA, Ferreira I, Twisk JW et al. Cardiorespiratory fitness, physical activity, and arterial stiffness: the Northern Ireland Young Hearts Project. *Hypertension* 2004;44:721-6.
- Sante D. & al; Prognostic Relevance of Masked Hypertension in Subjects With Prehypertension, AMERICAN JOURNAL OF HYPERTENSION | VOLUME 21 NUMBER 8 | 879-883 | august 2008.
- Mattace-Raso FU, van den Meiracker AH, Bos WJ et al. Arterial stiffness, cardiovascular baroreflex sensitivity and postural blood pressure changes in older adults: the Rotterdam Study. *J Hypertens* 2007;25:1421-6.
- Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Knetsch AM et al. Arterial stiffness as the candidate underlying mechanism for postural blood pressure changes and orthostatic hypotension in older adults: the Rotterdam Study. *J Hypertens* 2006;24:339-44.
- Giuseppe Mancia (Chairperson) (Italy), et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension; *Journal of Hypertension*; Vol 31 (7) July 2013;1281-1357.
- Van Bortel LM, & al; T. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012;30: 445-448.
- Shiburi CP, Staessen JA, Maseko M et al. Reference values for Sphygmocor measurements in South Africans of African ancestry. *Am J Hypertens* 2006;19:40-46.
- K.T. Ong*, C. Collin*, H. Beaussier*, S. Laurent*, P. Boutouyrie*. Arterial stiffness and its predictive value in cardiovascular events, La Lettre du Cardiologue Risque Cardiovasculaire • n° 419 - novembre 2008.
- Bourvain Y and Lévy B. Windkessel and coronary debit. *Arch Mal Cœur Vaiss*;74(6) : 635-639,1981.
- Van Bortel LM, Struijker-Boudier HA, and Safar ME. Pulse pressure, arterial stiffness and drug treatment of hypertension. *Hypertension* 38(1) :914-921,2001.
- Milasseau SC, Guigui FG, Kelly RP, Prasad K, Cockcroft JR, and Ritter JM. Noninvasive assessment of the digital volume pulse. Comparison with the peripheral pressure pulse. *Hypertension*, 36(1):952-956,2000.
- Moore WV, Fredrickson D, Brenner A, et al. — Prevalence of hypertension in patients with type II diabetes in referral versus primary care clinics. *J Diabetes Complic*, 1998, 12, 302-306.

Quelle option prendre devant un patient diabétique avec maladie cardiovasculaire : Inhibiteur des SGLT2 ou analogue du GLP-1?

A. Taleb⁽¹⁾, N. Dammene Debbih⁽²⁾, F. Hamida⁽¹⁾, Y. Djebbar⁽¹⁾, M. Mokhtar⁽¹⁾, A. Bachir Cherif⁽¹⁾;

(1) Service de médecine interne,

(2) service de cardiologie C.H.U BLIDA

Résumé

Les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2), avec l'empagliflozine dans EMPA-REG OUTCOME, et les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1RA), avec le liraglutide dans LEADER, ont prouvé leur capacité à réduire les événements cardiovasculaires majeurs et la mortalité chez des patients diabétiques de type 2 avec maladie cardiovasculaire. En pratique clinique, le choix se pose donc chez le patient avec un diabète de type 2 à haut risque. Il doit se fonder sur une approche personnalisée, tenant compte des propriétés de chaque médicament, en particulier de son profil de tolérance, mais aussi des caractéristiques individuelles du patient. Chez le patient avec insuffisance cardiaque, l'intérêt d'un iSGLT2 paraît évident tandis que chez celui avec insuffisance rénale avancée, la préférence va, actuellement, à un GLP-1RA.

MOTS CLÉS : iSGLT2, GLP-1RA, maladie cardiovasculaire.

Abstract

Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (SGLT2is), with empagliflozin in EMPA-REG OUTCOME, and glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs), with liraglutide in LEADER, have proven their ability to reduce major cardiovascular events and mortality in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. Thus clinicians have to choose between the two options in patients at high risk. The choice should be based upon a personalized approach, which has to take into account the drug properties, especially the tolerance profile, and patient's individual characteristics. In patients with heart failure, the added value of a SGLT2i appears obvious while in those with advanced renal insufficiency, current evidence favours the use of a GLP-1RA.

KEYWORDS: iSGLT2, GLP-1RA, cardiovascular disease.

Introduction

Les options de traitement pour les patients atteints de diabète de type 2 (DT2) et les maladies cardiovasculaires (MCV) se sont récemment développées à un rythme sans précédent. Les résultats des avantages significatifs pour les maladies cardiovasculaires avec de nouveaux agents anti hyperglycémiant (AHGA) tels que le cotransporteur sodium glucose 2 (SGLT2) et les agonistes du glucagon-like peptide-1 (GLP1) ont radicalement changé le récit. Parmi les nouveaux médicaments anti hyperglycémiant, commercialisés au cours des dix dernières années, deux classes ont particulièrement attiré l'attention en raison de leur capacité à améliorer le pronostic cardiovasculaire (CV) et, même parfois, à réduire la mortalité chez des patients avec un diabète de type 2 (DT2) et à haut risque CV : les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) et les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (AR GLP-1).^{1,2}

Le domaine du diabète de type 2 (DT2) a été marqué récemment par la publication de grands essais prospectifs visant à démontrer la sécurité cardiovasculaire (CV) des nouveaux médicaments anti hyperglycémiant commercialisés au cours des 10 dernières années³. Parmi les différentes classes testées, deux ont particulièrement attiré l'attention en raison de leur capacité à réduire l'incidence des accidents CV majeurs, des événements rénaux et de la mortalité CV ou globale chez des patients DT2 avec maladie CV. Il s'agit des inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) et des agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1RA)^{4,6}. La question qui se pose maintenant au clinicien est de savoir quel agent anti hyperglycémiant choisir chez un patient DT2 à haut risque CV, en particulier chez celui qui a déjà présenté un accident coronarien ou cérébrovasculaire, après échec d'une monothérapie par metformine.

Nous allons d'abord vous résumer les principaux résultats des grands essais cliniques prospectifs à visée CV publiés avec les iSGLT2 et avec les GLP-1RA. Ensuite, nous analyserons quelques critères de choix en faveur de l'une ou l'autre alternative, selon une approche personnalisée. Les mécanismes sous-jacents susceptibles d'expliquer la protection CV (et rénale) restent largement débattus, aussi bien avec les iSGLT2 qu'avec les GLP-1RA et ne seront pas développés ici. Cependant, comme ils sont, sans aucun doute, différents pour les deux classes thérapeutiques, une combinaison des deux approches pourrait prendre tout son sens pour optimiser le pronostic chez des patients à très haut risque^{7,9}.

Diabète de type 2 et maladies cardiovasculaires

Le DT2 est un facteur de risque indépendant bien connu pour les maladies microvasculaires, y compris les maladies coronariennes, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques. Remontant à l'étude de Framingham en 1979, le DT2 a été noté comme ayant un risque deux à trois fois plus élevé d'atteinte CV^{10,11}. Le diabète entraîne une hyperglycémie, une augmentation de l'oxydation des acides gras libres et une résistance à l'insuline, qui augmentent tous le stress oxydatif.

Hyperglycémie diminue le monoxyde d'azote endothélial (NO) conduisant à une relaxation endothéliale altérée. De plus, l'hyperglycémie peut augmenter la production d'espèces de radicaux libres d'oxygène qui, à leur tour, provoquent des dommages endothéliaux.

La fonction plaquettaire est également affectée par le DT2 ; les glycoprotéines Ib, IIb et IIIa sont augmentées ce qui augmente le facteur von Willebrand et une interaction plaquette-fibrine. Il existe donc une prédisposition à l'activation et l'agrégation

plaquettaires avec risque de thrombose et rupture de plaque associée ¹².

De plus, l'étude de Framingham a observé que l'impact du DT2 sur l'insuffisance cardiaque (IC) était en fait supérieur à celle des maladies coronariennes ¹⁰. JAMA 1979;241:2035-2038.) De nombreux rapports depuis l'étude de Framingham ont montré la forte association entre le DT2 et l'IC ¹³. Dans une étude portant sur 65 619 patients atteints de DT2 traités avec de l'insuline dans une base de données américaine sur les réclamations, le taux d'incidence d'hospitalisation pour IC au cours de la période d'étude de 6 ans était de 243 pour 10 000 patients ¹⁴. Pour mettre en perspective, le taux d'incidence des hospitalisations pour l'Infarctus du myocarde n'était que de 97 pour 10 000 patients ¹⁴. Donc la corrélation entre le DT2 et l'IC est clairement bien établie ¹⁵.

Pourtant, de grandes sociétés CV, telles que la American Heart Association et European Society of Cardiology, ont élaboré des définitions pour l'entité de « cardiomyopathie diabétique » qui se concentre sur la dysfonction ventriculaire en l'absence de maladie athérosclérose et d'hypertension ¹⁶.

La cardiomyopathie diabétique se manifeste par une hypertrophie et fibrose du ventricule gauche, entraînant une diminution de sa compliance, une altération du remplissage diastolique et éventuellement une dysfonction systolique ¹⁶. Semblable à l'impact du diabète sur le développement de dysfonction endothéliale et athérosclérose coronarienne, la pathogenèse de l'IC chez les patients DT2 implique également l'oxydation des acides gras libres, réactive des espèces d'oxygène et une manipulation altérée du calcium en plus des changements neurohormonaux dans le système rénine-angiotensine-aldostérone et un dysfonctionnement autonome ¹⁶.

ISGLT2

Depuis 2015, 10 essais thérapeutiques majeurs ont été effectués pour évaluer la tolérance cardiovasculaire des inhibiteurs du SGLT2, puis pour évaluer leur potentiel de protection rénale et vis-à-vis du risque d'insuffisance cardiaque (EMPAREG Outcome, CANVAS, DECLARE, DAPA-HF, DAPA-CKD, CREDENCE, VERTIS, EMPEROR-reduced, SCORED, SOLOIST-WHF).

Les résultats d'EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine ¹⁷ et de CANVAS avec la dapagliflozine ¹⁸ ont été rapportés et discutés en 2017 ¹⁹. Les principales caractéristiques de ces deux essais ainsi que les résultats essentiels sont résumés dans le (tableau 1). Outre les effets sur le critère d'évaluation composite CV primaire et ses différentes composantes, EMPA-REG OUTCOME a rapporté une réduction significative des hospitalisations pour insuffisance cardiaque ^{20,21} et des événements rénaux ²² avec l'iSGLT2 comparé au placebo, chez des patients DT2 avec maladie CV. Des données comparables ont été rapportées dans le programme CANVAS, mais sans réduction significative de la mortalité (tableau 1). Les résultats de l'étude DECLARE comparant la dapagliflozine au placebo chez des patients DT2 (dont deux tiers environ en prévention primaire) devraient être bientôt publiés ²³. Les données observationnelles CVD-REAL obtenues à partir des registres nordiques ont montré une réduction significative des événements CV majeurs, de la mortalité toute cause et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les patients DT2

(dont seulement environ 25 % avaient une maladie CV établie) traités par la dapagliflozine en comparaison avec ceux traités par un autre agent antihyperglycémiant ²⁴ ou un inhibiteur de la DPP-4 ²⁵. Cependant, les études observationnelles sont exposées à des biais, de telle sorte qu'il convient d'attendre les résultats de l'essai clinique randomisé DECLARE avant de tirer des conclusions définitives.

GLP-1RA

Les résultats de l'étude LEADER avec le liraglutide ²⁶ ont été comparés à ceux de l'étude EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine dans un article publié dans cette revue en 2016 ²⁷. L'étude LEADER avait été précédée par l'étude ELIXA avec le lixisénatide, dont les résultats n'avaient montré qu'une non-infériorité par rapport au placebo chez des patients DT2 avec un accident coronaire aigu récent ²⁸. Elle a été suivie par deux autres essais, SUSTAIN-6 avec le sémaglutide (un GLP-1RA non encore commercialisé mais qui vient d'avoir un avis positif de l'Agence européenne du médicament) ²⁹ et EXSCCEL avec l'exénatide à libération retardée ³⁰, dont les résultats ont, en partie seulement, reproduits ceux de LEADER. Les principales caractéristiques de ces quatre essais ayant évalué un GLP-1RA ainsi que les résultats essentiels sont résumés dans le (tableau 1). Les résultats de SUSTAIN-6 ont été considérés comme intéressants, même s'ils se différencient de ceux de LEADER par l'absence de réduction de la mortalité ; il s'agissait, cependant, d'un essai de moindre envergure en termes de nombre de patients et de durée de suivi ³¹. Les résultats d'EXSCCEL ont été globalement plus décevants. En effet, le critère d'évaluation CV composite primaire n'a pas atteint la signification ($p = 0,06$) et, en raison d'une analyse hiérarchisée préétablie, les autres différences éventuelles (dont la réduction de la mortalité de toutes causes) n'ont pas pu être testées sur le plan de la signification statistique ³⁰ (tableau 1). Même si une méta-analyse récente des quatre essais CV avec les GLP-1RA n'a pas montré d'hétérogénéité significative entre les résultats obtenus ³, il paraît difficile de pouvoir affirmer, actuellement, qu'il existe un effet classe pour les différents agents appartenant à cette famille d'agents antihyperglycémiants ³².

Critères De Choix Basés Sur Le Profil Du Patient

La deuxième ligne de traitement chez les patients DT2 insuffisamment contrôlés par la metformine fait toujours l'objet de débat. À côté des profils pharmacologiques des différentes classes de médicaments antihyperglycémiants, les experts recommandent de prendre en compte des considérations spécifiques aux patients et une décision partagée est de plus en plus intégrée dans les choix thérapeutiques ^{33,35}. Depuis la démonstration que les iSGLT2 et les GLP-1RA sont capables d'améliorer le pronostic CV (et rénal) des patients DT2 avec maladie CV établie, cette supériorité par rapport aux sulfamides et aux inhibiteurs de la DPP-4 doit être prise en compte dans les choix thérapeutiques (figure 2). Ce nouveau paradigme, sortant de l'approche glucocentrique classique, a été proposé, en janvier 2018, dans les « Standards of medical care in diabetes » de l'American Diabète Association. Un agent ayant prouvé une protection CV est recommandé lorsqu'il s'agit de traiter un patient DT2 avec maladie CV athéromateuse ³⁴. L'empagliflozine, suite à l'étude EMPA-REG OUTCOME, et le liraglutide, suite à l'étude LEADER, ont reçu une recommandation

de niveau A, alors que la canagliflozine a reçu une recommandation de niveau C (niveau moindre en raison de l'hétérogénéité du programme CANVAS combinant deux essais séparés, de l'absence de réduction significative de la mortalité et d'un profil de sécurité davantage sujet à caution). Quant au choix entre les iSGLT2 et les GLP-1RA, il peut se discuter³⁴. Outre des effets positifs sur le contrôle glycémique, les médicaments des deux classes sont capables de diminuer le poids corporel, de faire baisser la pression artérielle et de réduire l'albuminurie, un marqueur d'une atteinte d'organe, en l'occurrence le rein (tableau 2).

Un effet propre aux iSGLT2 est la réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, démontrée dans EMPA-REG OUTCOME et également rapportée dans CANVAS et dans CVDREAL. Un tel effet n'a pas été observé dans LEADER avec le liraglutide, ni dans d'autres essais avec les GLP-1RA⁴⁰. Dès lors, chez les patients DT2 avec insuffisance cardiaque ou à haut risque de développer cette complication, il paraît logique de privilégier un iSGLT2 (figure 2)⁴¹. Cette conclusion est en accord avec les recommandations de la Société européenne de cardiologie de 2016 (classe IIa, niveau B)⁴², confirmées en 2018⁴³.

Tableau 1

Caractéristiques et résultats des essais cardiovasculaires publiés avec les iSGLT2 et les GLP-1RA

Comparaisons au placebo, chez des patients DT2 à haut risque cardio vasculaire.

* Mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel, AVC ischémique non mortel. ** Non considéré comme statistiquement significatif sur la base de la séquence hiérarchisée pré-spécifiée et est antérieur à différentes hypothèses; iSGLT2: inhibiteurs des SGLT2; GLP-1RA: agonistes des récepteurs du GLP-1; CV: cardiovasculaire; MCV: maladie cardiovasculaire; IRC: insuffisance rénale chronique; ER: extended-release; NS: non significatif.

Classe pharmacologique	Inhibiteurs des SGLT2			Agonistes des récepteurs du GLP-1		
Essais cliniques	EMPA-REG OUTCOME ^a	CANVAS ^a	ELIXA ^a	LEADER ^a	SUSTAIN 6 ^a	EXSCAL ^a
Médicament antidiabétique	Empagliflozine	Canagliflozine	Lixisenatide	Liraglutide	Sémaglutide	Exénatide ER
Suivi médian (années)	3,1	2,4	2,1	3,8	2,1	3,2
Patients (n) (actifs vs placebo)	4687 vs 2333	5795 vs 4347	3034 vs 3034	4668 vs 4672	1648 vs 1649	7356 vs 7396
% patients avec une MCV connue	99	65	100 (syndrome coronarien aigu)	72,3	83,0 (MCV ou IRC)	73,1
Critère CV principal composite*	0,86 (0,74-0,99) p=0,04	0,86 (0,75-0,97) p=0,02	1,02 (0,89-1,17) p=0,81	0,87 (0,78-0,97) p=0,01	0,74 (0,58-0,95) p=0,02	0,91 (0,83-1,00) p=0,06
Infarctus du myocarde	0,87 (0,70-1,09) p=0,23	0,85 (0,69-1,05) NS	1,03 (0,87-1,22) p=0,71	0,86 (0,73-1,00) p=0,046	0,74 (0,51-1,08) p=0,12	0,97 (0,85-1,10) NS
AVC ischémique	1,18 (0,89-1,56) p=0,26	0,90 (0,71-1,15) NS	1,12 (0,79-1,58) p=0,54	0,86 (0,71-1,06) p=0,16	0,61 (0,38-0,99) p=0,0	0,85 (0,70-1,03) NS
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	0,65 (0,50-0,85) p=0,002	0,67 (0,52-0,87)**	0,96 (0,75-1,23) p=0,75	0,87 (0,73-1,05) p=0,14	1,11 (0,77-1,61) p=0,57	0,94 (0,78-1,13) NS
Mortalité liée à une MCV	0,62 (0,49-0,77) p<0,001	0,87 (0,72-1,06) NS	0,98 (0,78-1,22) p=0,85	0,78 (0,66-0,93) p=0,007	0,98 (0,65-1,48) p=0,92	0,88 (0,76-1,02) NS
Mortalité de toute cause	0,68 (0,57-0,82) p<0,001	0,87 (0,74-1,01) NS	0,94 (0,78-1,13) p=0,50	0,85 (0,74-0,97) p=0,02	1,05 (0,74-1,50) p=0,79	0,86 (0,77-0,97)**

Les iSGLT2 et les GLP-1RA partagent certaines propriétés de sécurité, en particulier le fait d'être associés à un risque faible d'hypoglycémies. Les deux classes sont assez aisées à utiliser, même si la prise orale d'un comprimé par jour, comme pour l'empagliflozine, est plus facile à faire accepter par le patient qu'une injection sous-cutanée par jour, comme pour le liraglutide. Chaque classe pharmacologique est associée à des effets indésirables spécifiques et grevée de certaines contre-indications, ce qui peut aider le clinicien à choisir le bon médicament pour le bon patient (figure 2) (tableau 2)³⁷.

Arguments en faveur des iSGLT2

Au-delà des effets sur la glycémie ou d'autres facteurs de risque, les iSGLT2 ont apporté la preuve de leur capacité à réduire l'incidence de complications cardio-rénales majeures et de la mortalité, ce qui devrait leur offrir une place de choix chez les patients DT2 à haut risque³⁸. Par ailleurs, il s'agit d'un traitement oral simple pour le patient et moins coûteux que les traitements injectables. La réduction de mortalité, CV et totale, dans EMPA-REG avec l'empagliflozine est impressionnante, et plus importante que celle rapportée dans LEADER avec le liraglutide. Ceci pourrait plaider pour la prescription d'un iSGLT2 plutôt qu'un GLP-1RA. Cependant, cette réduction de mortalité n'était pas significative dans l'étude CANVAS avec la dapagliflozine (tableau 1). Il faut cependant être prudent en comparant les résultats d'essais différents puisque les différences observées pourraient ne pas être dues aux molécules utilisées, mais plutôt à des facteurs confondants dont les caractéristiques des populations étudiées ou des protocoles d'étude, voire même dues simplement à un effet chance. Il est cependant possible que la réduction de la mortalité soit due à un effet propre de l'empagliflozine, en particulier les effets hémodynamiques³⁹.

Actuellement, la prescription des iSGLT2 n'est pas indiquée lorsqu'il existe une insuffisance rénale chronique (IRC). Selon les notices officielles actuelles, le traitement ne peut plus être débuté lorsque le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) est en dessous de 60 ml/min/1,73 m² et doit être interrompu en dessous de 45 ml/min/1,73 m². Il est cependant possible que cette limitation soit, au moins en partie, levée à l'avenir au vu des analyses post-hoc de l'étude EMPA-REG OUTCOME montrant une protection CV même chez les patients avec un DFG inférieur à 60, voire 45, ml/min/1,73 m²⁴⁴. Une autre limitation potentielle pour l'utilisation des iSGLT2 est leur profil de sécurité³⁸. Par exemple, chez les patients, notamment les femmes, avec une histoire d'infections génitales (ou urinaires) récurrentes, ces médicaments doivent probablement être évités. D'autres effets indésirables ont été rapportés dont des hypotensions liées à une certaine déplétion volémique chez des patients fragiles ou des épisodes d'acidocétose, sans hyperglycémie majeure, très rares chez les patients DT2 mais pouvant survenir dans des circonstances particulières favorisant^{37,46,47}. Un risque accru de fractures et d'amputations a été rapporté avec la canagliflozine dans le programme CANVAS¹¹, non retrouvé dans EMPA-REG OUTCOME¹⁷, si bien que l'on ne peut parler actuellement d'un effet de classe à ce sujet⁴⁸.

Arguments en faveur des GLP-1RA

Si les effets de protection CV paraissent moins importants en amplitude dans LEADER que dans EMPA-REG OUTCOME, ils sont moins hétérogènes avec une diminution consistante de la mortalité CV, des infarctus du myocarde et des AVC ischémiques (alors qu'une augmentation inattendue de ces derniers a été rapportée dans EMPA-REG OUTCOME, mais qui contraste avec une diminution significative dans SUSTAIN-6) (tableau 1).

Tableau 2

Principaux effets décrits avec les inhibiteurs des SGLT2 et les agonistes des récepteurs du GLP-1

HbA1c : hémoglobine glyquée ; CV : cardiovasculaire ; DFG : débit de filtration glomérulaire estimé.

Propriétés/effets	Inhibiteurs des SGLT2	Agonistes des récepteurs du GLP-1
Molécules	Canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine, ertugliflozine	Exénatide, liraglutide, lixisénatide, sémaglutide, dulaglutide, albiglutide
Administration	Orale, une fois par jour	Sous-cutanée, une fois par jour à une fois par semaine
Organecible	Rein	Pancréasendocrine
Effets	Glucosurie forcée (réduction de la glucotoxicité) Natriurèse, diurèseosmotique	Amélioration de la sécrétion d'insuline (effetincrétine)
Effet sur le glucagon	Sécrétionaugmentée	Sécrétiondiminuée
Mécanismeprinceps	Insulino-indépendant	Insulino-dépendant(enpartie) Glucose-dépendant(d'où peu ou pas d'hypoglycémie)
Apportcalorique	Augmentation(compensationpartielle)	Réduction(effets centraux et périphériques)
Réductionde l'HbA1c	-0,7à-1%	-1à-1,2%
Risque d'hypoglycémie	Faible(attention si ajout à sulfamide ou insuline)	Faible (attention si ajout à sulfamide ou insuline)
Poids corporel	Diminution	Diminution
Pressionartérielle	Diminution	Diminution
Autres effets	Augmentation de l'hématocrite Réduction des taux d'acide urique Augmentation du bêta-hydroxybutyrate	Réduction de l'hypertriglycéridémiepostprandiale Effets anti-athéromateux (ainvestiguer)
Stéatosehépatique	Diminution	Diminution
Micro-(albuminurie)	Diminution	Diminution
Événementsindésirables	Infections génitales mycotiquesInfections urinaires (rares) Déshydratation / hypotension Acidocétose « euglycémique» Fractures, amputations (canagliflozine)	Nausées, vomissements Pancréatite (suspicion initiale non confirmée)Cancers du pancréas et de lathyroïde : nonconfirmés
Usage chez patients avec insuffisance rénale	Ne pas débiter si DFG <60ml/min/1,73m ² Stopper siDFGe< 45ml/min/1,73m ²	Possibletant que DFG>15ml/min/1,73m ²
Protection cardiovasculaire	Supériorité versusplacebo(EMPA-REGOUTCOME, CANVAS)	Supériorité ver susplacebo (LEADER, SUSTAIN-6)
Prévention de l'insuffisance cardiaque	Réduction des hospitalisations (EMPA-REGOUTCOME,CANVAS)	Pas d'effet favorable démontré Précaution avec le liraglutide si insuffisance cardiaque
Protection rénale	Démontrée dans EMPA-REGOUTCOME et CANVAS	Démontrée dans LEADER

Par ailleurs, si l'effet de protection apparaît plus tardivement qu'avec l'empagliflozine, dans LEADER, les courbes liraglutide versus placebo ont tendance à diverger progressivement avec le temps, ce qui plaide davantage pour un effet antiathéromateux qui pourrait s'avérer particulièrement salubre au long cours.

Arguments en faveur des GLP-1RA

Si les effets de protection CV paraissent moins importants en amplitude dans LEADER que dans EMPA-REG OUTCOME, ils sont moins hétérogènes avec une diminution consistante de la mortalité CV, des infarctus du myocarde et des AVC ischémiques (alors qu'une augmentation inattendue de ces derniers a été rapportée dans EMPA-REG OUTCOME, mais qui contraste avec une diminution significative dans SUSTAIN-6) (tableau 1).

Chez les patients qui présentent une contre-indication à l'utilisation des iSGLT2, comme cela vient d'être discuté, les GLP-1RA peuvent représenter une belle alternative. En effet, leur profil de sécurité apparaît de plus en plus rassurant, notamment en ce qui concerne le risque de pancréatite, de cancer du pancréas ou de cancer de la thyroïde. Les nausées et, moins fréquents, les vomissements, sont le plus souvent transitoires et imposent rarement un arrêt du traitement, surtout pour les GLP-1RA à plus longue durée d'action ^{37,49}. Enfin, les GLP-1RA peuvent être utilisés chez les patients avec une IRC modérée à sévère, une condition qui contre-indique, actuellement, l'usage des iSGLT2. Par contre, la prudence est recommandée en cas d'insuffisance cardiaque, au vu de certaines données récentes avec le liraglutide ⁴⁰.

Etudes en vie réelle

Les résultats des essais cliniques ont été confirmés dans des études ouvertes en vie réelle, mais dont l'ampleur reste limitée : chez des patients DT2 âgés de plus de 65 ans ⁴⁴ et chez des patients japonais ⁴⁵. Outre l'efficacité de la combinaison, sa sécurité d'emploi a également été démontrée, en particulier quant au faible risque d'hypoglycémie associé à cette combinaison thérapeutique. Un essai ouvert avec mesure ambulatoire pendant 24 heures de la pression artérielle a démontré l'efficacité de la combinaison iSGLT2-AR GLP-1 sur ce para- mètre, confirmant ainsi des effets positifs bien au-delà du contrôle glycémique ⁵⁰.

Traitement combiné avec des inhibiteurs du SGLT2 et des agonistes du GLP-1

Les avantages CV observés avec les inhibiteurs du SGLT2 et les agonistes du GLP-1 rendent la perspective d'un traitement combiné avec ces agents particulièrement attrayants chez les patients atteints de DT2.

Jusqu'à présent, cependant, les avantages de la thérapie additive restent largement inconnus en plus des effets indésirables potentiels ⁵¹.

L'étude DURATION-8, portant sur l'exénatide plus dapagliflozine versus exénatide seule versus dapagliflozine seule, et l'étude AWARD-10, évaluant le du laglutide comme traitement d'appoint chez les patients prenant des inhibiteurs du SGLT2, démontre à la fois une amélioration du contrôle glycémique et des facteurs de risque de maladie CV (52,53).

Conclusion

Les iSGLT2 et les AR GLP-1 améliorent le pronostic des patients DT2 à haut risque CV, sans doute par des mécanismes sensiblement différents. Les premiers exercent à la fois des effets métaboliques et hémodynamiques favorables, tandis que les seconds sont plutôt associés à des effets anti-athéromateux. Il existe donc un rationnel pour combiner ces deux classes de médicament pour protéger au mieux les patients DT2 à très haut risque. La combinaison d'un iSGLT2 et d'un AR GLP-1 améliore le contrôle glycémique, favorise la perte pondérale et abaisse la pression artérielle, de façon plus marquée que chaque monothérapie. Il reste cependant à démontrer que cette combinaison thérapeutique, par ailleurs plus onéreuse, est plus efficace que chaque médicament pris isolément en ce qui concerne sa capacité à améliorer le pronostic CV et rénal, attesté par une réduction d'événements cliniques « durs », chez les patients DT2 à haut risque de développer semblables complications.

Bibliographie

- Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, et al. Cardiovascular outcomes trials in type 2 diabetes: where do we go from here? Reflections from a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care* 2018;41:14-31.
- Ahmed HM, Khraishah H, Cho L. Cardioprotective anti-hyperglycaemic medications: a review of clinical trials. *Eur Heart J* 2018;39:2368-75.
- Scheen AJ. Pharmacological management of type 2 diabetes: what's new in 2017? *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017;10:1383-94.
- Thompson PL, Davis TME. Cardiovascular effects of glucose-lowering therapies for type 2 diabetes: new drugs in perspective. *Clin Ther* 2017;39:1012-25.
- Roder ME. Major adverse cardiovascular event reduction with GLP-1 and SGLT2 agents: evidence and clinical potential. *Ther Adv Chronic Dis* 2018;9:33-50.
- Ahmed HM, Khraishah H, Cho L. Cardioprotective anti-hyperglycaemic medications: a review of clinical trials. *Eur Heart J* 2018;39:2368-75.
- Abdul-Ghani M, DeFronzo RA, Del Prato S, et al. Cardiovascular disease and type 2 diabetes: has the dawn of a new era arrived? *Diabetes Care* 2017;40:813-20.
- Busch RS, Kane MP. Combination SGLT2 inhibitor and GLP-1 receptor agonist therapy: a complementary approach to the treatment of type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2017;129:686-97.
- De Fronzo RA. Combination therapy with GLP-1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:1353-62.
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease the Framingham study. *JAMA* 1979;241:2035-2038.
- Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clinical Diabetes* 2008;26:77-82.
- Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, et al. Diabetes and vascular disease pathophysiology, clinical consequences and medical therapy: part 1. *Circulation* 2003;108:1527-1532.
- Connelly KA, Gilbert RE, Liu P. Treatment of diabetes in people with heart failure. *Can J Diabetes* 2018;42:S196-S200.
- Juhaeri J, Gao S, Dai WS. Incidence rates of heart failure, stroke, and acute myocardial infarction among type 2 diabetic patients using insulin glargine and other insulin. *Pharmacoeconomic Drug Saf* 2009;38:497-503.
- McMurray JJ, Gerstein HC, Holman RR, et al. Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:843-851.
- Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circ Res* 2018;122:624-638.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57.
- Scheen AJ, Ernest P, Jandrain B. Protection cardio-rénale par les inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines): d'EMPA-REG OUTCOME à CANVAS. *Rev Med Suisse* 2017;13:1421-6.
- Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2

- diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 2016;37:1526-34.
- Fitchett D, Butler J, van de Borne P, et al. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *Eur Heart J* 2018;39:363-70.
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323-34.
- Raz I, Mosenson O, Bonaca MP, et al. DECLARE-TIMI 58: participants' baseline characteristics. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1102-10.
- Birkeland KI, Jorgensen ME, Carstensen B, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:709-17.
- Persson F, Nyström T, Jorgensen ME, et al. Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes patients (CVD-REAL Nordic) when compared to DPP-4 inhibitor: a multinational observational study. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:344-51.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Franden K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
- Scheen AJ, Wallemacq C, Jandrain B, et al. Protection cardiovasculaire du patient diabétique de type 2: d'EMPA-REG OUTCOME à LEADER. *Rev Med Suisse* 2016;12:1370-5.
- Pfeiffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
- Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228-39.
- Bethel MA, Patel RA, Merrill P, et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:105-13.
- Scheen AJ. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular protection. Class effect or not? *Diabetes Metab* 2018;44:193-6.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015;58:429-42.
- American Diabetes Association. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41:S73-85.
- Darmon P, Baudouin B, Bordier L, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. *Médecine des Maladies métaboliques* 2017;11:577-93.
- Gurgel HE, White KMC, Adam-Marx C. SGLT2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists as second-line therapy in type 2 diabetes: patient selection and perspectives. *Vasc Health Risk Manag* 2016;12:239-49.
- Consoli A, Formoso G, Baldassarre MPA, et al. A comparative safety review between GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for diabetes treatment. *Expert Opin Drug Saf* 2018;17:293-302.
- d'Emden M, Amerena J, Deed G, et al. SGLT2 inhibitors with cardiovascular benefits: Transforming clinical care in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;136:23-31.
- Suissa S. Mortality reduction in EMPA-REG OUTCOME trial: beyond the antidiabetes effect. *Diabetes Care* 2018;41:219-23.
- Scheen AJ. GLP-1 receptor agonists and heart failure in diabetes. *Diabetes Metab* 2017;43(Suppl. 1):2S13-259.
- Butler J, Hamo CE, Filippatos G, et al. The potential role and rationale for treatment of heart failure with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1390-400.
- Ponikwowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.
- Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018;20:853-72.
- Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al. Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic kidney disease. *Circulation* 2018;137:119-29.
- Scheen AJ. SGLT2 inhibitors: benefit/ risk balance. *Curr Diabetes Rep* 2016;16:92.
- Scheen AJ. SGLT2 inhibition: efficacy and safety in type 2 diabetes treatment. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:1879-904.
- Scheen AJ. Cardiovascular effects of new oral glucose-lowering agents: DPP-4 and SGLT-2 inhibitors. *Circ Res* 2018;122:1439-59.
- Scheen AJ. Does lower-limb amputation concern all SGLT-2 inhibitors? *Nature Rev Endocrinol* 2018;14:326-8.
- Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab* 2016;19:524-36.
- Arenal-Lorido JC, Gomez JC, Huelgas RG, et al. Lowering blood pressure with the combination of a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor and a glucagon-like peptide-1 receptor agonist in type 2 diabetic patients: a clinical evidence. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2018;25:417-20.
- Khat DZ, Husain M. Molecular mechanisms underlying cardiovascular benefits of SGLT2i and GLP-1RA. *Curr Diab Rep* 2018;18:45.
- Frias JP, Guja C, Hardy E, et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): a 28 week, multicenter, double-blind, phase 3, randomized controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:1004-1016.
- Ludvik B, Frias JP, Tinahones FJ, et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24 week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:370-38.

L'Angioœdème héréditaire : Une révolution thérapeutique

H. Messaoudi, F. Bouali

Médecine Interne CHU Mustapha. Faculté de Médecine D'Alger. Université Alger1

Résumé

L'angioœdème héréditaire (AOH) est une maladie génétique rare, qui touche 1 personne sur 50 à 100 000, souvent méconnue ou diagnostiquée avec retard en raison d'une présentation clinique variable, et qui se caractérise par la survenue d'épisodes d'œdèmes récurrents situés au niveau du visage, des muqueuses et des extrémités, associées le plus souvent à des douleurs abdominales. La maladie peut survenir à tout âge mais elle débute le plus souvent chez l'enfant ou l'adolescent. La morbidité est liée aux œdèmes des voies aériennes supérieures et aux crises abdominales. L'angioœdème héréditaire a un impact sur le bien-être physique et psychologique des patients ainsi que sur leurs activités scolaires et professionnelles. Il est important de diagnostiquer dès les premiers symptômes cette maladie car il existe, depuis plus de quinze ans, des thérapeutiques efficaces ainsi que de nouvelles molécules innovantes qui ont changé le pronostic de cette affection. Cette mise au point a pour objectifs de détailler ces médicaments et d'aider le clinicien dans la prise en charge de ces patients

Mots clés : Angioœdème héréditaire, Concentré du C1 inhibiteur, Icatibant, Lanadelumab, Education Thérapeutique

Abstract

Hereditary angioedema (HAE) is a rare genetic disease, which affects 1 person in 50 to 100,000, often unrecognized or diagnosed late due to a variable clinical presentation, and which is characterized by the occurrence of episodes of recurrent edema located in the face, mucous membranes and extremities, most often associated with abdominal pain. The disease can occur at any age but most often begins in children or adolescents. Morbidity is linked to edema of the upper airways and abdominal crises. Hereditary angioedema has an impact on the physical and psychological well-being of patients as well as on their school and professional activities. It is important to diagnose this disease as soon as the first symptoms appear because for more than fifteen years there have been effective therapies as well as new innovative molecules that have changed the prognosis. This development aims to detail these drugs and to help the clinician in the management of these patients

Keywords : Hereditary angioedema, C1-inhibitor concentrate, Icatibant; Lanadelumab, therapeutic, Education

Introduction

L'angioœdème héréditaire (AOH), anciennement appelé « œdème angioneurotique » est une maladie autosomique dominante rare causée par un déficit en C1 inhibiteur (C1-INH-HAE), caractérisée par des crises récurrentes d'angioœdème sous-cutané ou sous-muqueux, et sans urticaire associée¹. Il affecte 1/50 000 de la population, sans différence de race ou de sexe. Il touche le plus souvent les extrémités (dont le visage), le tube digestif et la sphère ORL². L'œdème des voies aériennes supérieures engage le pronostic vital par asphyxie.

Lors d'une crise laryngée, si le patient n'a pas été traité de manière spécifique, le décès a été rapporté dans 25 à 30 % des cas. L'œdème du tube digestif conduit à des crises récurrentes de douleurs abdominales graves, L'œdème périphérique des extrémités, bien que n'engageant pas le pronostic vital, peut causer un handicap sévère empêchant les patients de mener à bien leurs activités quotidiennes³. Au cours des 10 dernières années, plusieurs nouveaux médicaments pour le traitement de l'AOH ont été introduits sur le marché pour mieux prévenir et traiter les crises. Tous les nouveaux traitements se sont avérés efficaces dans des études en double aveugle, contrôlées par placebo et prospectives et sont approuvés pour leur utilisation dans le monde entier. En Algérie cependant, l'accès au traitement n'est ni uniforme ni universel. Cet article a pour but d'aider les cliniciens dans la prise en charge des patients ayant un AOH récurrent.

Mécanismes physiopathologiques de l'AOH et l'action des médicaments

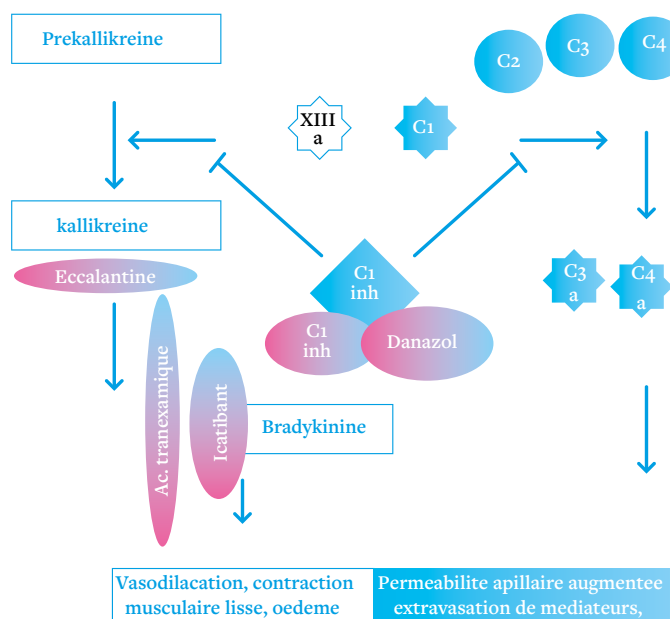
L'angioœdème héréditaire est la conséquence d'une libération brutale et excessive localisée d'un polypeptide vasodilatateur appelée bradykinine qui augmente la perméabilité vasculaire, suite à l'activation de la voie kallikréine-kinine par le facteur XII de la coagulation ou facteur de Hageman⁴. Ce dernier joue un rôle critique au niveau de la phase contact de la coagulation (Figure 1). Les angioœdèmes liés à un excès de génération de bradykinine sont héréditaires, acquis ou d'origine médicamenteuse⁵. Les différentes thérapeutiques utilisées dans l'AOH visent à restaurer le contrôle de la production de bradykinine (BK), augmenter l'efficacité de sa dégradation ou encore bloquer les effets de BK sur ses récepteurs (figure 1). Les C1-INH (Ruconest®, Bérinert®, Cinryze®) permettent d'augmenter le taux circulant de C1-INH et rétablir la régulation de la génération de BK. Les androgènes atténués tels que le danazol (Danatrol®) augmentent la synthèse hépatique de C1-INH et accélèrent la dégradation de la BK par augmentation du taux d'aminopeptidase P (APP). Les anti-fibrinolytiques tels que l'acide tranexamique (Exacyl®, Spotof®) inhibent l'activation de la plasmine, limitant ainsi la boucle amplificatrice d'activation du FXIIa et la consommation de C1-INH par la plasmine⁶. L'icatibant (Firazyr®) est un antagoniste des récepteurs B2 de la BK. Le lanadelumab (Takhzyro®) inhibe l'activité de la kallikréine. Le traitement a deux objectifs : traiter les crises et limiter leur survenue à court et long terme.

Est-il nécessaire de traiter un angioœdème héréditaire ?

Sans traitement, les personnes atteintes d'AOH souffrent, en moyenne, d'une crise tous les 7 à 14 jours, avec une fourchette allant d'une fois par an à une fois tous les trois jours. Les variations de gravité de l'AOH sont considérables, même parmi les membres d'une même famille. Une crise normale pouvant durer plusieurs jours, les patients atteints d'AOH peuvent être gênés par leurs symptômes pendant plus de trois mois par an⁷.

Figure 1

physiopathologie de l'AOH et implications thérapeutiques ⁶



Le handicap induit par ces crises entraîne des arrêts de travail et l'impossibilité d'aller à l'école pour les enfants. Le patient est souvent angoissé par le risque d'œdèmes des voies aériennes supérieures potentiellement fatal. Ces crises sont imprévisibles et peuvent survenir à n'importe quel moment de leur vie. La qualité de vie des patients est ainsi souvent altérée avec des signes de dépression chez 42 % des patients. Plus d'un patient sur deux arrive à identifier des événements déclenchant ses crises : traumatisme, infections ORL, ou stress. Pour un même patient, la fréquence des crises peut varier au cours de sa vie avec des périodes très intenses et d'autres asymptomatiques ⁸. L'angio-œdème à bradykinine ne répond pas aux corticoïdes, ni aux antihistaminiques. En l'absence de traitements spécifiques en Algérie, nos patients reçoivent du plasma frais congelé (PFC) en cas de crises laryngées avec cet espoir de voir ces molécules innovantes disponibles prochainement en Algérie. Le traitement de l'AOH a deux objectifs :

- Arrêter une crise au moment de sa survenue
- Empêcher les crises par des traitements prophylactiques à court ou long terme

La grande variabilité de l'expression de la maladie d'un patient à l'autre et au cours du temps implique une prise en charge personnalisée. Le patient doit apprendre à gérer sa pathologie. Des actions d'éducation thérapeutique sont indispensables. Elles sont actuellement en cours de développement

Traitement des crises

Les conférences de consensus ou avis d'experts recommandent de traiter toutes les crises graves d'angioœdèmes le plus rapidement possible ⁹, même en l'absence d'atteinte des voies aériennes supérieures, en raison du caractère imprévisible de l'évolution et afin de réduire la durée de la crise. Une crise est dite grave si elle engage le pronostic vital ou est responsable d'un inconfort majeur. Plusieurs traitements spécifiques sont maintenant disponibles sur le marché mais pas en Algérie : concentré de C1Inh (deux produits dérivés du plasma et un recombinant), l'icatibant, antagoniste du

récepteur B2 de la bradykinine et l'écaltantide, inhibiteur de la kallikréine plasmatique.

Concentrés de C1-inhibiteurs

- Le concentré de C1Inh pasteurisé (pdC1Inh; Berinert®), a obtenu en 2009 l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France pour le traitement des crises d'AOH. Il est disponible sous forme de flacons de 500 U. il s'administre par voie intraveineuse lente (5 minutes) à la posologie de 20 U/kg. L'efficacité apparaît en 30 minutes et la demi-vie varie, en fonction de la consommation du C1 inhibiteur, peut aller jusqu'à 40 heures. La tolérance est bonne et aucune transmission virale n'a été décrite avec un recul d'utilisation de plus de 25 ans. Il peut être administré chez l'enfant et la femme enceinte. La durée de conservation est de 30 mois, à température ambiante et à l'abri de la lumière. Il a reçu l'AMM pour l'auto administration chez les patients ^{10,11}.
- Le CinryzeR, second produit dérivé du plasma, pasteurisé et nanofiltré (nfC1Inh), approuvé en juin 2011 par l'agence européenne du médicament (AEM). Il a l'AMM pour le traitement des crises et pour l'auto-administration. La posologie recommandée est de 1000 U en intraveineux lent quel que soit le poids du patient. Le seul effet secondaire rapporté a été un érythème non spécifique spontanément résolutif ¹².
- Le C1Inh recombinant (rhC1Inh ; Ruconest®) est produit dans du lait de lapins transgéniques. Il a obtenu l'AMM en 2010 pour le traitement des crises d'AOH chez les adultes. La dose recommandée est de 50 U/kg chez les patients pesant jusqu'à 84 kilos et de 4200 U (deux flacons) chez les patients pesant 84 kilos ou plus. Il est bien toléré et les événements indésirables liés au traitement sont les maux de tête et des vertiges ¹³. Ce traitement doit être évité chez les patients allergiques aux poils de lapin. Aussi, il est demandé avant toute première administration du produit de doser les IgE anti-poils de lapins

Icatibant

L'icatibant (Firazyr®) est un antagoniste extrêmement puissant des récepteurs B2 de la bradykinine. Il a eu son AMM en France en 2009 ¹⁴ et aussi l'autorisation pour l'auto-administration. Il a été acceptée par l'agence américaine du médicament (FDA) en août 2011. Son administration se fait par voie sous cutanée sous forme de seringues pré-remplies (30mg/ml). La concentration maximale est obtenue en une demi-heure, et les effets cliniques sont observables avant la première heure. Son efficacité a été démontrée par 3 études randomisées, en double insu (FAST-1, FAST-2 et FAST-3). L'essai FAST-2 (réalisé en Europe) montre une différence significative comparé à l'acide tranexamique (deux heures contre 12 heures ($p < 0,001$)). L'essai FAST-3 montre également une différence significative entre l'icatibant et le placebo ($p < 0,001$) confirmant les résultats de FAST-2. Les événements indésirables fréquents comprennent des réactions au site d'injection spontanément (ecchymoses, érythème, douleur). Il n'existe actuellement pas de données quant à l'efficacité de l'icatibant et sa tolérance chez les patients de moins de 18 ans et pendant la grossesse, d'où sa restriction d'utilisation dans ces situations ¹⁵.

Inhibiteur de la kallikréine

L'écaltantide (Kalbitor®, DX 88) est un inhibiteur spécifique de la kallikréine plasmatique, il a été approuvé aux États-Unis en 2009 pour le traitement des crises aiguës d'AOH, mais il n'a pas l'AMM en Europe. Deux études de phase 3 en double insu, contre placebo, ont montré que l'écaltantide 30 mg était efficace et bien toléré si on l'administrait dans un délai de huit heures après l'apparition d'une crise modérée à grave ¹⁶.

L'écallantide est administrée sous forme de trois injections sous-cutanées. Des réactions d'hypersensibilité, notamment d'anaphylaxie, peuvent survenir. L'amélioration est significative à la 4^{ème} heure du score d'évaluation du traitement. À l'heure actuelle, il est recommandé que tout patient ait à domicile de quoi traiter une crise grave (icatibant ou concentré de C1Inh). Un plan d'éducation thérapeutique a été développé pour la formation de tous les patients ou leur entourage familial à l'auto administration depuis déjà quelques années.

Plasma frais congelé (PFC)

L'utilisation du plasma frais congelé (PFC) est controversée, du fait de l'aggravation selon certains experts des crises d'angioedèmes, néanmoins il peut être utilisé pour traiter les crises d'AOH lors qu'aucun autre traitement dont l'efficacité a été prouvée n'est disponible. Le PFC est généralement efficace dans le traitement des crises aiguës d'edèmes laryngés, cependant, il manque parfois d'efficacité ou peut provoquer une aggravation soudaine de symptômes. Il comporte également un risque de transmission virale ou de réactions allergiques cutanées, qui d'ailleurs a été utilisé chez les patients algériens dans notre série sans aucuns incidents^{17,18}.

Prophylaxie à court terme

Toute intervention chirurgicale, césarienne et tout soin dentaire sont à risque de déclencher une crise grave. Une prophylaxie à court terme doit être proposée. Le concentré de C1Inh est considéré comme le traitement de première intention pour la prophylaxie en cas d'intervention urgente. Le nfC1Inh est le seul produit C1Inh ayant l'indication en Europe¹⁹. La dose recommandée denfC1Inh est de 1000 U au cours des 24 heures précédant une intervention, dentaire ou chirurgicale. Le pdC1Inh est utilisé en France depuis plusieurs années dans cette indication. Une étude récente a montré que l'administration préventive de 1000 U permettait une diminution de presque 50 % des AOH après une extraction dentaire. Les recommandons des experts est l'administration d'une dose de 20 U/kg de pdC1Inh dans l'heure précédant l'intervention²⁰. En cas d'intervention programmée, il est recommandé de prescrire le danazol (600 mg/j) durant les cinq jours précédant le geste et les deux jours suivants. En plus de ce médicament, il est fortement recommandé aux patients d'avoir avec eux un traitement spécifique de crise grave (concentré de C1Inh ou icatibant).

Prophylaxie à long terme

Les indications retenues pour envisager une prophylaxie au long cours, selon Les recommandations françaises de bordeaux (2014) [21], comme celles de Craig et al (USA) sont la survenue de plus d'une crise grave par mois, au moins un antécédent d'edème de la glotte, plus d'une crise abdominale, présence d'un retentissement sur la qualité de vie avec impact sur la vie scolaire ou professionnelle. L'objectif du traitement est un maximum de deux crises non sévères par an. La prophylaxie à long terme peut réduire la fréquence et la gravité des crises d'AOH chez de nombreux patients. Les traitements possibles en prophylaxie secondaires sont les suivants : Les androgènes atténués : ils seront prescrits à la posologie la plus faible efficace, pour le danazol (danatrol cp 200mg), la dose maximale recommandé est 200 mg/j il est plus efficace que l'acide tranexamique. Il est proposé en première intention en absence de contre-indication, Malheureusement, ils ont des effets indésirables tout particulièrement chez les femmes : prise de poids, acné, hyperpilosité, diminution de la libido, raucité de la voix, règles irrégulières, signes de virilisation, HTA, dyslipidémie, risque d'adénomes hépatiques²². Ces effets indésirables peuvent être diminués si la dose journalière n'excède pas 200 mg/j.

Une surveillance hépatique et lipidique et recommandée tous les six mois. Les androgènes ne doivent pas être prescrits aux enfants, ni à la femme enceinte ni en cas de cancer ou de risque cardiovasculaire important. En cas de pathologie sévère non contrôlée par les traitements précédant (ou en cas de contre-indication), un traitement de fond par concentré de C1Inh peut être proposé. En Europe, le nfC1Inh a obtenu l'AMM dans cette indication. Le pdC1Inh est utilisé depuis de nombreuses années dans cette indication à raison de 1000 à 1500 U deux fois par semaine. La prophylaxie au long cours par concentré de C1Inh est indéniablement associée à une amélioration de la qualité de vie des patients²³. Deux éléments freinent cependant la mise à disposition plus large de ce traitement : les problèmes d'abord veineux et le coût des médicaments. Il faut évaluer régulièrement les patients afin d'identifier ceux ayant besoin d'une prophylaxie au long cours.

L'acide tranexamique (exacyl, spotof cp 500 mg) est proposé en deuxième intention et surtout dans l'angioedème héréditaire à C1 inhibiteur normal (anciennement appelé type3). La posologie recommandée et de 1 g deux à trois fois par jour, avec des rares effets secondaires. Une surveillance annuelle du bilan hépatique et des enzymes musculaires est recommandée. Mais seulement 30 % des patients sont répondeurs. Il à l'avantage d'être autorisé pendant la grossesse et de façon prudente en post partum, surtout après une césarienne nécessitant un alitement prolongé du fait de ses risques thromboemboliques²⁴⁻²⁵.

Lanadelumab (Takhzyro) est un anticorps monoclonal qui inhibe l'activité de la kallikréine plasmatique, recommandé dans la prévention des crises d'AOH chez les adolescents et adultes, en fonction des résultats de l'étude HELP de phase III. La dose recommandée de Takhzyro est de 300 mg toutes les deux semaines. Un espacement des doses de 300 mg toutes les 4 semaines peut être envisagé si l'état du patient est stabilisé pendant plus de 6 mois²⁶. Les effets secondaires indésirables les plus courants de Takhzyro consistaient en des douleurs, rougeurs et ecchymoses au point d'injection Il a été approuvé aux États-Unis le 23 août 2018 pour le traitement préventif des crises d'angioedème héréditaire (AOH) chez les patients âgés de 12 ans et plus.

Berotrastat BCX 7353 (Orladeyo®) : médicament en cours de développement - résultats phase 3 publiés, disponible en ATU de cohorte depuis mars 2021²⁷. Le berotrastat (BCX 7353) est un inhibiteur de la kallikréine oral sous forme de gélules à prendre une fois par jour actuellement en cours de développement dans la prévention des crises pour les patients âgés de plus de 12 ans atteints d'angioedème héréditaire. Son positionnement dans la stratégie thérapeutique sera défini dans les prochains mois.

Dans les rares cas où la crise laryngée ne cède pas sous traitement surtout en absence de molécules spécifiques l'intubation, voir la trachéotomie devient une alternative inévitable

Particularités du traitement chez la femme

Chez la femme en âge de procréer :

- Microprogestatifs
- Macroprogestatif : acétate de chlormadinone 10 mg (Lutéran®) ou normogestrol acétate 5 mg (Lutenyl®) avant 35 ans sous réserve des recommandations de l'ANSM de décembre 2020.
- Acide tranexamique : 3 g par jour maximum per os dont l'efficacité est souvent limitée²⁸
- Danatrol à discuter au cas par cas en tenant compte du profil d'effets indésirables. la dose minimale efficace à cibler sans dépasser 200 mg 2 fois par semaine
- Lanadelumab : 1 injection 300 mg tous les 14 jours en sous-cutané
- Concentré de C1-INH IV : 20 UI/kg 2 fois par semaine ou C1-INH recombinant : 50 UI/ kg 2 fois par semaine

Chez la femme enceinte

- Acide tranexamique : 3 g par jour maximum per os; à limiter dans la durée et à éviter dans les 6 premières semaines du post partum compte tenu du risque de thrombose²⁹
- Concentré de C1-INH IV : 20 UI/kg 2 fois par semaine

Chez la femme ménopausée

- Acide tranexamique : 3 g par jour maximum per os dont l'efficacité est souvent limitée
- Lanadelumab : 1 injection 300 mg tous les 14 jours en sous-cutané.
- Danatrol à discuter au cas par cas en tenant compte du profil d'effets indésirables, à dose minimale efficace à cibler sans dépasser 200 mg 2 fois par semaine
- Concentré de C1-INH IV : 20 UI/kg 2 fois par semaine ou C1-INH recombinant : 50
- UI/kg 2 fois par semaine.

Le centre de référence des angioedèmes (CREAK) : une voie à suivre !

Une enquête menée en juin 2010 par les associations de patients représentant plus de 11 600 patients atteints d'AOH dans 12 pays (11 pays européens) révélait que l'AOH est souvent mal identifié, sous diagnostiqué et mal traité. Il existe d'énormes variations dans l'accès aux traitements d'un pays à l'autre. Depuis 2004, la France bénéficie des plans « maladies rares » qui ont permis une amélioration importante de la prise en charge des patients³⁰. Le Centre national de référence (CREAK) sur l'AOH a été créé en 2006. Ce centre est coordonné par le CHU de Grenoble. Il est multi-sites à travers toute la France, ce qui permet une prise en charge spécifique des patients près de leur domicile³¹. Le centre développe des actions d'informations auprès des praticiens afin de les sensibiliser au diagnostic. Le CREAK développe aussi un plan d'éducation thérapeutique afin de former les patients à l'auto-administrations à domicile à la demande ou en systématique quand cela est nécessaire. Cette prise en charge a permis de réduire la fréquence et la gravité et la durée des crises, améliorer la qualité de vie des patients³². En Algérie, une équipe d'expert est en train d'œuvrer pour la création d'un réseau similaire, qui a d'abord pour mission non seulement former et informer sur cette maladie rare, mais surtout diagnostiquer précocement et traiter rapidement l'urgence vitale en espérant l'acquisition de ces molécules spécifiques bientôt dans notre pays. et dans ce cadre un registre de cette maladie rare est en cours de réalisation pour répertorier tout les cas diagnostiques en Algérie.

Éducation thérapeutique

Une consultation d'éducation thérapeutique est indispensable pour que le patient apprenne à connaître sa pathologie et se familiarise avec les traitements d'urgence³³.

- Connaître sa maladie
- Distinguer les crises modérées des crises sévères
- Connaître le traitement de crise sévère et l'avoir à proximité.
- Savoir identifier les facteurs déclenchants et les situations à risque.
- Connaître la nécessité de mesures de prophylaxie avant tout soin dentaire ou geste chirurgical.
- Connaître les médicaments contre-indiqués : inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), antagoniste de l'angiotensine II (sartans), les pilules oestroprogestatives en général sont à éviter et il faut leur préférer les pilules macroprogestatives.
- Disposer d'une carte de soins et d'urgence
- Suivi médical régulier

Conclusion

Le parcours des patients ayant un AOH est encore complexe aujourd'hui du fait que le diagnostic de l'AOH est difficile car il s'agit d'une maladie rare, que la majorité des médecins ne verront jamais au cours de leur carrière. La présentation clinique peut être trompeuse. Les crises abdominales peuvent être confondues avec des tableaux abdominaux chirurgicaux. Les patients sont parfois mal compris par leur médecin et leurs symptômes considérés comme « psychosomatiques ». La diffusion d'informations sur la maladie auprès des médecins, mais aussi du grand public aide à une meilleure connaissance de la pathologie. Les patients doivent être orientés rapidement vers le centre de référence afin qu'ils soient correctement diagnostiqués et traités. La prise en charge des patients implique donc une organisation du système de soins qui reste un véritable challenge en Algérie.

12. Bibliographie

1. M. Cicardi, L. Zingale
How do we treat patients with hereditary angioedema?
Transfusion and Apheresis Science 29 (2003) 221-227
2. Floccard B, Javaud N, Crozon J, Rimmele T, Y
Emergency management of bradykinin-mediated
angioedema.
Presse médicale. 2015; 44:70-7
3. Alvin E Davis III
New treatments addressing the pathophysiology of
hereditary angioedema
Clinical and Molecular Allergy 2008, 6:2; Page 1 of 7
4. Walford HH, Zuraw BL.
Current update on cellular and molecular mechanisms of
hereditary angioedema.
Ann Allergy Asthma Immunol 2014; 112(5):413-418.
5. Bygum A, Vestergaard H.
Acquired angioedema—occurrence, clinical features and
associated disorders in a Danish nationwide patient cohort.
Int Arch Allergy Immunol 2013; 162(2):149-155.
6. Caccia et al
Pathophysiology of Hereditary Angioedema
Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology Volume
27, Number 4, 2014
7. Floccard B, Crozon J, Rimmele T, Vulliez A, Coppere B,
Chamouard V, et al.
Management of bradykinin-mediated angioedema.
Annales françaises d'anesthésie et de réanimation.
2011;30:578-88
8. Cicardi M, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH,
Longhurst H, et al.
Evidence-based recommendations for the therapeutic
management of angioedema owing to hereditary C1
inhibitor deficiency: consensus report of an International
Working Group.
Allergy. 2012; 67:147-57.
9. David M. Lang and al
International consensus on hereditary and acquired
angioedema
Ann Allergy Asthma Immunol 109 (2012) 395-402
10. Floccard B. Prise en charge en urgence des
angioedèmes bradykiniques Presse Med. 2015; 44: 70
11. Bork et al Treatments of skin swellings with
C1-inhibitor concentrate in patients with hereditary
angio-oedema Allergy 2008; 63: 751-757
12. Kardum et al. Successful treatment with Cinryze®
replacement therapy of a pregnant patient with hereditary
angioedema: a case report J Med Case Reports (2021) 15:20
13. Anna Valierova and al
Recombinant human C1 esterase inhibitor for hereditary
angioedema attacks: A European registry World Allergy
Organ J. 2021 Apr 22; 14(4):100535.
14. T. Caballero and al The Icatibant Outcome Survey:
experience of hereditary angioedema management from
six European countries JEADV 2017, 31, 1214-1222
15. Gras J. Icatibant for hereditary angioedema. Drugs
Today (Barc). 2009 Dec;45(12):855-64
16. Anthony Williams, Lynn G. Baird DX-88 and HAE:
a developmental perspective Transfusion and Apheresis
Science 29 (2003) 255-258
17. Jaffe et al Hereditary angioedema: The use of fresh
frozen plasma for prophylaxis in patients Undergoing oral
surgery J. Allergy Clin. Immunol. June 1975, Vol. 55, No. 6,
pp. 986-893
18. Murat Pekdemir , Murat Ersele
Effective treatment of hereditary angioedema with fresh
frozen plasma in an emergency department The Journal of
Emergency Medicine, Vol. 33, No. 2, pp. 137-139, 200
19. Konrad Bork and al Efficacy of different medical
therapies for the treatment of acute laryngeal attacks of
hereditary angioedema due to C1-esterase inhibitor
deficiency The Journal of Emergency Medicine, Vol. 50, No.
4, pp. 567-580, 2016
20. Libert et al. Prise en charge anesthésique d'un
accouchement chez une patiente atteinte d'un déficit en
inhibiteur de C1 esterase
Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 28
(2009) 375-380
21. Bouillet L, Lehmann A, Gompel A, Boccon-Gibod I,
Launay D, Fain O, et al. Hereditary angioedema
treatments: Recommendations from the French national
center for angioedema (Bordeaux consensus 2014)
Presse médicale. 2015; 44:526-32
22. R.S. Birjmohun et al Effects of Short-Term and
Long-Term Danazol Treatment on Lipoproteins,
Coagulation, and Progression of Atherosclerosis: Two
Clinical Trials in Healthy Volunteers and Patients with
Hereditary Angioedema Clinical Therapeutics/Volume 30,
Number 12, 2008
23. Jean De Serres, Albrecht Groner , Jürgen Lindner
Safety and efficacy of pasteurized C1 inhibitor concentrate
(Bernier P) in hereditary angioedema:
A review Transfusion and Apheresis Science 29 (2003)
247-254
24. L. Bouillet, D. Ponard, C. Drouet, C. Massot
Intérêt diagnostique et thérapeutique de l'acide tranexamique
dans les angio-œdèmes non-histaminiques
La revue de médecine interne 25 (2004) 924-926
25. Niranthari Chinniah and Constance H. Katelaris
Hereditary angioedema and pregnancy Australian and New
Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology 2009; 49:
2-5
26. Marc A Riedl , Marcus Maurer and al Lanadelumab
demonstrates rapid and sustained prevention of hereditary
angioedema attacks Allergy. 2020 Nov; 75(11):2879-2887
27. Michael E Manning , Jay M Kashkin
Berotralstat (BCX7353) is a novel oral prophylactic
treatment for hereditary angioedema:
Review of phase II and III studies
Allergy Asthma Proc. 2021 Jul 14; 42(4):274-282.
28. A. Gompel Contrôle génique par l'oestradiol,
application à l'angioedème Implications en contraception
et traitement de ménopause Revue française d'allergologie
et d'immunologie clinique 48 (2008) 447-451
29. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, Bowen T, Gompel A,
Fagerberg C, et al. International consensus and practical
guidelines on the gynecologic and obstetric management of
female patients with hereditary angioedema caused by C1
inhibitor deficiency. The Journal of allergy and clinical
immunology. 2012; 129:308-20.
30. I. Boccon-Gibod, L. Bouillet Les angioedèmes
bradykiniques : stratégie thérapeutique en 2013 Revue
française d'allergologie 53 (2013) 195-200
31. Laurence Bouillet and al
Traitements des angioedèmes héréditaires : recommanda-
tions du centre de référence
national des angioedèmes (consensus2014 de Bordeaux)
Presse Med. 2015; 44: 526-532
32. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA,
Bork K, et al.
Classification, diagnosis, and approach to treatment for
angioedema: consensus report from the
Hereditary Angioedema
International Working Group. Allergy. 2014; 69:602-16.
33. Boccon-Gibod I
Hereditary angioedema: treatment and educational
therapeutic program.
Presse médicale. 2015; 44:78-88.

Chirurgie bariatrique, pour qui ?

F. Hamrour, A. Tebaibia

EPH Birtraria

Résumé

L'obésité est un enjeu majeur de santé publique. Sa prévalence ne cesse d'augmenter ces dernières années. La chirurgie bariatrique a été conçue dans les années cinquante pour lutter contre ce fléau mondial. Il s'agit d'une approche séduisante avec un rapport bénéfice/risque démontré. Ces indications doivent être posées par une équipe pluridisciplinaire après échec d'un traitement médical bien conduit. Elle ne peut être pratiquée chez toute personne en surpoids, ses contre-indications sont bien définies.

Il existe plusieurs techniques chirurgicales dont les plus utilisées sont le bypass gastrique proximal en Y sur anse de Roux et la gastrectomie longitudinale. Le choix de la technique revient à l'équipe pluridisciplinaire et le patient. Pour un résultat meilleur, le suivi des patients doit être continu et à long terme.

Summary

Obesity is a major public health issue. Its prevalence has not stopped increasing in recent years. Bariatric surgery was conceived in the 1950s to combat this global scourge. This is an attractive approach with a proven benefit/risk ratio. Its indications must be established by a multidisciplinary team after failure of a well conducted medical treatment. It cannot be performed on any overweight person, its contraindications are well defined.

There are several surgical techniques, the most commonly used of which are the proximal gastric bypass in Y on Roux handle and the sleeve gastrectomy. The choice of technique is up to the multidisciplinary team and the patient. For a better result, the follow-up of patients must be continuous and long term.

I. Introduction

L'obésité est un véritable fléau mondial. Sa prévalence ne cesse d'augmenter ces dernières années. En 2015, les études épidémiologiques ont révélé une prévalence mondiale de 12% chez l'adulte, soit 604 millions d'adultes obèses¹. En Algérie, la prévalence globale de surpoids et de l'obésité selon STEP wise (2016-2017) est de 55.6%².

Il s'agit d'une maladie chronique complexe, provoquée par de multiples déterminants notamment génétiques, biologiques, comportementaux, sociaux et économiques. Le recours seul à l'exercice physique et au régime hypocalorique pour sa prise en charge offre selon certains auteurs un résultat modeste³. La chirurgie bariatrique (CB) est une des approches thérapeutiques utilisées dans le traitement de l'obésité. Elle est proposée depuis 50 ans pour le traitement de l'obésité sévère. Initialement perçue comme « un traitement agressif et exclusivement symptomatique », cette nouvelle approche connaît aujourd'hui un développement important, car elle est la seule option thérapeutique capable de diminuer le poids de façon importante et durable, avec un rapport bénéfice/risque démontré dans l'obésité massive et dans l'obésité sévère compliquée⁴. Sur le plan éthique, elle nécessite le consentement éclairé du patient⁵.

II. Indications de la chirurgie bariatrique

Le recours à la CB se fait de manière collégiale, après concertation réunissant une équipe professionnelle pluridisciplinaire. Un patient est candidat à la CB, s'il remplit l'ensemble des exigences suivantes⁶ :

- Un IMC supérieur à 40 kg/m² (obésité morbide) ou IMC > 35 kg/m² associé à au moins une comorbidité susceptible d'être améliorée après la chirurgie, à savoir : hypertension artérielle (HTA), syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS), troubles respiratoires sévères, diabète de type 2 (DT2), Non-Alcoholic SteatoHepatitis (NASH), maladies ostéo-articulaires invalidantes ;
- En 2^{ème} intention après échec d'un traitement médical, nutritionnel, diététique et psychothérapeutique bien conduit pendant 6-12 mois ;
- En l'absence de perte de poids suffisante ou en l'absence de maintien de la perte de poids ;
- Le consentement éclairé du patient et son information sur le risque opératoire et sur la nécessité d'un suivi postopératoire à long terme.

III. Contre-indications de la chirurgie bariatrique

La CB *ne peut pas être pratiquée chez toute personne en surpoids ; elle est à éviter chez un certain nombre de patients classés comme non éligibles* à ce geste opératoire. Parmi les contre-indications, nous citons :

- Les troubles cognitifs ou mentaux sévères ;
- Les troubles du comportement alimentaire sévères et non stabilisés ;
- L'incapacité prévisible du patient à participer à un suivi médical prolongé ;
- La dépendance à l'alcool et autres toxicomanies ;
- L'absence de prise en charge médicale préalable identifiée ;
- Les maladies mettant en jeu le pronostic vital à court et moyen terme ;
- Une contre-indication à l'anesthésie générale.

IV. Principales techniques de chirurgie bariatrique

Les principales techniques utilisées en CB sont classées en fonction des mécanismes qui conduisent à la perte pondérale⁷ :

1. Technique restrictive : Les interventions restrictives ont pour but, de diminuer le volume ingéré donc l'apport calorique, de ralentir le passage des aliments tout en préservant la digestion. Elles sont représentées soit par l'anneau gastrique ajustable (AGA) appelé également le cerclage gastrique (CG), soit par la gastrectomie longitudinale (GL) ou sleeve gastrectomy.

1.1. Anneau gastrique ajustable : Le principe de cette technique consiste à la mise en place d'un anneau autour de la partie supérieure de l'estomac, délimitant ainsi une petite poche. Peu d'aliments sont nécessaires pour remplir cette poche et la sensation de satiété apparaît rapidement.

Les aliments vont s'écouler très lentement selon le principe du sablier.

Elle est la seule technique réversible et facile à faire. Toutefois, en cas de retrait de l'anneau, la reprise de poids est habituelle. Cette approche a montré son efficacité sur les comorbidités métaboliques liées à l'obésité comme le DT2⁸ et la stéatose hépatique⁹. Elle est associée à peu de complications aiguës per-opératoires (hémorragie : 0.16 %, perforation gastrique : 0.2 %) (8,9) et à un taux de mortalité quasi nul. Néanmoins, le taux de réintervention pour perte de poids insuffisante ou pour complication à distance (migration intra gastrique, bascule de l'AGA, dilatation de l'œsophage) assombrit le bilan à long terme¹⁰.

1.2. Gastrectomie longitudinale : La GL ou sleeve gastrectomy a été introduite en chirurgie bariatrique pour la première fois en 1988 par Hess et Marceau¹¹. Initialement, elle était considérée comme étant le premier temps de la chirurgie du court-circuit biliopancréatique avec switch duodénal puis en 1993, elle a été décrite comme un traitement isolé^{12,13}.

La GL consiste en une résection verticale de toute la grande courbure de l'estomac et gardant en place un tube gastrique d'environ 100 ml le long de la petite courbure¹⁴.

Son mécanisme ne se limite pas uniquement à la restriction alimentaire, elle permet aussi de supprimer le fundus gastrique qui contient les cellules sécrétrices de ghréline, hormone impliquée dans la signalisation de la faim

2. Technique mal absorptive : Elle correspond à des courts-circuits intestinaux. On lui décrit deux techniques que sont :

2.1. Bypass biliopancréatique ou opération de Scopinaro : Elle a été décrite en 1979 par le chirurgien italien Nicola Scopinaro¹⁴. Au cours de cette approche, une grande partie de l'intestin grêle se trouve privée de sécrétions biliaires et pancréatiques, entraînant une mauvaise absorption principalement des graisses, alors qu'elle favorise l'absorption des glucides et des protéines d'où un amaigrissement sans restriction apparente dans l'alimentation¹⁵.

2.2. Bypass biliodigestif (biliogastrique) modifié ou duodénal Switch : C'est une technique qui consiste à ajouter au bypass biliopancréatique une conservation du pylore, ainsi qu'une partie « utile » de l'estomac¹⁶.

3. Techniquemixte : La chirurgie mixte fait appel aux deux précédentes techniques. Le principe est de combiner la restriction de l'apport alimentaire à la malabsorption des nutriments. Les interventions les plus fréquemment utilisées sont le court-circuit gastrique (**bypass gastrique selon la technique Roux-en-Y : BPG**) et la dérivation bilio-pancréatique (DBP) (selon **Scopinaro ou switch duodénal**).

Il a été noté une importante perte pondérale par la chirurgie mixte, soit plus de 50% de l'excès de poids initial chez la plupart des personnes opérées. La déficience vitaminique observée lors de cette approche impose une supplémentation quotidienne¹⁷.

En pratique, les techniques bariatriques les plus utilisées sont représentées par ordre de fréquence par le bypass gastrique proximal en Y sur anse de Roux (RYGB), la gastrectomie Longitudinale (sleeve gastrectomy) (SG), et dans un moindre mesure le cerclage gastrique (CG) et les diversions biliopancréatiques (selon Scopinaro ou avec switch duodénal) (DBP)¹⁸.

V. Choix des techniques de la chirurgie bariatrique

La CB revêt plusieurs techniques et leur rapport bénéfice/risque ne permet pas d'affirmer la supériorité d'une technique par rapport à une autre.

La perte pondérale espérée (40 à 75 % de l'excès de poids), la complexité de la technique, le risque de complications postopératoires, la carence nutritionnelle et la mortalité augmentent avec les interventions suivantes : AGA, GL, BPG, « switch duodénal ». Ainsi, le choix doit se faire conjointement par une équipe pluridisciplinaire et le patient. Il doit tenir compte, outre du rapport bénéfice/risque, de certains critères bien définis. La Haute Autorité de santé (HAS)⁶ met l'accent sur :

- L'expérience du chirurgien et de l'équipe pluridisciplinaire notamment de l'équipe d'anesthésie ;
- L'importance de l'obésité, l'IMC et l'âge ;
- Les antécédents médicaux et chirurgicaux des patients ;
- Les pathologies digestives associées ;
- La présence d'un diabète de type 2 ;
- Les traitements en cours (antivitamines K, etc.) ;
- Les troubles du comportement alimentaires.

VI. Bilan préopératoire

Avant toute CB, l'HAS recommande de⁶ :

- Mesurer les paramètres anthropométriques : IMC et tour de taille (Grade B) ;
- Préciser le statut nutritionnel et vitaminique des patients (accord professionnel) ;
- Évaluer le coefficient masticatoire et l'état dentaire (accord professionnel) ;
- Évaluer les troubles du comportement alimentaire ;
- Prendre en charge les comorbidités cardio-vasculaires et métaboliques (DT2, HTA) (Grade B) ;
- Rechercher et prendre en charge un syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) ou d'autres pathologies respiratoires (grade C) ;
- Évaluer la fonction hépatique (dosage des transaminases et de gamma GT pour évoquer une stéatohépatite non alcoolique (accord professionnel) ;
- Évaluer l'état musculo-squelettique et articulaire (accord professionnel) ;
- Réaliser une endoscopie œsogastro-duodénale avec biopsie afin de dépister et traiter une infection à *Helicobacter pylori* (HP) et de rechercher une autre pathologie digestive associée.

VII. Suivi après chirurgie bariatrique

L'obésité est une maladie chronique, dont la prise en charge doit être continue et au long cours particulièrement après la CB. L'information du patient sur les risques encourus en cas du non suivi est la règle. En effet, comme tout acte chirurgical, la CB expose à des risques de complications précoces tels que l'embolie pulmonaire, la fistule digestive et l'hémorragie intra abdominale. Des complications plus graves ont également été rapportées dont le plus fréquent et le plus typique est l'abcès para gastrique qui survient après la GL. De ce fait, pour obtenir un résultat probant avec la CB, l'équipe multidisciplinaire responsable du patient doit intégrer impérativement dans sa stratégie, son éducation thérapeutique et lui assurer un suivi régulier et rigoureux¹⁹.

Après CB, il est recommandé de voir les patients au moins tous les 3 mois lors de la première année, puis au minimum 1 à 2 fois par an après. La fréquence des visites médicales est tributaire de la technique chirurgicale utilisée et du patient⁶.

VIII. Avantages et efficacités de la chirurgie bariatrique

Les bienfaits immédiats de la CB sur la perte pondérale sont spectaculaires et la capacité de maintenir le poids après est tributaire du type d'intervention, du comportement des patients, aussi bien en ce qui concerne l'alimentation que de leur activité physique.

R.B. Reinhold a proposé un indice permettant de distinguer quatre catégories de patients suivant le degré de perte d'excès pondéral (PEP). Une PEP est déclarée après la CB excellente quand, à deux ans, elle est supérieure à 75 %, satisfaisante si elle est comprise entre 50 % et 75 %, modérée entre 25 % et 50 %, et enfin elle est considérée comme un échec en dessous de 25 %.

En fait, l'évaluation réelle de la perte pondérale après CB, à moyen et à long terme, a deux principales limites : la première concerne les modalités d'évaluation qui sont très différentes entre les équipes (pourcentage de perte de poids, perte de poids en kilogrammes, IMC postopératoire, PEP, etc.) et la seconde c'est le taux important de perdus de vue. Néanmoins, les différentes méta-analyses confirment l'efficacité des différentes techniques chirurgicales sur la perte de poids et la supériorité des techniques mal absorbatives comparées aux restrictives pures.

Après CB, on observe une cinétique de perte pondérale. La perte moyenne de poids se situe entre 20 et 50 kg dans l'année qui suit la chirurgie, voire entre 60 et 80 kg pour les bypass gastriques. L'IMC moyen chute de 50.0 à 32.6 en deux ans.

Cet effet potentiel de la CB sur la perte pondérale a été décrit dans une étude prospective suédoise « Swedish Obese Subjects » (SOS), où les auteurs ont noté une perte de poids à 15 ans, plus importante dans le groupe chirurgical que dans le groupe médical seul.

Une autre étude belge a observé au sein d'une cohorte de 41 patients présentant une obésité morbide, une PEP à trois et six ans respectivement de 73 % et 57 %. D'autres études prospectives et randomisées, issues de centres d'excellence, ont corroboré ces résultats.

Ces différentes techniques chirurgicales peuvent être classées en termes d'efficacité sur la perte pondérale à 10 ans de la manière suivante : DBP > BPG > GL > CG¹⁸.

Outre la perte pondérale, la CB améliore considérablement la qualité de vie et le fonctionnement psychosocial des patients²⁰. À côté de ces effets potentiels, la grande majorité des comorbidités liées à l'obésité sont améliorées, avec souvent des rémissions complètes et durables des composants du syndrome métabolique telles que la dyslipidémie, l'HTA et le DT2, bien qu'un risque de récurrence à long terme existe.

Une méta analyse de 136 études (22 094 patients) a montré une efficacité globale des CB sur la dyslipidémie, l'HTA, le diabète, l'apnée du sommeil grâce à la perte de poids²¹.

Dans l'étude SOS, à deux ans, les patients obèses opérés comparés aux patients obèses non opérés avaient respectivement une incidence du diabète diminuée d'un facteur 30 (0.2 % vs 6.3 % ; $p < 0.001$), de l'hypertriglycéridémie d'un facteur 10 (0.8 % vs 7.7 % ; $p < 0.001$), de l'HTA et des épisodes d'apnées du sommeil d'un facteur 2.5 (HTA : 5.4 % vs 13.6 % ; $p < 0.001$; apnées du sommeil : 8 % vs 20 % ; $p < 0.001$). À 10 ans, la différence se maintenait pour le groupe opéré avec quatre fois moins de diabète (OR : 0.25 ; IC95% : 0.17-0.38 ; $p < 0.001$), et 40 % moins d'hypertriglycéridémie. Cependant, la différence n'était plus significative pour l'HTA. L'hypercholestérolémie variait peu entre les deux groupes mais,

au sein du sous-groupe des opérés, les variations du taux de cholestérol total et de l'HDL-cholestérol étaient plus significatives chez les patients avec bypass gastrique que chez ceux avec anneau gastrique ajustable.

L'effet bénéfique de la perte pondérale ont également été observés sur la réduction du flux biliaire, la modification des hormones digestives et le microbiote²².

Conclusion

Aujourd'hui, l'enjeu de la chirurgie bariatrique se précise. Elle a été conçue pour obtenir une perte pondérale importante et la plus durable possible. Elle a gagné des galons grâce à l'amélioration des différentes techniques chirurgicales avec un rapport bénéfice/risque favorable. Actuellement, elle reste le seul traitement efficace pour lutter contre l'obésité morbide et ses comorbidités. Il existe plusieurs techniques dont le choix doit se faire conjointement par une équipe pluridisciplinaire et le patient. En pratique, le bypass gastrique proximal en Y sur anse de Roux et la gastrectomie longitudinale sont les techniques les plus utilisées. Les indications et les contre-indications de la chirurgie bariatrique sont bien codifiées. Une meilleure sélection des malades et l'organisation d'un suivi durable, régulier, coordonné par une équipe multidisciplinaire sont le pivot d'un résultat probant.

Mots clés : Obésité- Co morbidités- CB- Suivi - avantages et inconvénients.

Bibliographie

- Matta J, Carette C, Lange CR, Czernichow S. Épidémiologie de l'obésité en France et dans le monde. La Presse Médicale. 2018;47(5):434-8.
- Favre L, Golay A. L'évolution nécessaire du traitement de l'obésité. 2019.
- Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. New England journal of medicine. 2007;357(8):741-52.
- R. Caiazzo LA, F. Pattou. Principes du traitement chirurgical de l'obésité sévère. Médecine des maladies Métaboliques. 2008 ; 2 (5):467-71.
- HAS H. Obésité: prise en charge chirurgicale chez l'adulte [Internet]. (2009).
- Mantzari S, Duvoisin C, Demartines N, Favre L, Suter M. Résultats à long terme (≥ 10 ans) après chirurgie bariatrique: revue de la littérature [Long-term results (≥ 10 years) after bariatric surgery: review of the literature.]. Revue médicale suisse. 2018;14(599):636-40.
- Ciangura C, Corigliano N. Chirurgie de l'obésité et ses complications. La Revue de médecine interne. 2012;33(6):318-27.
- Caiazzo R, Lassailly G, Leteurtre E, Baud G, Verkindt H, Verkindt H, Kirkby-Bott J, et al. Long-term metabolic outcome and quality of life after laparoscopic adjustable gastric banding in obese patients with type 2 diabetes mellitus or impaired fasting glucose. Journal of British Surgery. 2010;97(6):884-91.
- Caiazzo R, Lassailly G, Leteurtre E, Baud G, Verkindt H, Raverdy V, et al. Roux-en-Y gastric bypass versus adjustable gastric banding to reduce nonalcoholic fatty liver disease: a 5-year controlled longitudinal study. Annals of surgery. 2014;260(5):893-9.
- Carelli AM, Youn HA, Kurian MS, Ren CJ, Fielding GA. Safety of the laparoscopic adjustable gastric band: 7-year data from a US center of excellence. Surgical endoscopy. 2010;24(8):1819-23.
- Marceau P, Hould F-S, Simard S, Lebel S, Bourque R-A, Potvin M, et al. Biliopancreatic diversion with duodenal switch. World journal of surgery. 1998;22(9):947-54.
- Johnston D, Dachtler J, Sue-Ling HM, King RF, Martin IG. The Magenstrasse and Mill operation for morbid obesity. Obesity surgery. 2003;13(1):10-6.
- Gagner M, Rogula T. Laparoscopic reoperative sleeve gastrectomy for poor weight loss after biliopancreatic diversion with duodenal switch. Obesity Surgery. 2003;13(4):649-54.
- Ducarme G, Revaux A, Lutton D. Chirurgie bariatrique et obstétrique. Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction. 2009;38(2):107-16.
- Iannelli A, Piche T, Dahman M, Zougrana S, Cherikh F, Tran A, et al. Chirurgie bariatrique: techniques et résultats. Hépatogastro & Oncologie Digestive. 2005;12(2):91-7.
- Marceau P, Biron S, Bourque R-A, Potvin M, Hould F-S, Simard S. Biliopancreatic diversion with a new type of gastrectomy. Obesity surgery. 1993;1(1):29-35.
- Leblanc M, Chouinard N, Turbide G, Hould F, Poirier P. La chirurgie bariatrique. Perspective infirmière. 2013;10:32-5.
- Ritz P, Galinier A, Vauras C, Nocca D. Suivi après chirurgie bariatrique.
- Rb R. Critical analysis of long term weight loss following gastric bypass. Surgery gynecology & obstetrics. 1982;155:385.
- Zeanandin G, Schneider SM. Résultats à moyen et long terme de la chirurgie bariatrique. La Lettre de l'Hépatogastro-entérologue. 2010;13(4-5):144-7.
- Schouten R, Wiryasaputra DC, Van Dielen FM, Van Gemert WG, Greve JWM. Long-term results of bariatric restrictive procedures: a prospective study. Obesity Surgery. 2010;20(12):1617-26.
- Herpertz S, Kiehlmann R, Wolf A, Langkafel M, Senf W, Hebebrand J. Does obesity surgery improve psychosocial functioning? A systematic review. International journal of obesity. 2003;27(11):1300-14.

Education thérapeutique dans le champ des maladies chroniques

N. Lanasri

Service de médecine interne EPH Thenia

1. Introduction

L'augmentation de l'espérance de vie due aux progrès diagnostiques et thérapeutiques associée à la flambée de maladies chroniques constitue un terreau favorable à l'éducation thérapeutique des patients (ETP), car il devient nécessaire de développer de nouveaux réflexes de prise en charge pour répondre aux spécificités des maladies chroniques et c'est ainsi que l'ETP est devenu le corner stone de la prise en charge.

2. Définition

La définition qui a consacré l'ETP et qui a signé son acte de naissance est celle de l'OMS (1998) : « ETP vise à aider les patients à acquérir ou à maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique »¹.

3. Objectifs de l'éducation thérapeutique

Les objectifs de l'ETP sont d'accompagner le patient dans un processus d'autonomisation et d'adaptation pour gérer sa maladie (décisions de santé) et faire face aux difficultés liées à la maladie, c'est également l'acquisition de nouvelles compétences, le maintien des compétences existantes et le renforcement des compétences acquises.

4. Historique

Après la découverte de l'insuline en 1921, il a été nécessaire d'apprendre aux patients à s'auto-injecter et à s'auto-surveiller plusieurs fois par jour. C'est en 1972 avec les travaux de Léona Miller² que l'ETP est devenue structurée, en effet l'auteur a réuni une population de patients diabétiques d'origine Mexicaine, vivant à Los Angeles et leur a dispensé des séances d'ETP. Elle a constaté des résultats très positifs sur leur recours aux consultations d'urgence pour leur diabète et sur les arrêts maladie. Vers les années 1975-80, cette fièvre de l'ETP s'est propagée au vieux continent avec les travaux de JP. Assal³, et son équipe à l'hôpital cantonal de Genève, qui ont formé des générations d'éducateurs et de patients à l'ETP. En 1998, l'OMS a consacré l'ETP dans le champ des maladies chroniques et les années 2000 ont vu l'expansion de cette discipline et son institutionnalisation dans plusieurs pays. En Algérie, c'est en 2018, que cette discipline a été introduite dans la dernière loi sanitaire⁴.

5. Efficacité de l'éducation sur l'auto-prise en charge des maladies chroniques

Plusieurs études, méta-analyses et revues systématiques ont démontré l'efficacité de l'ETP dans le champ des maladies chroniques comme le montre (l'encadré 1)⁵.

Ces constatations positives en faveur de l'ETP, ont conduit plusieurs sociétés savantes à émettre des recommandations sur l'impératif d'inclure l'ETP dans la prise en charge de toute maladie chronique (diabète, asthme, maladies cardio-vasculaires, maladies rhumatismales et broncho-pulmonaires, oncologie...)⁵.

6. Les modèles d'éducation

On distingue l'éducation individuelle en « face to face » et l'éducation collective ou de groupe ; Ces deux méthodes loin d'être compétitives sont complémentaires, chacune d'elles ayant des avantages et des inconvénients consignés dans (l'encadré 2).

Ainsi l'ETP en groupe offre de nombreux avantages : efficace et économique, c'est un processus d'apprentissage interactif avec un programme d'éducation intensif qui évite le sentiment d'isolement, augmente l'adhésion et donne l'opportunité de s'exprimer et d'échanger ses expériences et renforcer ses connaissances, mais qui nécessite un groupe homogène et de petit volume (6 à 8 patients), pour pouvoir mieux cerner les besoins et personnaliser la prise en charge en respectant le rythme d'apprentissage de chacun des participants⁴.

7. La démarche d'ETP

Elle se déroule en 4 étapes (figure 1), elle débute par le diagnostic éducatif, et se termine par l'évaluation, en passant par la conception du programme et la réalisation des ateliers d'apprentissage.

7-1-Le diagnostic éducatif : Sert à connaître le patient, à appréhender les différents aspects de sa personnalité, à identifier ses connaissances et ses croyances, à identifier ses besoins, à évaluer ses potentialités et à prendre en compte ses projets de vie, dans le but de lui proposer un programme d'éducation personnalisé, adapté et réaliste.

Pour cela différentes dimensions de la personnalité du patient doivent être explorées (figure 2)

7-2-Le contrat d'éducation : C'est une entente entre patient et soignant(s) indiquant les objectifs qu'il doit atteindre au terme de son éducation. Il est personnalisé, adapté, négociable, réaliste et évolutif dans le temps comme peuvent l'être ses besoins.

7-3-Principes de la négociation : L'éducateur doit accepter que le patient ne sache pas tout, tout de suite, ne puisse pas changer complètement et immédiatement son comportement, choisir en 1er les objectifs que le patient estime pouvoir atteindre, planifier les objectifs dans le temps, identifier les objectifs applicables dans la vie quotidienne du patient et enfin valoriser les améliorations acquises.

Pour ce faire, une approche psychologique est nécessaire, prenant en compte l'acceptation de la maladie ou le travail de deuil, la mentalisation de la maladie rendue difficile par l'absence de symptôme et l'angoisse liée à la maladie chronique.

7-4-Acceptation de la maladie : le travail de deuil

Le processus d'acceptation de la maladie passe par le deuil de la santé perdue, cela sous-entend plusieurs stades (le choc, le déni, la révolte, le marchandage, la dépression, l'acceptation),

qui ne suivent pas forcément un ordre chronologique, et quand le deuil est impossible à faire survient la résignation et la pseudo acceptation.

Le stade d'acceptation de la maladie a un effet direct sur l'efficacité de l'ETP. ⁶

- Stade de choc → ETP peu efficace
- Stade de révolte → n'écoute pas
- Marchandage → déformation de l'enseignement
- Dépression → écoute du patient
- Acceptation active → période optimale
- Résignation → échec du travail de deuil, régression, passivité

7-5-Relation soignant-soigné : elle suppose la prise en compte des 3 composantes du « moi » du soigné : Le biologique, le rationnel, le psychologique, d'où l'intérêt de la triple compétence du soignant: thérapeutique, pédagogique et psychologique. En effet le soignant pour prendre la casquette d'éducateur doit apprendre à communiquer en préparant l'écoute, en utilisant des questions ouvertes, en ayant une écoute active (laisser s'exprimer le patient, respecter ses silences), en montrant que l'on a compris (répétition, reformulation) et enfin, il ne faut pas juger, ne pas agresser et ne pas rassurer à tort. ⁷.

7-6-L'Empathie : La notion d'empathie est très importante en ETP, elle se définit par le fait de se mettre à la place du patient, l'attitude empathique est le mode de communication "juste" qui suppose la bonne « distance » émotionnelle entre le soignant et le soigné, comme le montre la (figure 3). En effet il existe différents modes de communication:

- Communication apathique : négliger l'émotion de l'autre
- Communication antipathique : contrer l'émotion de l'autre
- Communication sympathique : adhérer à l'émotion de l'autre
- Communication empathique : reconnaître l'émotion de l'autre ⁶.

8. Les différentes méthodes pédagogiques et moyens pour atteindre les objectifs

Se basent sur les différents entretiens avec les membres de l'équipe d'ETP (médecin, infirmier, psychologue, diététicien...) dans le cadre de l'élaboration du diagnostic éducatif et la négociation des objectifs, on se base également sur différents supports pédagogiques tels que : classeur-imager, photo-cartes, études de cas, conseils téléphoniques, internet et matériel audio-visuel, matériel de démonstration (lecteur de glycémie, kit d'injection...), autoapprentissage (Lecture de fascicules, brochures, CD Rom, Internet, film, reportages...) ⁸.

En fait comme il n'existe pas de méthode pédagogique universelle, on doit exploiter la complémentarité de l'éducation individuelle et éducation de groupe, emprunter la plupart des méthodes connues dans le secteur de l'éducation, le choix pédagogique étant déterminé par : l'âge du patient, les objectifs pédagogiques et le respect des principes fondamentaux de l'apprentissage. Cela suppose :

- Un environnement favorable : table ronde, éclairage
- Les supports pédagogiques aux formats adaptés aux préférences individuelles, appropriés à la langue et à la culture et aux capacités physiques et intellectuelles.
- Il faut également assurer la formation spécifique des professionnels de santé en pédagogie et en communication.

L'animation des ateliers doit se faire par une équipe qualifiée et multidisciplinaire. Les éducateurs doivent être flexibles et créatifs.

9. Les niveaux d'éducation

On distingue selon le niveau de compétences actuelles du patient:

- Un **premier niveau** dit « de Survie » : où l'on dispense l'apprentissage des comportements essentiels
- Un **second niveau** qui permet de développer une auto-prise en charge dans différents domaines.
- Un troisième niveau pour répondre à des besoins plus personnalisés : difficultés spécifiques des patients en échec ⁹.

10. Les paramètres d'évaluation

Ils sont biocliniques, pédagogiques, et psycho-comportementaux :

- Biomédicaux : poids, tension, glycémie, HbA1c, lipides
- Connaissances
- Compétences : injections d'insuline, autosurveillance...
- Paramètres comportementaux, psychosociaux:
- Perception des obstacles et augmentation du contrôle personnel
- Sensation de bien-être, désir de qualité de vie
- Intégration de l'auto-prise en charge au travail, en famille
- Nombre et sévérité des hypoglycémies et des hyperglycémies
- Absences au travail
- Consultations aux urgences ou admissions à l'hôpital.

Le but de l'évaluation étant d'indiquer éventuellement une éducation de suivi régulier (entretien des acquisitions) ou de reprise, et enfin l'évaluation de la pertinence du programme d'ETP et de son efficacité ¹⁰.

11. Conclusion

L'ETP est un processus continu d'apprentissage centré sur le patient, adapté à la population cible, elle doit être structurée, intégrée, systématique, elle utilise des méthodes et moyens variés, dans le cadre d'un travail d'équipe, coordonné, réalisée par des professionnels de santé formés, auxquels on doit assurer reconnaissance et valorisation. Avec la nécessité d'une évaluation continue ainsi que la recherche de l'impact à long terme sur le style de vie des patients.

12. Bibliographie

1. Report of WHO Working group on therapeutic patient education. Continuing education programmed for healthcare providers in the field of prevention of chronic diseases, WHO-euro, Copenhagen: s.n., 1998.
2. Miller LV, Goldstein J. More efficient care of diabetic patients in a county-hospital setting. N Engl J Med. 1972 Jun 29;286(26):1388-91
3. Assal J-Ph. « Traitement des maladies de longue durée : de la phase aiguë au stade de la chronicité. Une autre gestion de la maladie, un autre processus de prise en charge ». Paris : Encycl. Med. Chir., Elsevier, 1996. 25-005-A-10, p. 17.
4. Lanassri N. « Education thérapeutique, contribution à une meilleure prise en charge du diabète de type 2 » Thèse de doctorat en médecine, faculté de médecine, d'Alger, octobre 2017.
5. Assal JP, Golay A. Patient education in Switzerland: from diabetes to chronic diseases. Patient Educ Couns. 2001 Jul;44(1):65-9
6. Lacroix A, Approche psychologique de l'Education du Patient : obstacles liés aux patients et aux soignants . Bulletin d'Education du Patient. Décembre 1996, Vol. 15, n°3.
7. Sandrin-Berthon B. Patient et soignant : qui éduque l'autre ? MMM. 2008;Vol.2:520-523.
8. Gagnayre R. « L'éducation thérapeutique : passerelle vers la promotion de la santé ». juin 2003.Vol.12-17.
9. d'Ivernois, J.F., Gagnayre R. Mettre en oeuvre l'éducation thérapeutique ; adsp n° 36. septembre 2001.
10. Grimaldi A., Avant propos. L'éducation thérapeutique en question. Médecine des maladies Métaboliques. Février 2010, Vol. 4, N°1.
11. Mosnier-Pudar Helen. Éducation thérapeutique du patient et diabète de type 2 : que nous apprend la littérature ? . Médecine des maladies Métaboliques. - Septembre 2007 , Vols. - Vol. 1 -, N°3 - p 80-87.
12. Communauté professionnelle territoriale de santé DU sud Toulousain, programme ETADIA
13. AFSOS association francophone des soins oncologiques de support, www.afsos.org
14. Rogers (C), a way of being, Boston 1980, Houghton Mifflin company, cité par Decety, L'empathie 2004, p 59.

13. ANNEXES

Encadré 1

Efficacité de l'ETP dans le champ des maladies chroniques ⁵

Disease	Type and number overanalyzed articles	Number of studies	Number of patients
Diabetes	4 metaanalyses, 3 reviews	60	12,000
Asthma	3 metaanalyses, 1 review	30	4000
COPD	3 metaanalyses, 2 reviews	80	5000
Hypertension	3 metaanalyses	100	8000
Cardiology	3 metaanalyses, 1 review	63	8000
Obesity	1 metaanalysis, 6 reviews	71	8000
Rheumatology	1 metaanalysis	17	4000
Oncology	4 metaanalyses	177	12,000
Total	22 metaanalyses, 1 reviews	598	61,000

Encadré 2

Education individuelle versus en groupe ¹¹

Education therapeutique	En individuel	En Groupe
Avantages	Personnalisation Permet d'aborder le vécu du patient Meilleure connaissance du patient Possibilité de cerner ses besoins Respect de son rythme Meilleur contact Relation privilégiée	Echanges d'expériences entre patients Confrontations de points de vue Convivialité Emulation, interactions, stimulation des apprentissages Résolutions de « situations problèmes » Gain de temps
Inconvénients	Pas de dynamique de groupe Pas de confrontations à d'autres patients Risque d'enseignement peu structuré Risque d'incompatibilité avec un patient « difficile » Risque d'emprise du soignant sur le patient Prend trop de temps	Enseignement vertical, directif Groupe hétérogène Inhibition des patients à s'exprimer Difficulté d'accorder de l'attention à chacun Difficulté à gérer un groupe Horaires fixes des cours

Figure 1

Les différentes étapes de la démarche d'ETP. ¹²

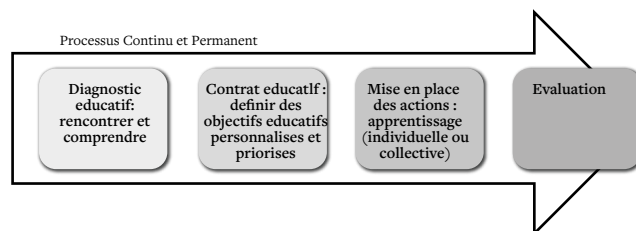


Figure 2

Les différentes dimensions de la personnalité du patient ¹³

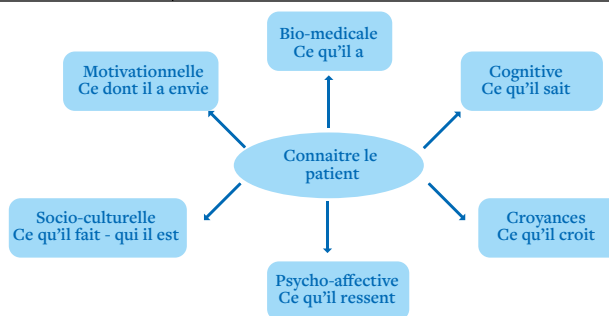


Figure 3

L'empathie ¹⁴



Sympathie, compassion, empathie : quelle différence?

La maladie de Takayasu juvénile : observation clinique et revue de la littérature

M. Boucherit^(1,2), A. Mammeri^(1,2), L. AitSaid⁽¹⁾, M. Lebdiri⁽¹⁾, A. Hamdi^(1,2), A. Tebaibia^(1,2)

(1) Service de médecine interne Clinique Arezki Kehal EPH EL BIAR

(2) Faculté de médecine d'Alger, université Alger 1

Résumé

La maladie de Takayasu est une vascularite granulomateuse rare touchant les vaisseaux de gros calibre, principalement l'aorte et ses branches ainsi que les artères pulmonaires. Bien qu'elle survienne le plus souvent chez les jeunes femmes en âge de procréer, elle est considérée également parmi les principales causes d'aorto-artérite sténosante et d'HTA rénovasculaire infantile. Le diagnostic d'artérite de Takayasu pendant l'enfance reste difficile en raison de symptômes et bio-marqueurs non spécifiques, source de retard diagnostic et de complications vasculaires.

Nous rapportons le cas d'une maladie de Takayasu diagnostiquée chez une jeune Femme de 26 ans à un stade très tardif de la maladie avec une symptomatologie clinique qui évolue depuis l'enfance, marquée par des signes systémiques et un syndrome inflammatoire biologique majeur suivant un mode évolutif de poussée rémission jusqu'à l'âge adulte, la maladie est alors révélée par des complications vasculaires attribuées à l'artérite occlusive.

Mots clés : Takayasu, enfant

Abstract

Takayasu's disease is a rare granulomatous vasculitis affecting large vessels, mainly the aorta and its branches as well as the pulmonary arteries. Although it occurs most often in young women of childbearing age, it is also considered among the main causes of stenosing arteritis and childhood renovascular hypertension. We report the case of Takayasu's disease diagnosed in a 26-year-old young woman at a very late stage of the disease with clinical symptoms that have evolved since childhood, marked by systemic signs and a major biological inflammatory syndrome. the disease is then revealed in adulthood by vascular complications attributed to occlusive arteritis.

Keywords : Takayasu, child

I. Introduction

L'artérite de Takayasu est une vascularite inflammatoire systémique rare des gros vaisseaux, d'étiologie inconnue, qui touche le plus souvent les femmes en âge de procréer, en général de moins de 40 ans, avec un pic au cours de la troisième décennie^{1,2,3,4}. Cependant, des formes à début juvénile ont été rarement rapportées dans la littérature ; ceci pourrait être expliqué par la nature non spécifique des symptômes et des marqueurs biologiques⁵, source d'un retard diagnostic fréquent.

La maladie est ainsi révélée par ses propres complications, à savoir des sténoses artérielles étagées, source d'une morbi-mortalité non négligeable et d'une altération de la qualité de vie.

Nous rapportons une nouvelle observation d'une artérite de Takayasu à début précoce victime d'un retard diagnostique de plus de 10 ans, et traitée au stade de lésions très avancées.

II. Observation clinique

Il s'agit d'une jeune fille âgée de 26 ans, chez qui une artérite de Takayasu est diagnostiquée à un stade très tardif de la maladie (stade V P+ de la classification angiographique de Lupi Herrera⁶ (Encadré 1). La symptomatologie clinique remonte à l'enfance marquée par des épisodes récidivants de fièvre, asthénie, arthromyalgies et céphalées, ayant fait l'objet de consultations multiples en médecine générale. Un traitement symptomatique et une antibiothérapie probabiliste ont été prescrits à chaque épisode et aucun diagnostic n'a été retenu. Dix ans plus tard, et devant la constatation de symptômes vasculaires d'aggravation progressive à type de carotidodynies, de claudication des quatre membres et d'angor abdominal, une consultation spécialisée a mis en évidence une abolition des pouls, une pression artérielle imprenable aux quatre membres et un souffle artériel carotidien bilatéral. Ce tableau clinique a justifié une exploration vasculaire par écho-doppler et angio-TDM de toute l'aorte et ses branches, qui a objectivé un épaississement pariétal diffus de l'artère pulmonaire et le long de l'aorte thoracique ainsi que ses branches, responsable d'un rétrécissement des artères carotides communes (estimé à 95% à gauche et 70 % à droite), du tronc artériel brachio-céphalique, des deux artères sous clavières (estimé à plus de 60%) et de l'artère vertébrale gauche (estimé à 50%) . Il a été objectivé également un épaississement circonférentiel des portions sus et sous rénales de l'aorte abdominale avec un rétrécissement à 90%, associé à un épaississement du tronc cœliaque et de l'artère mésentérique supérieure. L'ensemble de ces éléments était associé à un syndrome inflammatoire biologique fait d'une VS accélérée à 80mm, une CRP élevée à 68mg/l et une anémie inflammatoire. Ce tableau a fait fortement évoquer une maladie de Takayasu active, en se basant sur les critères diagnostique et de classification de l'ACR 1990⁷ (Encadré 2) ayant rempli 5 critères sur 6, et ceux d'Ishikawa modifiés par Sharma et al en 1996⁸ (Encadré 3) ayant rempli 3 critères majeurs et plusieurs critères mineurs. Notre patiente est traitée par une forte dose de corticoïdes par voie orale et un immunosuppresseur type Méthotrexate. La rémission est obtenue après 08 mois de traitement, aucune complication vasculaire (hypertension rénovasculaire ou insuffisance rénale) n'a été constatée.

III. Discussion

La MT est la cause la plus fréquente d'inflammation granulomateuse des artères de gros calibre et la troisième cause de vascularite dans la population pédiatrique touchant l'aorte, ses principales branches et l'artère pulmonaire⁹. L'inflammation de la paroi vasculaire peut entraîner un épaississement, une sténose et la formation de thrombus ; des anévrysmes et des dissections peuvent également être observés¹⁰. Ses symptômes cliniques résultent ainsi de l'inflammation systémique, de processus inflammatoires locaux et d'un dysfonctionnement organique secondaire à l'ischémie. Son diagnostic repose essentiellement sur l'analyse des critères cliniques et des anomalies agiographiques.

L'histoire naturelle de la maladie et le délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic sont variables d'un malade à un autre. La présentation clinique de la MT infantile est le plus souvent de nature non spécifique, contribuant à un retard diagnostic et thérapeutique, ce qui diffère de celle de l'adulte par la fréquence de manifestations systémiques (fièvre, asthénie, amaigrissement, douleurs abdominales, myalgies) et de l'importance du syndrome inflammatoire biologique. L'hypertension artérielle est rapportée comme étant le symptôme le plus courant dans ces deux groupes d'âge^{2,11}.

Peu d'études ont été réalisées chez la population pédiatrique atteinte de MT. Brunner et al¹² ont publié en 2010 une méta analyse (neuf études et 241 patients) qui a fait le constat de la présentation clinique et des particularités de la MT dans l'enfance et l'adolescence, son approche thérapeutique et ses éléments pronostiques.

La MT dans sa forme juvénile a été décrite à tout âge même chez les nourrissons de 6 mois¹² avec un âge moyen au début de la maladie estimé à 12 ans¹³. Son incidence exacte n'est pas connue, bien que la plupart des études en Europe et en Amérique du Nord ont estimé une incidence globale entre 1 et 2,6/1 000 000 habitants/an^{2,14}. Certains auteurs ont trouvé un double pic d'incidence : un à 10-15 ans et un second à 20-24 ans^{15,16} avec une prédominance féminine nette dans différentes régions : Mexique¹⁷, Corée¹⁸, USA⁴, Turquie¹⁹, Inde¹¹ et Afrique du Sud²⁰. Cependant, cette prépondérance féminine est inférieure à celle de l'adulte¹³.

Concernant les particularités ethniques, les adultes présentent plutôt une atteinte de l'arc aortique et ses branches tandis que les enfants présentent plutôt une atteinte de l'aorte thoracique et abdominale²¹. Cette maladie est considérée comme la cause la plus fréquente d'hypertension réno-vasculaire chez les enfants asiatiques²².

Une période prolongée allant de 2 à 11 ans peut s'écouler entre le début des symptômes et le diagnostic de la maladie¹, et ce délai peut être quatre fois plus élevé que celui des patients adultes^{2,3}. Jusqu'à 25 % des enfants sont diagnostiqués au cours de la phase tardive de la maladie, où les symptômes résultent de lésions vasculaires irréversibles plutôt que de lésions actives de vasculite¹³. Cependant, cette période de latence avant le diagnostic est comparativement moins prononcée dans les cohortes indiennes et turques (2,5 à 11 mois)^{11,19,23}. Ce retard diagnostic est à l'origine de séquelles vasculaires importantes chez environ un tiers des enfants, ce qui a été observé chez notre patiente.

L'hypertension artérielle, principale caractéristique clinique (56 à 100 % des enfants selon l'origine ethnique, avec une prévalence plus élevée chez les Asiatiques), est principalement liée à la sténose de l'artère rénale. Son association à d'autres signes d'hypoperfusion tels une asymétrie de pression artérielle, une diminution voire une abolition des pouls périphériques et des souffles sur le trajet artériel sont retrouvés chez plus de 60 % des enfants au moment du diagnostic, mettant en évidence la nécessité d'un examen physique rigoureux, en particulier chez un enfant atteint d'une inflammation systémique inexpliquée.

La prévalence des complications cardiovasculaires telles la cardiomyopathie, la cardiopathie ischémique, l'insuffisance cardiaque et la maladie valvulaire est estimée entre 5 et 27 %^{4,13}, mais l'atteinte de l'artère coronaire n'est signalée que chez environ 11 % des enfants.

Des atteintes neurologiques, notamment des céphalées, des étourdissements, des convulsions, des accidents ischémiques transitoires et des accidents vasculaires cérébraux, peuvent également être observées¹³.

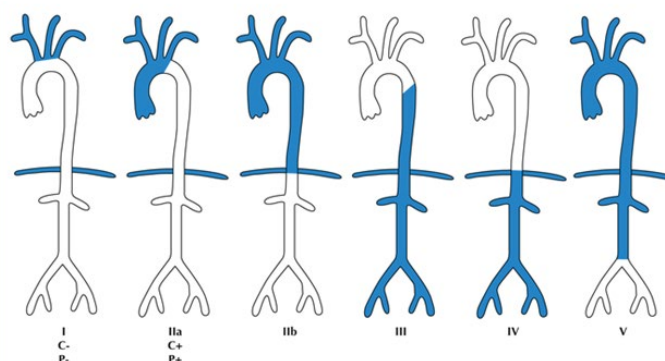
La MT juvénile semble avoir une présentation clinique plus sévère et un pronostic plus péjoratif que celui des adultes, le taux de mortalité peut atteindre 50 % à 5 ans²⁴. L'étendue de l'atteinte vasculaire et la sévérité de l'hypertension sont les principaux facteurs déterminants de la morbi-mortalité dans la plupart de ces séries¹. Malgré les traitements actuels, l'évolution de la MT juvénile semble très variable, environ 50% des patients rechutent ou développent une complication vasculaire dans les 10 ans qui suivent le diagnostic. L'évolution silencieuse de la maladie et l'atteinte de l'aorte thoracique sont associées au risque de complications vasculaires^{25,26}.

IV. Conclusion

La MT à début juvénile est une entité rare, mais potentiellement grave source de morbi-mortalité importante. La présentation peut être très variable et souvent de nature non spécifique. Cela peut présenter des défis diagnostiques considérables pour les cliniciens, contribuant à des retards de diagnostic et de traitement. Une identification précoce des patients présentant des facteurs de mauvais pronostic pourrait aider à prévenir des complications mortelles.

Encadré 1

Classification angiographique de la maladie de Takayasu



Encadré 2

Critères de l'ACR (1990) pour le diagnostic de l'artérite de Takayasu.

Age de début ≤ 40 ans

- Claudication des extrémités : gêne ou fatigue musculaire à l'effort d'au moins une extrémité, spécialement des membres supérieurs
- Diminution d'au moins un pouls brachial
- Asymétrie d'au moins 10 mm Hg de la pression systolique humérale
- Souffle auscultatoire sur une artère sous-clavière ou sur l'aorte abdominale
- Anomalies agiographiques (angioTDM et/ou angiIRM): rétrécissement ou occlusion sur l'aorte, ses branches ou les artères proximales des membres, segmentaires ou focales, non liées à de l'athérosclérose ou à une dysplasie fibromusculaire

La présence de 3 critères ou plus permet d'obtenir une sensibilité de 90,5% et une spécificité de 97,8% pour le diagnostic de la maladie de Takayasu.

Encadré 3

Critères d'Ishikawa (1988) modifiés par Sharma (1996) pour le diagnostic d'artérite de Takayasu.

Critères majeurs

1. Sténose ou occlusion de la portion moyenne de l'artère sous-clavière gauche en artériographie
2. Sténose ou occlusion de la portion moyenne de l'artère sous-clavière droite en artériographie
3. Symptômes caractéristiques d'une durée d'au moins un mois: claudication. abolition d'un pouls ou asymétrie tensionnelle, fièvre, cervicalgies, amaurose. troubles visuels. syncope. dyspnée. palpitations.

Critères mineurs

1. VS > 20 mm/h
 2. Sensibilité des artères carotides il la palpation
 3. Hypertension artérielle : pression humérale > 140/90mmHg. ou pression poplitée > 160/90mmHg
 4. insuffisance aortique ou ectasie annule-aortique
 5. Atteinte artérielle pulmonaire
 6. Sténose ou occlusion de la portion moyenne de la carotide gauche en aréographie
 7. Sténose ou occlusion du tiers distal du tronc artériel brachiocéphalique en artériographie
 8. Atteinte de l'aorte thoracique descendante en arthrographie
 9. Atteinte de l'aorte abdominale en artériographie
 10. Lésion coronarienne avant 30 ans, en l'absence de dyslipidémie ou diabète
- Le diagnostic d'artérite de Takayasu est hautement probable si : ≥ 2 critères majeurs ou 1 critère majeur et ≥ 2 critères mineurs ou ≥ 4 critères mineurs

V. Bibliographie

- 1- Ashish J, R Goel, S Kumar et al. Childhood-onset Takayasu arteritis. International Journal of Rheumatic Diseases 2016;19(1):116-126
- 2- Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J et al. Takayasu arteritis. Ann Intern Med 1994;120:919-29.
- 3- Lupi-Herrera E, Sanchez-Torres G, Marcushamer J et al. (1977) Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. Am Heart J 93, 94- 103.
- 4- S zugye HS, Zeft AS, Spalding SJ et al. Takayasu Arteritis in the pediatric population: a contemporary United States-based single center cohort. Pediatr Rheumatol Online J.2014;12:221.
- 5- Katsicas MM, Pompozi L, Russo R et al. Takayasu arteritis in pediatric patients. Arch Argent Pediatr 2012;110
- 6- Hata A, Noda M, Moriwaki R et al. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. Int J Cardiol 1996; 54 Suppl: S155-163.
- 7- Arend WP, Michel B A, Bloch D A et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of takayasu arteritis. Arthritis Rheum. 2010;33(8):1129-34
- 8- Ishikawa K. Diagnostic approach and proposed criteria for the clinical diagnosis of Takayasu's arteriopathy. J Am Coll Cardiol. 1988;12(4):964-72.
- 9- Aeschlimann FA, Twilt M, Yeung RSM et al. Childhood-onset Takayasu Arteritis. Eur J Rheumatol. 2020;7(Suppl 1):S58-S66.
- 10- Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ et al. EULAR/PRReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. Ann Rheum Dis 2006;65:936-41.
- 11- Goel R, Kumar TS, Danda D et al. Childhood-onset Takayasu arteritis—experience from a tertiary care center in South India. J Rheumatol. (2014) 41:1183-9.
- 12- Brunner J, Feldman BM, Tyrrell PN et al. Takayasu arteritis in children and adolescents. Rheumatology . 2010;49:1806-14
- 13- Aeschlimann FA, Yeung RSM, Laxer RM. An Update on Childhood-Onset Takayasu Arteritis. Front. Pediatr. 2022;10:872313.
- 14- Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R et al. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register. Arthritis Rheum 2005(53):93-9.
- 15- Watanabe Y, Miyata T, Tanemoto et al. Current clinical features of new patients with Takayasu arteritis observed from Cross-Country Research in Japan. Circulation 2015;132:1701-9.
- 16- Mathew AJ, Goel R, Kumar S et al. Childhood-onset Takayasu arteritis: an update. Int J Rheum Dis. 2016;19:116-26.
- 17- Soto ME, Espinola N, Flores-Suarez LF et al. Takayasu arteritis: clinical features in 110 Mexican Mestizo patients and cardiovascular impact on survival and prognosis. Clin Exp Rheumatol 2008;26(49):S9-15.
- 18- Hong CY, Yun Y S, Choi J Y et al. Takayasu arteritis in Korean children: clinical report of seventy cases. Heart Vessels Suppl. (1992) 7:91-6.
- 19- cakar N, Yalcinkaya F, Duzova A et al. Takayasu arteritis in children. J Rheumatol. (2008) 35:913-9.
- 20- Hahn D, Thomson PD, Kala U et al. A review of Takayasu's arteritis in children in Gauteng, South Africa. Pediatr Nephrol 1998; 12:668-75.
- 21- Yajima M, Numano F, Park YB et al. Comparative studies of patients with Takayasu arteritis in Japan, Korea and India. Comparison of clinical manifestations, angiography and HLA-B antigen. Jpn Circ J 1994;58: 9-14.
- 22- Chugh KS, Sakhuja V. Takayasu arteritis as a cause of renovascular hypertension in Asian countries. Am J Nephrol 1992; 306, 464-5.
- 23- Jain S, Sharma N, Singh S et al. Takayasu arteritis in children and young Indians. Int J Cardiol 2000;75, S153-7.
- 24- Hassold N, Saadoun D, Koné-Paut I. Comparaison d'une population pédiatrique avec artérite de Takayasu à une cohorte adulte : caractéristiques et perspectives. Revue du Rhumatisme 2021 ;88 (1), A71-A72.
- 25- D.Saadoun, A.B Riviere, C.Comarmondet al. Protocole National de Diagnostic et de Soins sur l'artérite de Takayasu 2019. <https://www.has-sante.fr>
- 26- Comarmond C, Biard L, Lambert M, et al; French Takayasu Network. Circulation. 2017;136(12):1114-1122.

R.A.M.I

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

ISSN 139-2335X