



SOCIÉTÉ ALGÉRIENNE
DE MÉDECINE INTERNE

REVUE ALGÉRIENNE DE MÉDECINE INTERNE

REVUE ALGÉRIENNE DE MÉDECINE INTERNE

ORGANE D'EXPRESSION DE LA SOCIÉTÉ ALGÉRIENNE DE MÉDECINE INTERNE
ISSN 139-2335X

N° 11 - Juin 2021

Coordinateurs du numéro : Pr Mammeri - Pr Tebaibia

Editorial

Mises au point :

- Les clés du diagnostic de la maladie de Still. **K. Abbaci Daghor**
- Actualités thérapeutiques dans la prise en charge du patient en syndrome métabolique et non diabétique. **F. Hamrou**
- Apnée du sommeil et diabète type 2 : ce qu'il faut connaître. **M. Ammi**
- Hydroxychloroquine et COVID 19. **Z. SARI**
- La stéatose hépatique métabolique: **D. Tagzout**
- La Maladie de Biermer (La MB) : Nouvelles données. **A. Biad**

Articles originaux :

- **INSTRIDE 3** : Efficacité et innocuité de l'insuline biosimilaire MYL-1501D versus l'insuline Glargine dans le diabète de type 1. Résultats de l'étude INSTRIDE 3 étude du switch. **M. Azzouz**
- Caractéristiques des patients hospitalisés en médecine interne pour une infection COVID-19: étude descriptive de la première vague de l'épidémie à Alger. **A. Mammeri**
- Caractéristiques cliniques et évolutives des patients diabétiques atteints de COVID-19 : une étude prospective. **M. Lebdiri**
- Maladies inflammatoires chroniques et COVID-19, le pronostic est-il plus mauvais ? **N. AitSaid**
- La prévalence des facteurs de risque cardiovasculaires chez le nomade du sud Algérien. **A. Taleb**

Editorial

Pr A. Tebaibia

Chef de service de médecine interne, EPH ELBIAR
Président de la société Algérienne de médecine interne

C'est pour moi un grand honneur et un réel plaisir de rédiger l'éditorial de ce numéro 11 de la RAMI qui je pense a pris son envol avec succès. Dès le début, son sommaire vous offres plusieurs rubriques et des thèmes variés.

Cinq articles attirent mon attention ;

Le premier consacré à La maladie de Still de l'adulte, un rhumatisme inflammatoire rare qui n'a pas encore révélé tous ses secrets. Nous pouvons retenir, à travers les différents travaux scientifiques, que la maladie de Still de l'adulte est de plus en plus connue même dans ces formes les plus atypiques.

Le deuxième s'intéresse au syndrome métabolique (SM). On apprend que le SM est un concept clinico-biologique complexe et multifactorielle. Le mode de vie alimentaire et la sédentarité sont les déterminants essentiels de son apparition, auxquels se surajoute la prédisposition génétique. Le traitement médical doit être institué au moment opportun pour prévenir la survenue du diabète et des événements cardio-vasculaires et rénaux. Les modifications du mode de vie restent le pivot de sa prise en charge.

Le troisième nous fait le point sur la stéatopathie dysmétabolique qui est, aujourd'hui, l'hépatopathie la plus fréquente et constitue un réel problème de santé publique du fait des complications qu'elle engendre. Elle englobe un large spectre d'anomalies hépatiques allant de la stéatose simple à la cirrhose et ses complications. Le risque de fibrose hépatique peut être stratifié par des moyens non invasifs simples, le scores Fib 4 et NFS et/ou le fibroscan. Le traitement repose sur les mesures hygiéno-diététiques, les modifications du style de vie visant la perte pondérale, la lutte contre la sédentarité, et la prise en charge des autres facteurs de risque cardio-vasculaire.

Le quatrième, un article original de l'équipe du service de médecine interne d'El Biar portant sur 1008 patients pris en charge pendant les premiers mois de la pandémie Covid-19, une belle expérience qui mérite d'être partagée. Cette étude a montré que les formes cliniques étaient majoritairement bénignes. Le protocole thérapeutique appliqué a été bien toléré chez la majorité des patients avec très peu d'effets secondaires et une faible mortalité (1%) malgré la fréquence élevée des comorbidités cardio-métaboliques. Je profite de cette occasion pour rendre hommage à toute l'équipe, en particulier à tous les résidents ainsi que tous les médecins généralistes du service pour tous les efforts fournis durant cette première vague de l'épidémie.

Enfin, le dernier article est réservé à l'intérêt de l'hydroxychloroquine (HCQ) dans le traitement de la Covid-19. Les auteurs concluent que le repositionnement de l'HCQ ne lui a pas permis de s'imposer universellement dans le traitement préventif ou curatif de la COVID-19, par contre, il permet de se rendre compte que les fondamentaux en médecine et en santé publique ont tendance à être abandonnés, et qu'il y a une véritable crise mondiale dans les milieux scientifiques dans laquelle s'engouffrent les instances politiques gouvernementales, juridiques et médiatiques, sans parvenir à un arbitrage tranchant en toute transparence, sérénité et sagesse par insuffisance de connaissance scientifique validée.

J'attends avec impatience la lecture du numéro 12 de la RAMI que le futur président de la SAMI coordonnera.

Bonne lecture

REVUE ALGÉRIENNE DE MÉDECINE INTERNE

ORGANE D'EXPRESSION DE LA SOCIÉTÉ ALGÉRIENNE DE MÉDECINE INTERNE

Directeur de publication
Pr Amar Tebaibia

Coordinateurs de rédaction
Pr Amel Mammeri
Pr Amar Tebaibia

Comité de lecture
Tebaibia A, Mammeri A, Zekri S, Bouali F, Taleb A, Ammi M, Lotfi Makhoulouf, Sari Z, Tagzout D.

Conseillers Scientifiques
Belhadj M, Benfenatki N, Berrah A, Malek R, Ayoub S, Biadh A, Oumnia N, Guermaz R, Otmani F, Lahcene M, Zekri S, Chibane A, Hakem D, Boukhris N, Medjari S, Taharbouchet B, Boudjella MA, Sari Z.

Bureau de la Société Algérienne de médecine interne :

Président : **Pr A.Tebaibia**
Vice-Président : **Pr S.Taharbouchet**
Vice-Président : **Pr F.Bouali**
Vice-Président : **Pr A.Yahia Berrouiguet**
Vice-Président : **Pr A. Chami**
Secrétaire général : **Dr L.Makhoulouf**
Secrétaire général adjoint : **Pr A.Taleb**
Trésorier : **Dr A. Larbi bouamrane**
Trésorier Adjoint : **Pr M. Ibrir Khati**
Assesseur : **Pr R. Rayane, D Mouats**

Site de la SAMI :
www.samidz.com,

E-mail de la revue :
ramirevuesami@gmail.com.

Conception :
www.sublicom.dz

Sommaire

- P. 03** Les clés du diagnostic de la maladie de still.
K. Abbaci Daghor
- P. 09** Actualités thérapeutiques dans la prise en charge du patient en syndrome métabolique et non diabétique. **F. Hamrou**
- P. 12** Apnée du sommeil et diabète type 2 : ce qu'il faut connaître. **M. Ammi**
- P. 15** Hydroxychloroquine et COVID 19. **Z. Sari**
- P. 22** La stéatose hépatique métabolique: **D. Tagzout**
- P. 25** La Maladie de Biermer (La MB) : Nouvelles données. **A.Biad**
- P. 29** **INSTRIDE 3** : Efficacité et innocuité de l'insuline biosimilaire MYL-1501D versus l'insuline Glargine dans le diabète de type 1. Résultats de l'étude INSTRIDE 3 étude du switch. **M. Azzouz**
- P. 31** Caractéristiques des patients hospitalisés en médecine interne pour une infection COVID-19: étude descriptive de la première vague de l'épidémie à Alger. **A. Mammeri**
- P. 35** Caractéristiques cliniques et évolutives des patients diabétiques atteints de COVID-19 : une étude prospective. **M. Lebdiiri**
- P. 39** Maladies inflammatoires chroniques et COVID-19, le pronostic est-il plus mauvais ?
N. AitSaid
- P. 42** La prévalence des facteurs de risque cardiovasculaires chez le nomade du sud Algérien.
A. Taleb

REVUE ALGÉRIENNE DE MÉDECINE INTERNE

ORGANE D'EXPRESSION DE LA SOCIÉTÉ ALGÉRIENNE DE MÉDECINE INTERNE

ISSN 139-2335X

Les clés du diagnostic de la maladie de Still de l'adulte

Karima Abbaci Daghor¹, N.Laraba N¹, N.Ait Hamadouche², M.Makrelouf³, A.Berrah¹

1 : Service de médecine interne, CHU Bab El Oued, Université d'Alger 1 Benyoucef Benkhedda

2 : Service d'épidémiologie, CHU Bab El Oued, Alger

3 : Laboratoire central de recherche en Biochimie, hématologie et génétique, CHU Bab El Oued

Adresse mail: abbacidaghor@gmail.com

RÉSUMÉ

INTRODUCTION

la maladie de Still de l'adulte est un rhumatisme inflammatoire rare qui peut constituer un vrai challenge diagnostique pour les cliniciens

OBJECTIF

Élaborer un algorithme d'aide au diagnostic de la maladie de Still de l'adulte

MATÉRIELS & MÉTHODES

A travers une revue de la littérature en consultant la base de données PUBMED jusqu'à décembre 2020 et les résultats d'un travail de thèse soutenue publiquement en octobre 2020 sur la maladie de Still de l'adulte et en utilisant

les mots clés en anglais et en français : maladie de Still de l'adulte, diagnostic, biomarqueurs, critères de classification, nous avons consulté près de 100 articles.

RÉSULTATS

un algorithme d'aide au diagnostic a été élaboré permettant d'aborder le diagnostic de la maladie de Still de façon différente en fonction de la présentation clinique initiale (Rash Typique, Rash Atypique ou Absent) pour aboutir à une probabilité clinique variable (très probable, probable ou exclue).

CONCLUSION

Cet algorithme devrait aider le clinicien à une approche diagnostique plus optimisée devant l'évocation d'une maladie de Still de l'Adulte

SUMMARY

INTRODUCTION

Adult onset Still's Disease (AOSD) is a rare muligenic autoinflammatory disease. The clinical expressions of AOSD can be heterogeneous, which can be a diagnostic challenge for physicians.

OBJECTIVE

To develop a diagnostic algorithm for Adult Onset Still's Disease

METHODS

We reviewed informations from PUBMED database up to December 2020 and the result of a recently published thesis about Adult Onset Still's Disease, using term search in English and French language including Ault Onset Still's Disease, Diagnosis, Biomarker, Classifications criteria. 100 articles were retrieved.

RESULTS

We developed a diagnostic algorithm for AOSD based on the initial clinical picture (Typical Rash, Atypical Rash or No Rash) to lead to a variable diagnostic probability

CONCLUSION

This algorithm should help physician for a more optimized diagnostic approach of Adult Onset Still's Disease.

INTRODUCTION

La maladie de Still de l'adulte (MSA) est un rhumatisme inflammatoire rare qui touche les personnes âgées de plus de 16 ans ou ceux ayant fait une poussée d'arthrite juvénile idiopathique dans sa forme systémique pendant l'enfance, parfois après de longues années de rémissions^[1,2,3].

La maladie de Still de l'adulte n'est qu'une autre facette de la maladie de Still de l'enfant qui constitue la version originale de la maladie.

En 1897, George Frédéric Still a décrit pour la première fois la maladie chez l'enfant. Alors que Bywaters, un rhumatologue Anglo-Saxon, décrit un siècle plus tard la maladie de Still de l'adulte en rapportant une série de 14 femmes jeunes^[4,5].

Son étiopathogénie demeure obscure, cependant de nombreux progrès ont été faits dans l'identification des différents intervenants immunopathogéniques déterminant la cartographie de cette maladie auto inflammatoire à caractère probablement polygénique^[6].

Le diagnostic de la maladie de Still de l'adulte peut constituer un vrai challenge pour les cliniciens compte tenu de la rareté de la maladie et des formes atypiques pouvant être à l'origine d'errance diagnostique et d'un délai diagnostique prolongé^[7].

Nous proposons à travers cette mise au point une approche pragmatique du diagnostic de la maladie de Still de l'adulte en se basant sur les données de la littérature et sur la synthèse de notre travail de thèse pour proposer un algorithme d'aide au diagnostic.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La maladie de Still est une maladie rare de distribution universelle. Fautrel et collaborateurs, rapportent une prévalence de 3 à 4 patients par million d'habitants, avec une estimation à 177 patients en France selon les données de l'assurance maladie rapportées en 2016^[1]. Néanmoins, sa prévalence est plus importante et parait en hausse au Japon avec une augmentation de la prévalence de 1 patient par 100 000 habitants en 1997 à presque 4 patients par 100 000 habitants en 2015^[8].^{9]}. Au niveau Maghrébin, trois courtes séries marocaines de 24, 19 et 08 patients, deux séries tunisiennes de 11 et 18 patients et une série algérienne de 18 patients ont été rapportées^[10-15]. Dans une série algérienne de 80 cas, une prédominance féminine est notée avec un sex-ratio Hommes/Femmes de 0.63 et un âge moyen de 33.7 ans^[16], ce qui rejoint la plupart des séries publiées dans la littérature, notamment celles rapportées dans deux séries l'une tunisienne et l'autre marocaine où le sex-ratio est estimé à 0.6 également dans les deux séries avec un âge moyen au diagnostic de 36 ans et 34 ans respectivement^[10,14]. Les âges extrêmes peuvent être concernés^[17-19].

ÉTIOPATHOGÉNIE

Bien que l'étiopathogénie de la maladie de Still de l'adulte demeure obscure, il est bien établi que la MSA résulte de l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux qui sont à l'origine d'une activation inappropriée du système immunitaire^[6].

SUSCEPTIBILITÉ GÉNÉTIQUE

La maladie de Still de l'adulte se rapproche dans son phénotype clinique et biologique des maladies auto inflammatoires à caractère monogénique mais à ce jour aucun gène n'a été reconnu responsable de la maladie de Still de l'adulte laissant suggérer **plutôt une susceptibilité polygénique** au développement de cette maladie^[20,21].

L'étude la plus récente est celle d'une équipe Saoudienne rapportant une mutation génétique du gène LACC1 analysé chez des patients ayant une maladie de Still de l'enfant au sein d'une même famille^[22].

FACTEURS DÉCLENCANTS

Plusieurs facteurs environnementaux sont incriminés dans le déclenchement de la MSA notamment des **facteurs infectieux viraux** (rubéole, coxackie virus, echovirus, cytomegalovirus, Ebstein barr virus, Para influenza, influenza, Hépatite B, C, HIV, Parvovirus B19) [23, 24] et bactériens (mycoplasma pneumonia, chlamydia, Yersinia enterocolytica, brucella, Borelia burgdorferi) mais leur imputabilité n'est pas clairement établie [25, 26]. Des cas de pseudo MSA ont été associés à la survenue de cancers solides et de lymphomes [27, 28].

DÉRÉGULATION DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

Le rôle du macrophage est primordial [29-31]. Polynucléaire neutrophile est lui aussi activé comme en témoigne l'hyperleucocytose à polynucléose neutrophile. Les anomalies de l'inflammasome **NLRP3** (cryopyrine) ont été incriminées dans l'hypersensibilité à des stimuli divers [6]. Cette hyperactivité de l'inflammasome est à l'origine d'une sécrétion accrue d'**IL 1Béta**, qui constitue la cytokine centrale dans la maladie de Still [6].

L'IL18 : est considérée comme une des cytokines les plus importantes dans la MSA. Une valeur supérieure à 148.9 pg/ml peut différencier une MSA d'un sepsis avec une sensibilité de 88 % et une spécificité de 78 % [32]. Différentes études ont rapporté une corrélation entre le taux de l'IL 18 et la présence de synovite [33, 34] d'adénopathies [35] et d'atteinte hépatique [36].

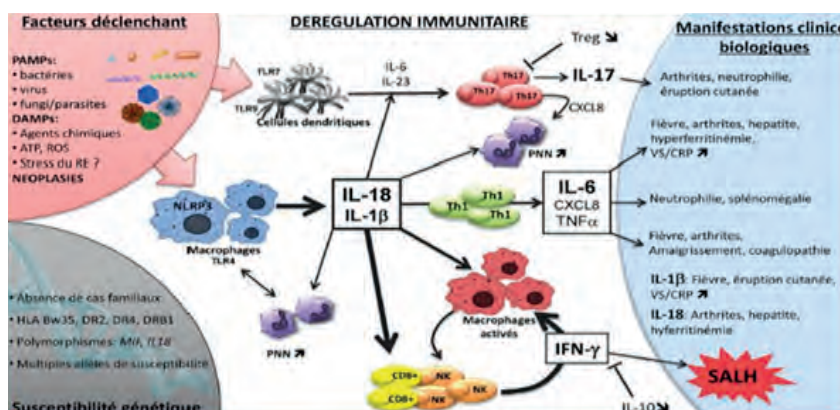


Figure 1: Données actualisées sur l'immunopathogénie de la maladie de Still de l'adulte [6]

Des signes Cardinaux de la maladie aux rares manifestations viscérales

Les Signes Cardinaux de la Maladie de Still de l'Adulte

Une triade clinique faite de fièvre, arthralgies et rash cutané est caricaturale de la maladie de Still de l'adulte, néanmoins elle n'est pas pathognomonique [37, 38]. Particulièrement, les formes de début posent de vrais challenges diagnostiques où le tableau clinique peut être incomplet [39, 40].

FIÈVRE

La fièvre est un signe constant, volontier vespérale ou hectique, précédée de frissons. Elle peut atteindre les 39°C, 40 °C voire 41 °C. La fièvre peut être complètement désarticulée ou rémittente sans retour complet à l'apyrexie ou se résumer plutôt en deux pics fébriles par jour. Le diagnostic de la MSA doit être évoqué également devant un tableau de fièvre au long cours d'apparence isolée. La fièvre est parfois accompagnée d'une altération de l'état général avec un amaigrissement qui peut atteindre 10% du poids corporel, sa fréquence est estimée à 44 % dans certaines séries [37, 41, 42].

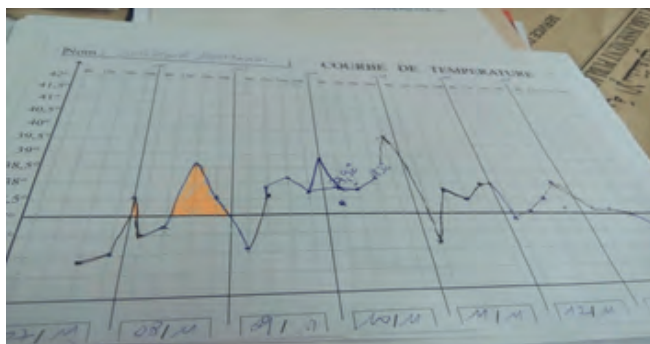


Figure 2: Fièvre vespérale avec des pics fébriles atteignant 40 °C chez un jeune patient ayant une forme systémique de la maladie de Still de l'adulte [16]

ARTHRALGIES ET ARTHRITES

Les arthralgies sont quasi constantes et varient entre 64 à 100 % selon les séries. Il s'agit de simples douleurs articulaires ou le plus souvent de polyarthrite bilatérale et symétrique n'épargnant pas les interphalangiennes distales (IPD) [41].

Une exacerbation des arthralgies est notée au moment des pics fébriles. Les arthrites peuvent être fixes ou mobiles. Un tiers des patients évolue vers une forme articulaire chronique. Une carpite fusionnante non érosive sans atteinte des articulations des doigts est classique [41].

Les formes articulaires chroniques peuvent se compliquer de destruction articulaire avec pincements, ankyloses (carpienne, tarsienne, cervicale) et érosions, source parfois de remplacement articulaire prothétique [41, 42]. Des myalgies intenses peuvent confiner le patient au lit, cependant l'élévation des enzymes musculaires reste rare [41]. Plus rarement, des destructions des IPD ont été rapportées [43].



Figure 3 : Arthrite érosive avec destruction des interphalangiennes distales (IPD) (Fig. A) [43] et carpite ankylosante (flèche noire) et érosive du poignet (flèche rouge) (Fig. B) [16]

ÉRUPTION CUTANÉE

Le rash cutané typique consiste en de petites macules érythémateuses de couleur rose saumon d'un diamètre inférieur à 5mm à contour légèrement irrégulier, quand elles sont plus grandes, elles ont un centre légèrement plus clair [1, 41].

Cette éruption est typiquement évanescence, transitoire en quelques heures. Elle est maximale aux pics fébriles et disparaît pendant l'apyrexie. Dans 20 % des cas, cette éruption est absente posant de véritables problèmes diagnostiques [1, 41].

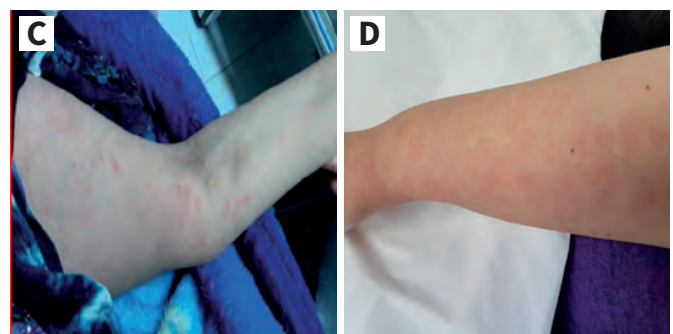


Figure 4 : Macules rose saumon de contour irrégulier au niveau du coude et du bras droit (Fig. C) [44] et Rash typique à type de macules de couleur rose saumon confluentes avec des bords irréguliers et un centre légèrement pâle siégeant sur l'avant-bras (Fig. D) [16]

Les éruptions cutanées non typiques : Plusieurs courtes séries et cas rapportés ont décrit les différentes variétés d'éruptions cutanées non typiques au cours de la MSA. Les rashes maculopapuleux généralisés prenant parfois un aspect urticarien avec un prurit persistant sont source d'erreur diagnostique avec un retard diagnostique qui peut aller jusqu'à plusieurs années



Figure 5 : Éruption cutanée atypique urticarienne avec dermatographe (Fig. E) et Rash papuleux urticarien (Fig. F) [16]

Dans une série de 36 cas de MSA colligés entre 1988 et 2009, différents aspects atypiques ont été également soulevés : 31 cas avaient une éruption transitoire, 28 cas avaient une éruption persistante prurigineuse dont 21 urticaires, 18 papules lichénoïdes, 11 dermatographismes, 07 dermatomyosites like, 04 prurits pigmentaires et 02 lichens amyloïdes [46]. Sur le plan histologique : typiquement, il s'agit d'un œdème du derme superficiel et moyen avec une infiltration lymphocytaire le plus souvent CD8 et neutrophilique d'intensité variable, périvasculaire sans vasculite [47]. Plusieurs publications parlent de dyskératose des keratinocytes avec dans certains cas une nécrose kératinocytaire [48].

ODYNOPHAGIE

Une douleur à la déglutition ou odynophagie, de sévérité variable est présente dans environ deux tiers des cas. Elle inaugure volontier la maladie. L'examen ORL peut être normal ou révéler une pharyngite non exsudative, souvent prise pour une angine virale ou bactérienne [49]. Les douleurs pharyngées peuvent être en rapport avec un œdème inflammatoire du cartilage cricoïde ou une arthrite crico-aryténoïde [50].

HYPERLEUCOCYTOSE À POLYNUCLÉAIRES NEUTROPHILES

Une hyperleucocytose est très fréquente, avec une polynucléose neutrophile supérieure à 10000/mm³ chez 90% des patients, supérieure à 15 000/mm³ chez 60% des cas et parfois majeure considérée comme une réaction leucémioïde au cours des poussées [37]. Une polynucléose neutrophile supérieur à 80% est considérée comme un critère majeur dans la classification diagnostique de Yamaguchi et également celle de Fautrel [51].

LES AUTRES MANIFESTATIONS

MANIFESTATIONS HÉMATOLOGIQUES

Des adénopathies de volume modéré, mobiles, parfois sensibles, sont retrouvées dans deux tiers des cas dans des territoires accessibles à l'examen clinique (cervicaux, axillaires, inguinaux, épitrochléens). Des adénopathies profondes (médiastinales ou abdominales) sont parfois vues sur des examens d'imagerie [41, 44].

La splénomégalie est en règle modérée et assez fréquente. Elle est mise en évidence cliniquement ou à l'échographie [41, 44, 49]. Les adénopathies et la splénomégalie sont plus fréquentes dans les séries asiatiques et européennes (52% - 74%) [37, 39, 50, 51] par rapport aux séries maghrébines (12%- 20%) [10-16]. Ce qui donne à la maladie de Still Maghrébine (Algérie, Tunisie, Maroc) un profil clinique similaire.

MANIFESTATIONS HÉPATIQUES

Les anomalies hépatiques portent plus sur les tests hépatiques (cytolyse, cholestase) que sur la morphologie du foie (hépatomégalie). Les perturbations des tests hépatiques peuvent être en rapport avec la maladie ou parfois à la prise des anti-inflammatoires [52].

MANIFESTATIONS PULMONAIRES

Les pleurésies représentent la manifestation pulmonaire la plus fréquente allant de 12 à 53% des cas selon les séries. Les atteintes pulmonaires parenchymateuses sont rares [50].

MANIFESTATIONS CARDIAQUES

Quelques études ont décrit les manifestations cardiovasculaires de la maladie de Still de l'adulte. La péricardite est la manifestation la plus rapportée avec une fréquence variant de 10 à 37% des cas selon les séries [1, 44, 50]. Nous citons deux revues récentes de la littérature dont celle de Gerfaud-Valentin publiée en 2014 où 24 cas rapportés de MSA avec myocardite ont été colligés et comparés à 53 cas de MSA sans myocardite [50]. Les myocardites étaient inaugurales chez 54% des patients. Les myocardites semblent plus fréquentes chez les hommes jeunes [53, 54].

Il n'y a pas d'atteinte artérielle ou veineuse au cours de la maladie de Still de l'adulte, néanmoins une endocardite similaire à une endocardite de Libman Sacks ou une Hypertension pulmonaire sont rarement rapportées [55].

LES MANIFESTATIONS PLUS RARES

MANIFESTATIONS RÉNALES

Les atteintes rénales représentent une manifestation exceptionnelle de la maladie de Still. Il s'agit d'une protéinurie transitoire et elle est souvent secondaire à la fièvre. Plus rarement, on peut constater d'une glomérulonéphrite non spécifique, de dépôts mésangiaux d'IgA, d'une néphrite tubulo-interstitielle, d'un collapsus glomérulaire ou d'une microangiopathie thrombotique [41, 49].

Dans une série algérienne, une protéinurie transitoire a été notée au moment du diagnostic dans 6% des cas, ce qui n'a pas justifié la pratique d'une biopsie rénale [16]. La prévalence de l'amylose AA au cours de la maladie de Still de l'adulte est estimée à 0.88% [56].

MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES :

Les manifestations neurologiques restent exceptionnelles.

Les manifestations neurologiques centrales : Des troubles de la conscience sont expliqués parfois par une hépatopathie sévère avec CIVD ou une microangiopathie thrombotique, une méningite aseptique, une méningo-encéphalite aseptique avec des crises comitiales, des hématomas intra-cérébraux ou des infarctus [57-59].

Les manifestations neurologiques périphériques : Les neuropathies sensitives, les neuropathies sensitivomotrices des membres, la paralysie faciale et la surdité de perception par atteinte cochléaire restent exceptionnelles [59, 44].

Les atteintes neurologiques ont été estimées à 10% des cas dans une série algérienne. Les atteintes neurologiques périphériques étaient plus fréquentes (5 cas) à type de neuropathie sensitive (4 cas) ou sensitivo-motrice (1 cas). Alors que les atteintes centrales étaient : une convulsion et des troubles hallucinatoires dans un contexte de syndrome d'activation macrophagique et une dysarthrie sans anomalies morphologiques à l'IRM cérébrale [16].

MANIFESTATIONS OPHTALMOLOGIQUES

Les atteintes ophtalmologiques sont rares également. Un œdème avec un érythème péri orbitaire donnant un aspect de dermatomyosite a été rapporté, mais aussi un syndrome sec, une uvéite, une épisclérite, une conjonctivite, une rétinopathie, une pseudotumeur de l'orbite, une panophtalmie, une kératopathie avec calcifications cornéennes ou une ténosynovite sont rapportés [1, 41, 44].

EXAMENS PARACLINIQUES

EXAMENS BIOLOGIQUES

HÉMOGRAMME

Neutrophiles / lymphocytes Ratio : Le rapport entre le nombre absolu des neutrophiles et des lymphocytes définit le Neutrophiles /lymphocytes Ratio qui représente un biomarqueur d'inflammation systémique. Seo et collaborateurs ont suggéré l'intérêt du NLR dans le diagnostic de la MSA avec un cut off à 3.08 pour différencier une MSA d'un Pseudo Still [60]. Dans notre série une lymphopénie est constatée chez 15 patients (18.8%) avec une moyenne du NLR franchement élevée à 10+/-10.4 [16].

BILAN INFLAMMATOIRE

Si le diagnostic de la MSA est à reconsidérer en absence de fièvre, le diagnostic de la MSA est à reconsidérer également si la CRP est négative au moment du diagnostic [1].

FERRITINE ET FERRITINE GLYCOSYLÉE

La ferritine constitue un biomarqueur intéressant dans le diagnostic de la maladie de Still de l'adulte. Cependant, elle reste peu spécifique et elle peut être élevée dans les processus inflammatoires d'origine infectieux, néoplasiques ou même systémiques [61, 62].

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 les critères de classification de Yamaguchi [62]. 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, 51].

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. 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^[63].

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 Gerfaud-Valentin qui retrouve également une FG basse chez seulement 1 patient sur 05 en dehors de l'activité de la maladie^[16, 64]. 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 les syndromes d'activation macrophagique^[1, 50, 51].

BILAN IMMUNOLOGIQUE

La plupart des études rapportent une fréquence faible des facteurs anti nucléaires et du facteur rhumatoïde dans la MSA, généralement inférieure à 10%^[50, 51].

NOUVEAUX BIOMARQUEURS

Calprotectine sérique et les protéines S100A12 : protéine sécrétée par les cellules phagocytaires activées est un marqueur d'activation granulocytaire qui a été testé chez 240 patients atteints de maladies auto inflammatoires et serait un potentiel marqueur intéressant dans la MSA et la maladie périodique. Il s'agit d'un marqueur d'activité bien corrélé aux poussées inflammatoires cliniques et biologiques de la MSA^[65].

EXAMENS BACTÉRIOLOGIQUES & EXAMENS HISTOLOGIQUES

Ils sont le plus souvent pratiqués pour éliminer d'autres diagnostics^[51].

EXPLORATIONS MORPHOLOGIQUES

Le TEP-scanner réalisé chez 9/57 patients d'une cohorte française montrait essentiellement un hypermétabolisme ganglionnaire et glandulaire^[50]. Cet examen pourrait néanmoins être utile au suivi de l'activité de la maladie et de la réponse au traitement^[66, 67].

Diagnostic & Apport des critères de classifications diagnostiques

Une présentation clinique typique ne doit pas se heurter à une exploration paraclinique élaborée, couteuse et systématique, impactant ainsi la précocité du traitement. Le diagnostic est très probable devant la présence chez un jeune adulte de macules érythémateuses transitoires et une fièvre au long cours associées à des arthralgies d'horaire inflammatoire ou voir même des arthrites et odynophagie et sur le plan biologique: un syndrome inflammatoire, une polynucléose neutrophile ou un Neutrophiles/Lymphocytes Ratio ≥ 4 et une hyperferritinémie avec baisse de la fraction glycosylée ($\leq 20\%$)^[16, 60, 61, 62].

LES DIFFÉRENTES CLASSIFICATIONS DIAGNOSTIQUES

Des critères de classification diagnostique ont été proposés dans la MSA et pondérés de façon différente (critères majeurs et mineurs). Ces critères (Yamaguchi et Fautrel) n'ont pas été conçus pour le diagnostic de la MSA devant un patient donné, mais pour identifier en recherche clinique, des personnes souffrant de MSA de façon homogène d'une série de patients à une autre.

Bien qu'il n'existe pas de consensus officiel, la plupart des auteurs s'accordent pour conclure à la supériorité des critères de classification de Yamaguchi^[89], la sensibilité et la spécificité de ces critères sont supérieures à 90%. Cependant, l'application des critères de classification de Yamaguchi se heurte à la validation des critères d'exclusion.

Fautrel et collaborateurs^[51] ont proposé des critères avec l'introduction d'un biomarqueur intéressant, c'est la ferritine glycosylée dont une valeur inférieure à 20 % serait en faveur d'une maladie de Still de l'adulte.

Encadré 1 : Signes cardinaux et diagnostic de la maladie de Still de l'adulte^[4]

LES SIGNES CARDINAUX SONT :

» **Triade clinique** : fièvre, arthralgies et rash cutané

» **Triade biologique** : polynucléose neutrophile, CRP élevée et Hyperferritinémie

Le diagnostic de la maladie de Still de l'adulte est un diagnostic d'exclusion devant l'absence de signes cliniques ou biologiques pathognomoniques de la maladie.

Tableau 1 : Critères de classification diagnostique de la maladie de STILL^[90]

Cush 1987 [44]	Yamaguchi 1992 [37]	Fautrel 2002 [51]
02 points	Critères majeurs	Critères majeurs
-Fièvre $\geq 39\text{ }^{\circ}\text{C}$	-Fièvre $\geq 39\text{ }^{\circ}\text{C}$	-Pics Fébriles $\geq 39\text{ }^{\circ}\text{C}$
- Carpite ankylosante	-Arthralgies depuis 2 semaines	-Arthralgies
-Eruption cutanée évanescence	-Rash cutané typique	-Erythème transitoire
-Hyperleucocytose $\geq 12000/\text{mm}^3$ et VS $\geq 40\text{ mm}$	-Hyperleucocytose ≥ 10000 et PNN $\geq 80\%$	-Polynucléose neutrophile $\geq 80\%$
-Absence d'ANA et FR		-Odynophagie
		-Ferritine glycosylée $\leq 20\%$
01 points	Critères mineurs	Critères mineurs
-Maux de gorge	-Pharyngite	-Rash maculopapuleux
-Atteinte du système réticulo endothéliale Ou perturbation des tests hépatiques	-Adénopathies ou splénomégalie	-Hyperleucocytose ≥ 10000
-Sérite	-Anomalies des tests hépatique	
-Ankylose du rachis cervical ou tarsienne	-Absence de facteurs anti nucléaires ou de facteurs rhumatoïdes	
-Début des symptômes < 35 ans		
-Arthrite		
	Critères d'exclusion	
Aucun	-Absence de sepsis, de néoplasies	Aucun
	-Absence de maladies inflammatoires, pas de péri arthrite noueuse	
	Diagnostic	
Diagnostic certain: 10 points sur 06 mois Diagnostic probable: 10 points sur 12 semaines Sensibilité : 84%	05 critères dont au moins deux majeurs Sensibilité : 96.2 % Spécificité : 92 ; 1 %	04 critères majeurs OU 3 majeurs et 2 mineurs Sensibilité 80 % Spécificité 98 %

LA MALADIE DE STILL DE L'ADULTE : UN DIAGNOSTIC D'EXCLUSION

Les formes de début posent le plus souvent des difficultés diagnostiques devant une présentation clinique incomplète ou atypique d'une part et la rareté de la maladie et sa méconnaissance en médecine générale d'autre part [68]. Néanmoins, aborder la prise en charge diagnostique de la maladie de Still de l'adulte en tant que diagnostic d'exclusion comme proposé par Yamaguchi et collaborateurs conforte certains praticiens qui continuent à prendre comme Gold standard ces critères devant le poids des critères d'exclusion. D'ailleurs, on continue à les utiliser même dans le recrutement des patients pour les essais cliniques^[69].

Le pseudo Still, cet aspect clinique qui prend la forme d'un Still défini est exceptionnel. Certains paramètres nous permettent de le différencier de la maladie de Still proprement dite : l'âge avancé > 50 ans, les antécédents de néoplasies, le syndrome tumoral au premier plan, le rash atypique, l'absence des signes cardinaux de la maladie, LDH très élevé et la résistance au traitement^[1, 27].

La maladie de Still au Maghreb pourrait être d'un diagnostic plus aisé en raison de la faible fréquence des adénopathies et de la splénomégalie (syndrome tumoral) [10-16].

Dans une cohorte algérienne, aucun cas de maladie de Still attestée et suivi n'a développé un néoplasme solide ou un lymphome [16]. Ces données sont confortées par les différentes séries rétrospectives publiées dans la littérature où ces patients ont été suivis sur de longues périodes en moyenne entre 10 et 20 ans [44, 64].

Concernant les maladies systémiques, le lupus est la pathologie la plus proche de la maladie de Still notamment chez les patients ayant une sérite ou une myocardite. La présence de FAN isolés ne devrait pas exclure le diagnostic de maladie de Still [16, 37, 44, 64].

ALGORITHME D'AIDE AU DIAGNOSTIC

Cet algorithme d'aide au diagnostic aborde le diagnostic de la maladie de Still de façon différente en fonction de la présentation clinique initiale pour aboutir à une probabilité clinique variable (très probable, probable ou exclue).

Trois situations cliniques initiales sont identifiées :

- Macules roses ou érythémateuses transitoires associées aux signes cardinaux de la maladie : dans ce cas le diagnostic de la maladie de Still est très probable. La recherche d'une atteinte viscérale, une complication ou une infection associée est entreprise.
- Éruption cutanée atypique (maculo-papuleuse ou urticarienne) associée aux signes cardinaux de la maladie de Still : dans ce cas le diagnostic est probable et l'exclusion d'une autre cause est nécessaire avant de retenir le diagnostic de la maladie de Still.
- Éruption cutanée absente et présence de signes cardinaux de la maladie de Still : dans ce cas le diagnostic de la maladie de Still est probable. Néanmoins, l'exclusion d'une autre cause est nécessaire.

* **Signes cardinaux** : présence d'au moins 03 signes parmi Fièvre $\geq 39^{\circ}\text{C}$, Arthralgies ou arthrite, Odynophagie, Polynucléose neutrophile ou $\text{NLR} \geq 4$, hyperferritinémie.

** **Still exclu** : si la CRP (-), $\text{NLR} < 4$ et ferritine normale, chez un patient symptomatique (prendre en compte la cinétique de la CRP et de la ferritine) sans traitement (Corticoïdes ou AINS). Vérifier les carences en fer et refaire le bilan.

*** **Bilan minimum ou de 1ère intention** : Recherche d'une atteinte viscérale, SAM et d'infection associée (FNS Frottis sanguin PNN NLR, VS CRP Fibrinogène, Ferritine Ferritine glycosylée, Urée créatinine, ASAT ALAT Gamma GT PAL, Cholestérol total Triglycéride, bilan d'hémostase, CPK LDH, Chimie des urines, ECBU, hémocultures, sérologies virales B C HIV EBV CMV, Téléthorax, échographie abdominale, Echocardiographie). Bilan radiologique et échographie articulaire.

(a) Principales affections à exclure : Lupus, Médicament, Maladies auto inflammatoires (maladie périodique...), Vascularite urticarienne, Syndrome de Schnitzler, Syndrome de Sweet. SAM (syndrome d'activation macrophagique)

(b) Principales affections à exclure : Infections (tuberculose ou autres) Lupus, Vascularite à ANCA, PAN, PR, SPA, Néoplasies (Hémopathie, néoplasie solides), Kikuchi et Castelman (si grosses adénopathies)

(c) La Corticorésistance est possible au cours de la maladie de Still mais une corticorésistance chez un sujet > 50 ans avec rash atypique ou signes cardinaux absents devrait faire éliminer un Pseudo Still (bilan 3 et 4)

(1) Bilan préconisé : TSH, taux d'éosinophilie, FAN, ANCA, C3 C4 C1q CH50, IgG IgM IgA IgD IgE, EPP, Biopsie cutanée (Examen Anatomopathologique + Immunofluorescence)

(2) Bilan spécialisé : En cas de signes d'appel clinique : Médullogramme +/- biopsie osseuse, sérologie mycoplasme, bilan d'auto immunité hépatique, sérologie cœliaque, Test génétique maladie périodique.

(3) Bilan préconisé : Recherche BK + Culture, IDR, sérologies widal wright Toxoplasmose, FAN ANCA Anti CCP FR, EPP, ASLO

(4) Bilan spécialisé : En cas de signes d'appel clinique ou voir même systématiquement si fièvre isolée : TDM thoraco-abdomino-pelvienne, Médullogramme, Biopsie osseuse, hépatique, ganglionnaire, Endoscopie haute et basse, Echocardiographie transoesophagienne, Echodoppler des troncs supra aortiques et aorte. EMG, autres sérologies spécifiques. HLA B27 et IRM des sacro iliaques en fonction du contexte clinique.

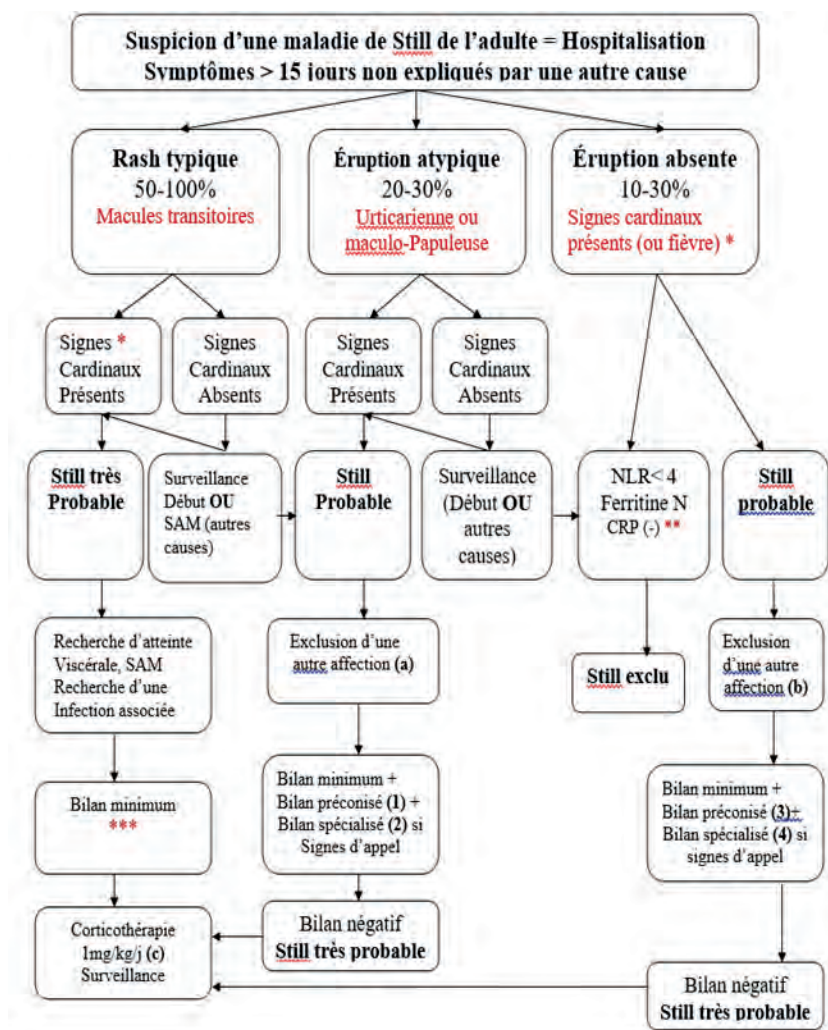
CONCLUSION

La maladie de Still de l'adulte est un rhumatisme inflammatoire rare qui n'a pas encore révélé tous ses secrets. Il est licite que devant un tableau clinique typique notamment en présence d'un rash maculeux évanescant chez un patient jeune présentant une fièvre au long cours associés à des arthralgies d'heure inflammatoire ou voir même des arthrites et odynophagie et sur le plan biologique: un syndrome inflammatoire, une polynucléose neutrophile ou un Neutrophiles/Lymphocytes Ratio ≥ 4 et une hyperferritinémie avec une baisse de la fraction glycosylée ($\leq 20\%$), le diagnostic de la maladie de Still ne souffre pas de doute. A travers les différents travaux scientifiques publiés jusqu'à ce jour, la maladie de Still de l'adulte est de plus en plus connue même dans ces formes atypiques. Le fait de s'acharner à éliminer un diagnostic différentiel ne fait que retarder la prise en charge de ces patients et les exposer à des complications rares mais graves.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Fautrel B. Maladie de Still de l'adulte et forme systémique de l'arthrite juvénile idiopathique ayant évolué à l'âge adulte. Protocole national de diagnostic et de soins. 2017. www.has-santé.fr.
2. Kahn MS. Adult Still's disease. Still many issues unresolved. J Rheumatol. 1996;23: 2015-6.
3. Ohta A, Yamaguchi M, Kaneoka H, Nagayoshi T, Hiida M. Adult Still's Disease, Review of 228 case from the literature. J Rheumatol. 1987; 14: 1139-46.

Figure 6 : Algorithme d'aide au diagnostic [16]



4. Baywater EG. STILL's disease in the adult. *Ann rheum dis* 1971; 30: 121-33.
5. Still GF. On a form of chronic joint disease in children. *Med Chir Trans.* 1897;80:47 Reprinted in *Arch. Dis. Child.* 1941; 16: 156-165.
6. 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. *Rev MedInterne* 2015;36:319-327.
7. Mitrovic S, Fautrel B. New Markers for Adult-Onset Still's Disease. *Joint Bone Spine* 2018;85(3):285-293.
8. Wakai K, Ohta A, Tamakoshi A, Ohno Y, Kawamura T, Aoki R, et al. Estimated prevalence and incidence of adult Still's disease: findings by a nationwide epidemiological survey in Japan. *J Epidemiol* 1997;7:221-5.
9. Asanuma Y F, Mimura T, Tsuboi H, Noma H, Miyoshi F Yamamoto K. Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan. *Mod Rheumatol.* 2015;25 (3): 393-400.
10. Elkayela F. Profil Clinique, thérapeutique et évolutif de la maladie de Still de l'adulte. Thèse n° 194. Université de Marrakech 2019.
11. 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.
12. Jabri Z. Maladie de Still de l'adulte A propos de 08 cas. Thèse n° 40/19. Université Sidi Mohamed Benabdallah 2019
13. 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
14. 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.
15. Ificene M A, Mechid F, Hanni R, Benaziez R, Ali E H, Beggar M, Brik G H, Dahou Makhouloufi C. Maladie de Still de l'adulte: experience du service de rhumatologie du CHU Bab El Oued. Congrès LAAR. 2015
16. Abbaci Daghor K, Berrah A. Caractéristiques cliniques, paracliniques et évolutives de la maladie de Still de l'Adulte. Thèse de Doctorat en sciences médicales. Faculté de Médecine d'Alger. 2020
17. Ohta A, Yamaguchi M, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima H, Kashiwagi H et al. Adult Still's disease: a multicenter survey of Japanese patients. *J Rheumatol* 1990;17:1058-63.
18. Wouters JM, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Adult onset Still's disease in the elderly: a report of two cases. *J Rheumatol* 1985;12:791-3.
19. Uson J, Pena JM, del Arco A, Barbado FJ, Vazquez JJ. Still's disease in a 72-year old man. *J Rheumatol* 1993;20:1608.
20. Kim JJ, Kim J-K, Shim S-C, Choe J-Y, Kim T-H, Jun J-B, et al. MEFV gene mutations and their clinical significance in Korean patients with adult-onset Still's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(Suppl. 77):60-3.
21. Cosan F, Emrence Z, Erbag G, Azakli H, Yilmazer B, Yazici A. The association of TNFRSF1A gene and MEFV gene mutations with adult onset Still's disease. *Rheumatol Int* (2013) 33:1675-1680.
22. Wakil SM, Monies DM, Abouelhoda M, Al-Tassan N, Al-Dusery H, Naim EA, et al. Association of a mutation in LACC1 with a monogenic form of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* 2015;67(1):288-95.
23. Escudero FJ, Len O, Falcó V, de Sevilla TF, Sellas A. Rubella infection in adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2000;59:493.
24. Van de Putte LB, Wouters JM. Adult-onset Still's disease. *Baillieres Clin Rheumatol* 1991;5:263-75
25. Perez C, Artola V. Adult Still's disease associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Infect Dis* 2011;32:E105-6.
26. Kádár J, Petrovic E. Adult-onset Still's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;18:663-76
27. Hofheinz K, Schett G, Manger B. Adult onset Still's disease associated with malignancy cause or coincidence. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2016;45:621-626
28. Liozon E, Ly KH, Vidal-Cathala E, Fauchais AL. Adult-onset Still's disease as a manifestation of malignancy: report of a patient with melanoma and literature review. *Rev Med Interne* 2014;35:60-4.
29. Jung SY, Park YB, Ha YJ, Lee KH, Lee SK. Serum calprotectin as a marker for disease activity and severity in adult-onset Still's disease. *J Rheumatol* 2010;37:1029-34.
30. Zou YQ, Lu LJ, Li SJ, Zeng T, Wang XD, Bao CD, et al. The levels of macrophage migration inhibitory factor as an indicator of disease activity and severity in adult-onset Still's disease. *Clin Biochem* 2008; 41:519-24.
31. Chen DY, Lan JL, Lin FJ, Hsieh TY. Association of intercellular adhesion molecule-1 with clinical manifestations and interleukin-18 in patients with active, untreated adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum* 2005;53:320-7.
32. Priori R, Colafrancesco S, Alessandri C, Minniti A, Perricone C, Iaiani G, et al. Interleukin 18: a biomarker for differential diagnosis between adult-onset Still's disease and sepsis. *J Rheumatol* 2014; 41(6):1118-23.
33. Rooney T, Murphy E, Benito M, Roux-Lombard P, Fitz Gerald O, Dayer JM, et al. Synovial tissue interleukin-18 expression and the response to treatment in patients with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63(11):1393-8.
34. Lotito AP, Silva CA, Mello SB. Interleukin-18 in chronic joint diseases. *Autoimmun Rev* 2007;6(4):253-6.
35. Conigliaro P, Priori R, Bombardieri M, Alessandri C, Barone F, Pitzalis C, et al. Lymph node IL-18 expression in adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(3):442-3.
36. Priori R, Barone F, Alessandri C, Colafrancesco S, McInnes IB, Pitzalis C, et al. Markedly increased IL-18 liver expression in adult-onset Still's disease-related hepatitis. *Rheumatology* (Oxford) 2011;50(4):776-80.
37. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol* 1992;19:424-30.
38. Ribí C. Maladie de Still de l'adulte. *Rev Med Suisse* 2008 ; 4 :1039-44
39. 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. *Clin Rheumatol* 2012;31:175-81.
40. Fehmi Tabak, Aysan Murtezaoglu, Omur Tabak, Resat Ozaras, Bilgul Mete, Zekayi Kutlubay. Clinical Features and Etiology of Adult Patients with Fever and Rash. *Ann Dermatol Vol.* 24, No. 4, 2012.
41. Fautrel B. Maladie de Still de l'adulte. *EMC appareil locomoteur.* 2006; 12-224 A-10.
42. 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.
43. Abbaci-Daghor K, Berrah A. Severe destructive arthritis in adult onset Still's disease. *Rheumatology Advances in Practice* (Oxford) 2019;15:3(1).
44. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S, Décarý F, Salusinsky-Sternbach M, et al. Adult Still's disease: manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine* (Baltimore) 1991;70:118-36.
45. Nataraja C, Griffiths H. Atypical Cutaneous Manifestations in Adult Onset Still's Disease. *Case Reports in Rheumatology.* 2016;4.
46. Lee J J Y, Hsu C K, Liu M F, Chao S C. Evanescent and Persistent Pruritic Eruptions of Adult-Onset Still Disease: A Clinical and Pathologic Study of 36 Patients. *Semin Arthritis Rheum* 2012;42:317-326.
47. Larson A R, Laga A C, Granter S R. The spectrum of histopathologic findings in cutaneous lesions in patients with Still's disease. *Am J Clin Pathol.* 2015;144(6): 945-51.
48. Nagai Y, HASEGAWA M, OKADA E, HATTORI T, TAGO O, ISHIKAWA O. Clinical follow-up study of adult-onset Still's disease. *Journal of Dermatology* 2012;39: 898-901
49. Fautrel B. Adult-onset Still disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22:773-92
50. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux I, Iwaz J, Sève P. Adult onset Still's disease. *Autoimmunity reviews.* (13) 2014;708-712.
51. Fautrel B, Zing E, Golmard JL, LeMoel G, Bissery A, Rioux C, et al. Proposal for a newset of classification criteria for adult-onset still disease. *Med* (Baltimore) 2002;81:194-200
52. Andres E, Rue A, Goichot B, Perrin AE, Grunenberger F, Imler M, Schlienger JL. Maladie de Still de l'adulte et atteinte hépatique: à propos d'une série de 13 patients et revue de la littérature. *Rev Med Interne* 2000; 21 Suppl 4. S 567
53. Gerfaud-Valentin M, Seve P, Iwaz J, Gagnard A, Broussolle C, Durieu I. Myocarditis in Adult-onset Still Disease. *Medicine* 2014;93: 280-289.
54. Gracia-Ramos A E, Contreras-Ortiz J A. Myocarditis in Adult-Onset Still's Disease: Case-Based Review. *Clin rheumatol* 2019;39:933-947.
55. Lethrosne C, B Pernot, P Diot E Diot. Atteinte cardio-respiratoire au cours de la maladie de Still de l'adulte. *Revue des maladies respiratoires* 2013;30:262-271.
56. Delplanque M, Pouchot J, Ducharme-Bénard S, Fautrel B, Benyamine A, Daniel L, Gendre T, Grateau G1, Georgin-Lavialle S. AA amyloidosis secondary to adult onset Still's disease: About 19 cases. *Semin arthritis rheumatol* 2020;50(1):156-165.
57. Saison J, Pérad L, Hot A, Roux M, Mausevelly C, Monarda E et al. Microangiopathie thrombotique au cours d'une maladie de Still. À propos d'un cas. *La Rev Med Interne* 2009;30 : S77-S151.
58. Le Gallou T, Gendrot A, Clément C, Auzary C, Jeanjean C, Geffray L. Maladie de Still de l'adulte et atteinte neurologique. *Rev Med Interne* 2009;30 : S385-S479.
59. Martzolf L, Hinschberger O, Ioannou G, Service Y, Jaeger-Bizet F, Kieffer P. Méningite aseptique et neuropathie à blocs de conduction au cours d'une maladie de Still de l'adulte. *Rev Med Interne* 2009;30: S77-S151.
60. Seo J Y, Suh C H, Jung J Y, Kim A R, Yang J W, Kim H A. The Neutrophil to Lymphocyte Ratio could be a good diagnostic marker and predictor of relapses in adult onset Still's disease. *Medicine* 2017; 96:29.
61. Mitrovic S, Fautrel B. New Markers for Adult-Onset Still's Disease. *Joint Bone Spine* 2018;85(3):285-293.
62. 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
63. 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.
64. Gerfaud-Valentin M, Maucourt Boulch 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.
65. Bae CB, Suh CH, An JM, Jung JY, Jeon JY, Nam JY, Kim HA. Serum S100A12 may be a useful biomarker of disease activity in adult-onset Still's disease. *J Rheumatol.* 2014;41(12):2403-8.
66. Yamashita H, Kubota K, Takahashi Y, Minamimoto R, Morooka M, Kaneko H, et al. Clinical value of (18)F-fluoro-dexyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with adult-onset Still's disease: a seven-case series and review of the literature. *Mod Rheumatol* 2013; 24:645-50.
67. Seddiqui M, Putman M, Dua A. Adult onset Still's disease current challenge and future prospect. *Rheumatology Research and Reviews* 2016;8 17-22.
68. Guilpain and Le Quellec. About the complexity of adult onset Still's disease and advances still required for its management. *BMC Medicine* 2017;15:5
69. Gabay C, Fautrel B, Rech B, Spertini F, Feist E, Kötter I. Open-label, multicentre, dose-escalating phase II clinical trial on the safety and efficacy of tadekinig alfa (IL-18BP) in adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis* 2018;77:840-847

Actualités thérapeutiques dans la prise en charge du patient en syndrome métabolique et non diabétique

F. Hamrou, R. Guermaz, A. Tebaibia

LES OBJECTIFS

- Savoir que le changement du mode de vie, demeure le pivot de la prise en charge du patient en SM, basé essentiellement sur les mesures hygiéno-diététiques.
- Retenir que la prise en charge doit être personnalisée, du fait de l'hétérogénéité de ce syndrome et la multiplicité des facteurs environnementaux.
- Savoir traiter les différents composants du SM.

Le syndrome métabolique (SM) associe un désordre métabolique et hémodynamique à l'origine du risque de développer un diabète de type 2 (DT2), une hypertension artérielle (HTA), une maladie rénale chronique (MRC) réputés pour être à l'origine des maladies cardiovasculaires (MCV). Le patient en SM est à haut risque cardio-vasculaire (RCV) et rénal et sa prise en charge relève d'emblée d'un traitement intensif de chaque composant.

1. MESURES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES

Il est bien établi que le SM survient principalement sur un terrain de susceptibilité génétique. Néanmoins, certains facteurs favorisent son apparition tel que l'obésité abdominale (OA), la sédentarité et l'alimentation hyper énergétique, diabétogène et athérogène⁽¹⁾. La lutte contre l'ensemble de ces facteurs favorisants repose sur le triptyque : perte pondérale, activité physique et alimentation hypocalorique.

1.1. RÉDUIRE LA SURCHARGE PONDÉRALE

La perte pondérale est indispensable dans la stratégie thérapeutique du patient en SM. Elle est basée sur la diminution de la masse grasse et plus particulièrement l'obésité viscérale.

Un amaigrissement de 10% du poids initial réduit de 25 à 30% la quantité de la masse grasse périviscérale⁽²⁾. Aussi, il a été démontré qu'une réduction du poids et du périmètre abdominal améliore sensiblement l'ensemble des anomalies qui caractérisent le SM.

Une diminution de 5 à 10 % du poids diminue la pression artérielle, réduit les triglycérides (TG) plasmatiques en augmentant parallèlement le taux de high density lipoprotein cholesterol (HDLc)⁽³⁾.

La réduction pondérale permet également une diminution de 58% du risque de développer un DT2⁽⁴⁾.

1.2. AMÉLIORER LA QUALITÉ DE L'ALIMENTATION

- L'apport en aliments à index glycémique élevé doit être très restreint.
- Une alimentation pauvre en graisses saturées au profit des **graisses mono ou polyinsaturées et d'acides gras oméga 3 (AG oméga 3)** est suggérée chez le patient en SM. En effet, les AG oméga 3 sont dotés de propriétés anti-inflammatoire, antiagrégant plaquettaire, anti arythmique très remarquables sans oublier leurs effets bénéfiques sur la fonction endothéliale. De ce fait, leur consommation est recommandée.⁽⁵⁾
- Le changement de style de vie a également fait ses preuves sur la baisse des chiffres tensionnels et sur la réduction du RCV.

Cet effet bénéfique des MHD dans la prise en charge de l'HTA ou de la préhypertension (PHTA) a été démontré dans l'étude **Dietary Approaches to**

Tableau1. Recommandations ESC/ESH 2018 sur le changement de mode de vie⁽¹⁸⁾.

restriction d'apport en sel à moins de 5 g/j (IA).

Il est recommandé de limiter la consommation d'alcool à :

- Moins de 14 unités/semaine pour les hommes
- Moins de 8 unités/semaine pour les femmes (IA).

Il est recommandé :

- d'augmenter la consommation de : légumes frais, de fruits, poissons, noix et AG insaturés (huile d'olive)
- de consommer les produits laitiers à faible teneur en gras.
- de diminuer la consommation de viande rouge (IA).

Il est recommandé d'avoir :

- un IMC entre 20-25 kg / m² et
- un périmètre abdominal <94cm chez les hommes et <80 cm chez les femmes. (IA)

Faire de l'exercice physique modéré et régulier au moins 30 min/jour : 5 à 7 jours par semaine). (IA)

Arrêt du tabac avec orientation des patients en consultation de tabacologie. (IB)

I : niveau de preuve élevé

A/ B : Grades de recommandation (A : preuve scientifique établie, B : présomption scientifique).

Stop Hypertension (DASH) ^(11,21). Deux études dédiées à la PHTA, Trials of Hypertension Prevention **THOP1** ⁽²²⁾ et **THOP2** ⁽²³⁾, l'ont également prouvé dans la PHTA.

Le **recours au régime méditerranéen** a été d'un impact positif sur le SM et le risque de morbi-mortalité cardio-vasculaire^(9,10). Il fait appel à la consommation de légumes, de fruits, de noix, d'huile d'olive et d'une faible quantité de viande, d'alcool et de sel ⁽⁹⁾.

Les MHD, même bien appliquées (Tableau 1) selon les recommandations de 2018⁽¹⁸⁾, reconduites en 2019, ne doivent jamais retarder la mise en route du traitement pharmacologique chez ces patients étiquetés à haut RCV.

1.3 LUTTER CONTRE LA SÉDENTARITÉ

La lutte contre la sédentarité est le second aspect de la modification du mode de vie.

En effet, l'exercice physique permet de diminuer la graisse viscérale⁽⁵⁾, d'augmenter le HDLc, de diminuer le taux de TG⁽⁶⁾ et d'augmenter la sensibilité à l'insuline⁽⁷⁾. Autrement dit, l'activité physique agit sur chaque composant du SM, en réduisant de façon indépendante le risque de MCV⁽⁸⁾.

Dès lors, un exercice physique de 30mn par jour, au minimum 3 fois par semaine, fait partie intégrante du programme de prévention du SM selon les recommandations. La marche rapide, le vélo, la natation, le jogging sont des activités suggérées^(1,8). Le sport d'endurance peut être proposé tout en tenant compte des affections rhumatologiques et cardiologiques associées⁽¹⁾.

L'activité physique est considérée donc comme un outil thérapeutique très efficace dans la prise en charge du patient en SM et son maintien de manière régulière et au long cours est indispensable.

2. TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX DES DIFFÉRENTS COMPOSANTS DU SM

2.1.L'OBÉSITÉ

L'obésité est une maladie chronique complexe. Le seul recours à l'exercice physique et au régime hypocalorique pour sa prise en charge offre selon certains auteurs un résultat modeste⁽¹²⁾. Actuellement, sa prise en charge relève d'un traitement médical et ou chirurgical.

Ces vingt dernières années, la pharmacothérapie de l'obésité a connu de nombreux revers, et actuellement de nouveaux médicaments émergent.

Les approches médicales actuelles de la prise en charge de l'obésité font appel aux molécules à^(13,14):

o **action centrale** qui agissent via la stimulation de la satiété ou l'inhibition de l'appétit (interaction directe entre les voies des neurotransmetteurs)

o **action périphérique** de développement récent et représentées par les analogues du Glucagon-Like Peptide-1 (GLP)-1. Le **Liraglutide** a été utilisé avec succès dans le traitement du DT2 et, devant la constatation d'effets potentiels, notamment sur la perte pondérale, il est actuellement le seul analogue GLP-1 approuvé pour le traitement de l'obésité.

Récemment, un nouvel agoniste des récepteurs du GLP-1, le **Semaglutide**, a été lancé aux États-Unis pour le traitement du DT2. Malgré son effet remarquable sur l'obésité, son utilisation n'est pas encore approuvée dans cette indication.

Comparé à ces deux molécules à action périphérique, **l'Orlistat** a un effet modeste sur la perte pondérale.

2.2. TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

L'HTA est un véritable problème de santé publique et sa prise en charge est basée sur deux stratégies recommandées par les sociétés européennes de cardiologie (ESC) et d'hypertension artérielle (ESH)⁽¹⁸⁾.

- Initiation du traitement médicamenteux

Il ressort des dernières recommandations européennes sur l'initiation du traitement antihypertenseur que pour le patient en SM, quel que soit le grade de l'HTA, un traitement antihypertenseur doit être prescrit parallèlement au changement de style de vie ⁽¹⁸⁾.

- Cibles thérapeutiques

En 2019, les experts de l'ESC/ESH sont revenus sur les cibles définies en 2018. Pour la plupart des hypertendus, quelles que soient les comorbidités associées, la cible est de 130/80 mmHg (<140/90mmHg et sans aller au-dessous de 120/70mmHg) à la condition que le traitement antihypertenseur soit bien toléré. Les valeurs cibles de pression artérielle selon le profil patient sont rapportées dans le tableau 2.

Tableau2. Valeurs cibles de pression artérielle(19)

Valeurs cibles de pression artérielle		
Recommandations générales		
Valeur cible de pression artérielle (tous patients) < 140/90mmHg		
- En cas de bonne tolérance < 130/80mmHg - Correspondant à : systolique < 125mmHg (mesure de la pression sur 24h), systolique < 130mmHg (mesure de la pression artérielle à domicile)		
Valeurs cibles de pression diastolique < 80 mm Hg		
Tous les patientshypertendus, indépendamment du risque cardiovasculaireou des comorbidités		
Valeurs cibles de pression artérielle dans les sous -groupes		
Sous- groupes	Age <65ans	Age > 65ans
Hypertension non compliquée	Syst.120-<130, PAS<120	PAS. 130-<140(selon la tolérance)
Coronaropathie	120-<130/70-<80	130-140/70-<80
Maladie rénale chronique	PAS. 130-<140 (selon tolérance et fonction rénale)	
Hypertrophie ventriculaire gauche	PAS. 120-130	
Après accident vasculaire cérébral/AIT	PAS 120-130	

PAS : pression artérielle systolique

Le choix du traitement

Les différentes classes recommandées sont aux nombres de 5 : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII), les diurétiques les inhibiteurs calciques(IC)et les β-bloquants(BB). Le choix de ces classes est plus basé sur leur capacité à réduire les évènements cardio-vasculaires et la morbi-mortalité cardio-vasculaire globale que sur leur action sur la baisse de la pression artérielle qui est équivalente.

Les autres classes thérapeutiques, tels que les antihypertenseurs à action centrale et les antagonistes des récepteurs des minéralo-corticoïdes, en raison de leurs effets secondaires majeurs, sont d'utilisation restreinte. Ils sont indiqués en association avec les autres classes thérapeutiques lorsque la pression artérielle est non contrôlée. Les *bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone* (BSRAA) sont la classe thérapeutique *la plus utilisée*. Le recours au double blocage du système rénine angiotensine pour traiter l'HTA n'est pas recommandé, car aucun effet supplémentaire bénéfique n'est observé ; bien au contraire, il expose à la majoration des effets indésirables rénaux. Le traitement sera individualisé selon le RCV global, les comorbidités et l'âge tel que préconisé dans les derniers guidelines de 2018/ 2019 ⁽¹⁸⁾.

2.3. TRAITEMENT DE LA PRÉHYPERTENSION

Les recommandations sur la prise en charge de la PHTA restent un sujet controversé. A ce jour, aucune étude interventionnelle de haute qualité méthodologique n'est parvenue à montrer un résultat probant dans une population présentant une PHTA⁽²⁰⁾. Mais dans le cas d'une PHTA avec un RCV élevé (maladie cardio-vasculaire ou coronaire avérées), la mise en route du traitement pharmacologique est indiquée ⁽¹⁸⁾.

2.4. TRAITEMENT DE LA DYSLIPIDÉMIE

De 2011 à ce jour ⁽²⁶⁻²⁸⁾, les recommandations européennes de cardiologie (ESC) et d'athérosclérose (EAS), s'accordent sur l'évaluation du niveau de RCV total et sur l'intervention thérapeutique de la dyslipidémie. Le risque SCORE est l'outil utilisé pour l'estimation de la mortalité cardiovasculaire à 10 ans. Toutefois chez le patient en SM, classé d'emblée à haut RCV et dont le profil lipidique expose au risque accru d'évènements cardio-vasculaires via l'athérosclérose, cette démarche ne s'applique pas. La prise en charge relève alors d'un traitement intensif⁽²⁹⁾.

La cible thérapeutique du LDLc est fonction du RCV. Elle est revue à la baisse dans ces dernières recommandations :

- chez les patients **à très haut RCV en prévention secondaire ou primaire**, la réduction du LDLc doit être de plus de 50% ou atteindre un taux <0.55g/l (classe IA).
- Les sujets en SM et en situation de prévention secondaire relèvent de cette recommandation
- Quant aux patients **à haut RCV**, la réduction du LDLc doit être de plus de 50% ou atteindre un taux < 0.7g/l (classe IA).
- Les sujets en SM et en prévention primaire relèvent de cette recommandation.

LE CHOIX THÉRAPEUTIQUE

• Statine

La réduction du taux de LDLc, dépend à la fois de l'intensité de la dose et du type de statine utilisée. Une statine à forte dose est celle qui réduit le LDLc de plus de 50%, et elle est d'intensité modérée lorsqu'elle diminue le LDLc de 30-50%.

L'utilisation de statines de forte intensité est recommandée jusqu'à la dose maximale tolérée afin d'atteindre l'objectif de LDLc(classe IA). Elles sont aussi recommandées en première intention chez le sujet à haut risque cardiovasculaire et dans les hypertriglycéridémies (TG >2g/L) (classe I niveau B).

Ezétimibe

Cette nouvelle classe thérapeutique d'agents hypo lipidémiants inhibe de façon sélective l'absorption intestinale du cholestérol. Elle est utilisée en seconde ligne en association avec les statines si l'objectif n'est pas atteint (classe I B) ou en cas d'intolérance de ces dernières.

Inhibiteurs du PCSK9

Le gène PCSK9, codant pour l'hypercholestérolémie familiale autosomique dominante, joue un rôle essentiel dans la régulationde la concentration des particules LDLc.

Récemment, deux *inhibiteurs du PCSK9*, *l'alirocumab* et *l'évolocumab* sont rentrés dans la pharmacopée des traitements permettant de diminuer, chez les patients à haut risque, le taux de

LDLc et donc les évènements cardiovasculaires.

Ils sont indiqués en prévention secondaire et dans les hypercholestérolémies familiales en cas de non atteinte des objectifs de LDLc avec une dose maximale tolérée de statine et d'ézétimibe (classe I)⁽³²⁾

2.5. TRAITEMENT DE LA DYSGLYCÉMIE

Au cours du SM, la prise en charge des états pré diabétiques, comme rapporté précédemment, est basée essentiellement sur la réduction pondérale et l'exercice physique, permettant ainsi de retarder l'installation du DT2.

L'effet bénéfique du changement de style de vie a été démontré dans le Diabetes Prevention Program (DPP) qui a montré, après une randomisation de 10 ans, un taux cumulé de diabète plus faible dans le groupe « intervention » par rapport au groupe témoin⁽¹⁾

CHOIX THÉRAPEUTIQUE

Metformine

La metformine, malgré son rôle potentiel sur l'insulinosensibilité et les états pré diabétiques bien démontré dans le DPP (une réduction de 30% du risque de survenue d'un diabète par rapport au groupe témoin), elle ne dispose pas d'AMM dans la prévention du DT2.

Glitazones

L'apport des glitazones chez les patients en prédiabète et en insulinoresistance est très bénéfique. En effet, les glitazones sont connues par leurs bienfaits sur la diminution de la glycémie post prandiale, sur l'insulinoresistance, sur la dysfonction endothéliale et sur le processus inflammatoire. Cependant, la survenue d'évènements cardiovasculaires graves a imposé la suspension de leur AMM et leur retrait du marché⁽¹⁾.

Acarbose

L'acarbose est un inhibiteur de l'alpha glucosidase. Il réduit l'absorption intestinale du glucose. Son action principale est observée sur la glycémie post prandiale qui est considérée comme un facteur de risque indépendant de MCV⁽³³⁾.

Le rôle bénéfique du traitement par l'acarbose a été rapporté dans l'étude STOPNIDDM⁽³⁴⁾, où sa prescription précoce chez les patients intolérants au glucose a permis de réduire de 25% le risque de développer un diabète. Il était également associé à une baisse de 49 % du risque d'évènements cardiovasculaires et de 34 % de celui de développer une HTA⁽¹⁾ L'inconvénient avec cette classe thérapeutique est lié d'une part à la fréquence des effets secondaires notamment digestifs et d'autre part à la nécessité de prendre trois prises quotidiennes, mettant en jeu l'observance du traitement.

3. TRAITEMENT CHIRURGICAL DE L'OBÉSITÉ

La chirurgie bariatrique (CB) est la seconde arme thérapeutique utilisée dans la prise en charge de l'obésité. Initialement perçue comme « un traitement agressif et exclusivement symptomatique », cette nouvelle approche connaît aujourd'hui un développement important nécessitant un consentement éclairé du patient⁽¹⁵⁾.

La CB permet au patient d'obtenir :

- une perte de poids significative et durable,
- une amélioration de la qualité de vie,
- une rémission ou une amélioration des comorbidités liées à l'obésité et une augmentation de l'espérance de vie.

Ses principales indications et contre-indications sont résumées dans le tableau 3.

Tableau3. . Les principales indications et contre-indications de la CB(17).

INDICATIONS	CONTRE-INDICATIONS
•En 1ère intention en cas d'IMC > 40 kg/m2 ou IMC > 35 kg/m2 associé à au moins une comorbidité : HTA, SAOS, troubles respiratoires sévères, désordres métaboliques sévères (maladies ostéo-articulaires invalidantes, NASH). •En 2ème intention après échec d'un traitement médical, nutritionnel, diététique et psychothérapeutique bien conduit pendant 6–12 mois. •Absence de perte de poids suffisante ou absence de maintien de la perte de poids	•Troubles cognitifs ou mentaux sévères •Troubles du comportement alimentaire sévères et non stabilisés •Incapacité prévisible du patient à participer à un suivi médical prolongé •Dépendance à l'alcool et autres toxicomanies •Absence de prise en charge médicale préalable identifiée •Maladies mettant en jeu le pronostic vital à court et moyen terme •Contre-indications à l'anesthésie générale.

SAOS : syndrome d'apnée obstructif du sommeil. NASH : non alcoolic steato-hepatitis

CONCLUSION

Le SM est un concept clinico-biologique complexe et multifactorielle. Le changement du mode de vie alimentaire et la sédentarité sont les déterminants essentiels de son apparition auxquels se surajoute la prédisposition génétique.

Le traitement médical doit être institué au moment opportun pour prévenir la survenue du diabète et les événements cardio-vasculaires et rénaux. Il doit être considéré comme un accompagnement des modifications de mode de vie qui restent le pivot de la prise en charge.

MOTS CLÉS

Syndrome métabolique – Modifications du style de vie - analogues du GLP1-Inhibiteurs du PCSK9- Chirurgie bariatrique

BIBLIOGRAPHIE

1. Hansel B, Bastard J, Bruckert E. Syndrome métabolique. Endocrinologie-nutrition. 2011.
2. Scheen A. Le syndrome métabolique: physiopathologie et traitement. Athérosclérose, athéromatose. 2006;162-90.
3. Gin H, Rigalleau V. Insulinorésistance: approches thérapeutiques. 1999.
4. Andreelli F, Ziegler O, editors. Comment prendre en charge le syndrome métabolique? Annales d'endocrinologie; 2005: Elsevier.
5. Ross R, Dagnone D, Jones PJ, Smith H, Paddags A, Hudson R, et al. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men: a randomized, controlled trial. Annals of internal medicine. 2000;133(2):92-103.
6. Katzmarzyk PT, Leon AS, Wilmore JH, Skinner JS, Rao D, Rankinen T, et al. Targeting the metabolic syndrome with exercise: evidence from the HERITAGE Family Study. Medicine & Science in Sports & Exercise. 2003;35(10):1703-9.
7. Holten MK, Zacho M, Gaster M, Juel C, Wojtaszewski JF, Dela F. Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content, and insulin signaling in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes. Diabetes. 2004;53(2):294-305.
8. Boursier V. Le syndrome métabolique. Journal des maladies vasculaires. 2006;31(4):190-201.
9. Baudet M, Daugareil C, Ferrieres J, editors. Prévention des maladies cardiovasculaires et règles hygiéno-diététiques. Annales de cardiologie et d'angiologie; 2012: Elsevier.
10. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. Jama. 2004;292(12):1440-6.
11. Azadbakht L, Mirmiran P, Esmailzadeh A, Azizi F, Azizi F. Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. Diabetes care. 2005;28(12):2823-31.
12. Favre L, Golay A. L'évolution nécessaire du traitement de l'obésité. 2019.
13. Gargallo-Vaamonde J, Frühbeck G, Salvador J. New advances and novel approaches in obesity pharmacotherapy. Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research. 2019;4:75-82.
14. Pucci A, Finer N. New medications for treatment of obesity: metabolic and cardiovascular effects. Canadian Journal of Cardiology. 2015;31(2):142-52.
15. R. Caiazzo LA, F. Pattou. Principes du traitement chirurgical de l'obésité sévère. Médecine des maladies Métaboliques. 2008 2 (5):467-71.
16. Ciangura C, Corigliano N. Chirurgie de l'obésité et ses complications. La Revue de médecine interne. 2012;33(6):318-27.

17. Ciangura C, Nocca D, Lindecker V. Recommandations de bonnes pratiques pour la chirurgie de l'obésité. La Presse Médicale. 2010;39(9):953-9.
18. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European heart journal. 2018;39(33):3021-104.
19. Frederick Bierreth CG, Thomas Dieterlea. Des nouvelles lignes directrices européennes sur l'hypertension. Primary And Hospital Care – Médecine Interne Générale. 2018;18(15):265–9.
20. Huang Y, Cai X, Li Y, De Jonghe M, Fraipont B. Préhypertension: risque d'AVC augmenté? minerva. 2014;13(9):114.
21. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. New England journal of medicine. 2001;344(1):3-10.
22. Stevens VJ, Corrigan SA, Obarzanek E, Bernauer E, Cook NR, Hebert P, et al. Weight loss intervention in phase 1 of the Trials of Hypertension Prevention. Archives of internal medicine. 1993;153(7):849-58.
23. Kumanyika S, Cook N, Cutler J, Belden L, Brewer A, Cohen J, et al. Sodium reduction for hypertension prevention in overweight adults: further results from the Trials of Hypertension Prevention Phase II. Journal of human hypertension. 2005;19(1):33.
24. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, et 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(19):2560-71.
25. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Boehm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Blood pressure. 2013;22(4):193-278.
26. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. European heart journal. 2016;37(39):2999-3058.
27. Francis Mach CB, Alberico L. Catapano, Konstantinos C. Koskinas, Manuela Casula, Lina Badimon, John Chapman et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). European Heart Journal 2019;00:178.
28. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). European heart journal. 2011;32(14):1769-818.
29. Vergès B. Physiopathologie de la dyslipidémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2. Nutrition clinique et métabolisme. 2007;21(1):9-16.
30. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. New England Journal of Medicine. 2017;376(18):1713-22.
31. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. New England Journal of Medicine. 2018;379(22):2097-107.
32. Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK, Amarencu P, Belch JJ, Borén J, et al. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. European heart journal. 2018;39(14):1131-43.
33. Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, Monnier L, Moses A, Owens D, et al. Postprandial glucose regulation and diabetic complications. Archives of internal medicine. 2004;164(19):2090-5.
34. Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. The Lancet. 2002;359(9323):2072-7.

Apnée du sommeil et diabète type 2 : ce qu'il faut connaître

M. Ammi, L. Lattafi, A. Mammeri, S. Grine, M. Lebdjiri, N. Ait Said, S. Zekri, A. Tebaibia

Service de médecine interne, EPH Elbiar

I. INTRODUCTION

Le syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) est une pathologie fréquente caractérisée par un collapsus répété du pharynx au cours du sommeil responsable d'une hypoxémie intermittente, d'une fragmentation de sommeil et d'importantes modifications des pressions intrathoraciques liées aux efforts respiratoires^[1]. Le SAOS est une pathologie grave en tant que facteur de risque cardiovasculaire majeur^[1] mais aussi à cause de ses répercussions diurnes : somnolence, troubles de la mémoire et altération de la fonction cognitive^[2]. Le SAOS concerne 2 à 4% de la population adulte et sa prévalence ne cesse d'augmenter^[3], les dernières enquêtes épidémiologiques en population générale permettent d'estimer qu'environ 6 % des femmes et 13 % des hommes adultes sont potentiellement atteint d'un SAOS cliniquement significatif^[4]. D'autre part le diabète est une véritable maladie cardiovasculaire de part la sévérité des complications cardiaques, cérébrales et vasculaires périphériques et leur fréquence qui sont deux à trois plus importantes que chez le sujet non diabétique.

Le SAOS et le diabète sont fréquemment associés en raison d'un facteur de risque commun qui est l'obésité et surtout l'obésité abdominale, ils partagent donc une prévalence comparable et les mêmes risques cardiovasculaires. Compte tenu du nombre de patients diabétiques en augmentation constante, de la relation de ces deux affections avec l'obésité, des risques cardiovasculaires associés, le SAOS est devenu une préoccupation importante pour les médecins prenant en charge des patients diabétiques.

II. PRÉVALENCE DU DIABÈTE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SAOS

Des études récentes ont permis de mieux préciser la prévalence du diabète chez le sujet atteint de SAOS. Dans une étude prospective de Reichmuth et al., portant sur 1 300 sujets avec un indice de masse corporelle (IMC) moyen de 30 kg/m², la prévalence du diabète connu était de 14,7 % lorsque l'index d'apnée hypopnée (IAH) était supérieur à 15 par heure, contre 2,8 % en absence de SAOS. Après ajustement à l'âge, à l'IMC et au sexe, le risque relatif de diabète restait élevé à 2,3 lorsque l'IAH était supérieur à 15 par heure^[5].

Meslier et al. Rapportaient que 30 % des patients atteints de SAOS étaient diabétiques et 20 % avaient une intolérance au glucose après une charge orale en glucose^[6].

III. PRÉVALENCE DU SAOS CHEZ LES DIABÉTIQUES :

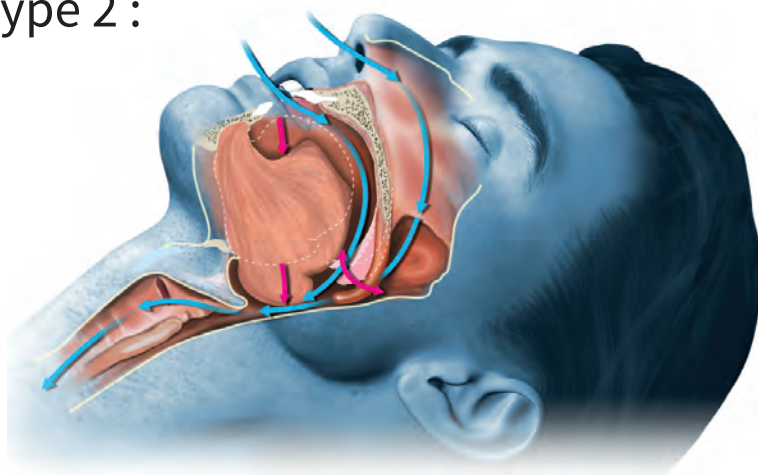
West et al. évaluent en 2006 ; la prévalence du SAOS par oxymétrie nocturne associé à un questionnaire d'évaluation de la somnolence (questionnaire de Berlin) chez 1 682 diabétiques hommes. 23% des patients diabétiques avaient un SAOS^[7]. En 2014, l'étude paneuropéenne European Sleep Apnea Cohort (ESADA) (24 laboratoires du sommeil) a retrouvé, sur 6 616 adultes, une prévalence du diabète de type 2 de 6,6 % parmi les sujets non apnéiques, et de 14,1, 21,0 et 28,9 % chez les sujets présentant respectivement un SAOS léger, modéré et sévère^[8]. Après ajustement sur l'ethnie, l'âge, le sexe, la durée de sommeil, le tabagisme, la consommation d'alcool, le score d'Epworth pour la somnolence, les comorbidités et les médicaments, l'IMC et le tour de cou, les Odds Ratio (OR) pour la présence d'un diabète (connu, traité ou diagnostiqué par une HbA1c > 6,5 %) étaient respectivement de 1,33 (IC 95 % : 1,04-1,72), 1,73 (IC 95 % : 1,33-2,25) et 1,87 (IC 95 % : 1,45-2,42) pour le SAOS léger, modéré et sévère.

IV. SAOS ET DIABÈTE : MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Plusieurs mécanismes survenant au cours de l'apnée du sommeil, sont responsables des conséquences métaboliques et des complications cardiovasculaires.

FRAGMENTATION DU SOMMEIL, HYPOXIE INTERMITTENTE ET MODIFICATION DE PRESSION INTRATHORACIQUE

Les conséquences immédiates des événements respiratoires survenant au cours du sommeil sont représentées par une hypoxie intermittente (cycles de désaturation/réoxygénation), hypercapnie transitoire durant le collapsus pharyngé, des variations considérables des pressions intrathoraciques du fait des efforts respiratoires du patient pour lutter contre le collapsus, la survenue de micro-éveils terminant les événements respiratoires et entraînant une fragmentation du sommeil. Parmi tous ces facteurs la sévérité de l'hypoxémie intermittente nocturne reste le principal déterminant et prédicteur des complications cardiovasculaires et métaboliques.



ACTIVATION SYMPATHIQUE, STRESS OXYDANT, INFLAMMATION DE BAS GRADE.

Les stimuli contemporains de chaque événement respiratoire vont engendrer des mécanismes chroniques d'adaptation à l'hypoxie intermittente. Des études sur cultures cellulaires, sur modèles animaux et chez l'homme ont permis de montrer que l'hypoxie intermittente entraîne une hyperactivité sympathique^[9,10], une inflammation systémique et vasculaire via la Nuclear Factor-Kappa B (NF-kB)^[11], un stress oxydant^[12] et une stimulation pro-inflammatoire du tissu adipeux via l'hypoxie et l'Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1) (diminution des adiponectines, infiltration macrophagique via une augmentation de Monocyte Chemoattractant Protein-1 [MCP-1])^[13,14]. La fragmentation du sommeil entraîne également des perturbations du cycle nyctéméral de la sécrétion de cortisol et de l'axe somatotrope résultant en une baisse de l'Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1)^[15].

La libération de catécholamines entraînerait une stimulation de la glycogénolyse et favoriserait la néoglucogenèse hépatique.

CONSÉQUENCES VASCULAIRES : DYSFONCTION ENDOTHÉLIALE, MODIFICATION TENSIONNELLE, RIGIDITÉ ARTÉRIELLE

L'hyperactivité sympathique, l'inflammation et le stress oxydant conduisent à une dysfonction endothéliale, un remodelage vasculaire caractérisé par une augmentation de la rigidité artérielle et de l'athérosclérose^[16,17]. L'hypoxie intermittente est également à l'origine d'une activation du chémoréflexe qui participe à l'hyperactivité sympathique et à l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone. Ces deux mécanismes renforcent le tonus vasoconstricteur en l'absence de contre-régulation par le baroréflexe artériel (sa sensibilité est diminuée par l'hypoxie intermittente). Ces mécanismes sont à l'origine de l'association dose-réponse très forte entre SAOS et HTA. La dysfonction endothéliale et par conséquent l'altération microcirculatoire pourraient contribuer aux complications microvasculaires du diabète en favorisant également l'augmentation des produits avancés de la glycation et des altérations de la signalisation de la protéine kinase C^[18,19].

Au plan rénal, l'HTA et les anomalies de régulation du système rénine-angiotensine-aldostérone pourraient expliquer le lien entre le SAOS et la maladie rénale diabétique^[20].

CONSÉQUENCES MÉTABOLIQUES : INSULINORÉSISTANCE, INSULINO-SÉCRÉTION, DYSLIPIDÉMIE

L'hyperactivité sympathique augmente la glycogénolyse et la néoglucogenèse hépatique. Les flux d'acides gras libres vers le foie et le muscle sont également augmentés par activation de la lipolyse, ce qui favorise l'insulinorésistance mais aussi l'aggravation des hépatopathies non alcooliques dysmétaboliques^[21]. Des études fondamentales ont montré un effet apoptotique de l'hypoxie intermittente sur des cellules bêta pancréatiques lié au stress oxydant^[22,23]. L'hypoxie intermittente induit une inflammation du tissu adipeux et favorise la lipolyse^[24]. La sévérité du SAOS est liée de manière dose dépendante avec la dyslipidémie combinée ou dyslipidémie d'insulinorésistance (élévation des triglycérides et baisse du High Density Lipoprotein-Cholesterol [HDL-c]) après ajustement sur les facteurs confondants^[25], figure 1

V. DIAGNOSTIC DU SAOS CHEZ LE DIABÉTIQUE

Deux symptômes dominent le tableau clinique du SAOS : le ronflement et l'hyposomnolence diurne. Le ronflement est fréquemment rapporté. Son caractère bruyant, et par conséquent invalidant, motive souvent le patient à consulter. Il survient presque toutes les nuits, quelle que soit la position du dormeur. Il est interrompu par des pauses respiratoires ; la reprise de la respiration s'accompagnant d'un ronflement encore plus sonore. D'autres symptômes moins fréquents sont à relever, comme la pollakiurie nocturne, l'énurésie, les sudations nocturnes importantes, l'agitation nocturne,

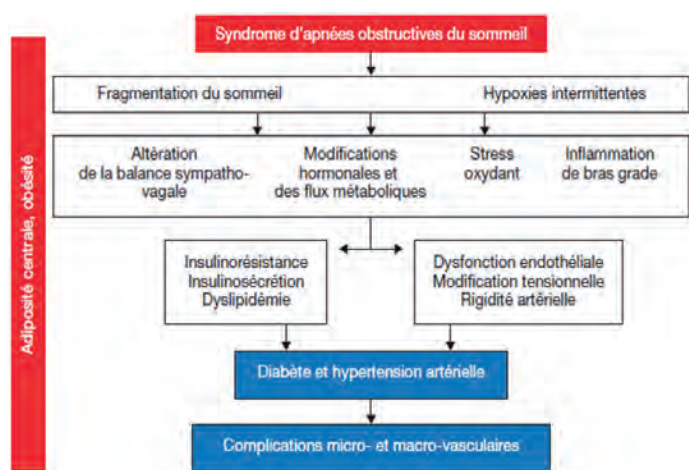


Figure 1 : Synthèse des conséquences cardiométaboliques du SAOS.

la sensation d'être réveillé et de ne pas pouvoir respirer, et enfin l'impression d'un sommeil non réparateur.

Ce sommeil non-récupérateur aura pour conséquences des signes cliniques diurnes, marqués par la somnolence dans la journée qu'il faudra quantifier à l'aide d'un questionnaire de somnolence ; le questionnaire d'Epworth est le plus utilisé [26]. Un endormissement spontané sera observé pendant certaines périodes de la journée (repas, télévision, conduite...) et pourra être associé à une irritabilité, des troubles mnésiques et de l'humeur et à une fatigue inexplicable. Or, il s'agit de symptômes plus ou moins spécifiques, dont certains peuvent également être objectivés chez le DT2. C'est le cas de l'asthénie dont se plaignent souvent les patients, surtout lorsqu'ils sont déséquilibrés sur le plan métabolique. Durant la nuit, la polyurie qui témoigne de la glycosurie est fréquente chez le diabétique. Les hypoglycémies nocturnes peuvent entraîner des épisodes de transpiration, et être responsables de sommeil agité et de céphalées matinales. Enfin, les ronflements nocturnes sont très fréquents dans la population générale (40 à 60 %) et ce, d'autant qu'il s'agit d'hommes en surcharge pondérale, voire obèse. On retrouve ici les caractéristiques anthropométriques des patients DT2.

Le diagnostic de certitude du SAOS repose sur l'enregistrement simultané de paramètres de la ventilation et du sommeil : la polysomnographie (PSG) pendant la nuit. Cet examen permet sur l'enregistrement électro-encéphalographique d'objectiver les stades du sommeil et les micro-éveils. L'enregistrement de la ventilation comporte le flux nasal, le ronflement, la saturation en oxygène, les mouvements thoraciques et de l'abdomen. La PSG permet ainsi de quantifier le nombre d'apnées et d'hypopnées par heure de sommeil, de déterminer leur type (obstructif, central ou mixte). Néanmoins, il reste un examen relativement lourd, nécessitant une infrastructure spécialisée (Laboratoire de sommeil), et dont la réalisation et l'interprétation sont longues, une autre alternative en l'occurrence la polygraphie ; un examen simple permettant l'enregistrement de la saturation, bruits trachéaux, flux naso-buccal, mouvements thoraciques et abdominaux.

Cet examen a l'avantage de pouvoir être réalisé au domicile du patient, permettant ainsi une analyse plus proche de la vie quotidienne, contrairement à l'enregistrement hospitalier de la PSG [27].

VI. SAOS ET ÉQUILIBRE GLYCÉMIQUE

Nombreuses sont les études, qui ont démontré le lien entre le SAOS et l'équilibre glycémique. Aronhson et al., explorant 60 patients diabétiques, retrouvaient 75 % des patients avec un IAH > 5/h. Le niveau d'HbA1c était d'autant plus élevé que le SAOS était sévère : +1,49 % pour un SAOS léger, +1,93 % pour un SAOS modéré et +3,69 % pour un SAOS sévère [28]. Laaban et al., ne retrouvaient pas de différence sur l'HbA1c, quelle que soit la sévérité du SAOS mais les patients sélectionnés avaient tous un diabète déséquilibré justifiant leur hospitalisation [29]. Dans la cohorte française des pays de la Loire, chez des patients explorés pour SAOS et sans diabète connu, l'IAH était indépendamment associé à HbA1c. Une HbA1c > 6 % était chez 10,8 % pour un IAH < 5/h, 34,2 % pour un IAH > 50/h [30]. De même, Shpirer et al., chez 30 patients non connus comme diabétiques ou prédiabétiques mais dont les 2/3 avaient une HbA1c > 6 %, retrouvaient une plus grande proportion de SAOS si l'HbA1c était plus élevée. Ils notaient une corrélation avec la désaturation exprimée en moyenne et en temps passé à une saturation < 90 % [31].

VII. EFFET DU TRAITEMENT DU SAOS SUR LE DIABÈTE

Le traitement ventilatoire par pression positive continue nocturne (PPC) constitue le traitement de référence du SAOS. Il consiste à maintenir une pression continue positive dans les voies aériennes supérieures pour empêcher leur collapsus.

Dans la mesure où le SAOS pourrait altérer la tolérance glucosée, la PPC devrait avoir un effet sur les anomalies glucidiques. Ces effets favorables de la PPC ont été rapportés par Harsch et al. Sur une série de 40 patients obèses non diabétiques, montrant une amélioration de l'insulinosensibilité par la technique de clamp euglycémique hyperinsulinique dès le 2^e jour de traitement par PPC et qui persistait à trois mois [32]. D'autres auteurs ont rapporté une diminution significative du taux d'HbA1c chez 38 diabétiques de type 2 obèses après trois mois de traitement par PPC, mais sans groupe contrôle [33]. Enfin, au moyen de la mesure en continue du taux de glucose interstitiel sous-cutané, Babu et al. ont montré chez 25 diabétiques de type 2, une diminution des glycémies postprandiales et du nombre de glycémies supérieures à 2 g/l, après deux mois de traitement par PPC [34]. Weinstock et al., dans une étude randomisée en double insu et cross over, PPC efficace vs PPC factice, pour une durée de 8 semaines, ne retrouvaient pas d'effet de la PPC sur l'intolérance au glucose chez tous les apnéiques sauf chez ceux qui ont SAOS le plus sévère [35].

VIII. INTÉRÊT DU DÉPISTAGE DU SAOS CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE

Le SAOS et le DT2 sont des pathologies fréquentes qui s'accompagnent chacune de complications cardiaques et cérébro-vasculaires faisant craindre, en cas d'association, une majoration de ce risque vasculaire. Ainsi devant la prévalence élevée et absence de spécificités clinique du SAOS chez le diabétique suggèrent l'intérêt d'un dépistage systématique du SAOS, et plus particulièrement chez le DT2 obèse. Ce dépistage est actuellement facilité par le développement d'examen simplifiés, comme la polygraphie ventilatoire réalisable au domicile du patient. Les outils informatiques dont nous disposons actuellement facilitent les échanges des tracés et la prise en charge en collaboration avec les spécialistes du sommeil.

IX. CONCLUSION

Le SAOS et le diabète type 2, deux affections en nette croissance avec en commun des complications cardiovasculaires graves. Plus qu'une simple association, il existe des liens de causalité entre les deux affections, avec une implication du SAOS dans la survenue d'anomalie de la tolérance glucosée ainsi que dans le déséquilibre glycémique. Les symptômes du SAOS sont moins spécifiques chez le diabétique. Le développement d'examen simplifiés comme la polygraphie ventilatoire réalisable au domicile du patient permet le dépistage et le diagnostic des formes sévères de SAOS. L'effet de la PPC sur le métabolisme glucidique semble plutôt favorable, mais reste à confirmer par des études sur de plus grands effectifs et à plus long terme. Dans ce contexte, le dépistage du SAOS devrait faire partie de l'évaluation du risque vasculaire chez le diabétique type 2 obèse.

X. RÉFÉRENCES

- 1- Bloom HG, Ahmed I, Alessi CA, et al. Evidence-based recommendations for the assessment and management of sleep disorders in older persons. J Am Geriatr Soc 2009;57:761-89.
- 2- American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. In: Diagnostic and Coding Manual. 2nd ed. American Academy of Sleep Medicine Press, Westchester, IL, 2005.
- 3- Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 328: 1230-1235, 1993.
- 4- Peppard PE, Young T, Barnett JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. Am J Epidemiol 2013;177:1006-14
- 5- Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, et al. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:1590-5.
- 6- Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P, et al. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. Eur Respir J 2003;22:156-60.
- 7- West SD, Nicoll DJ, Stradling JR. Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. Thorax 2006;61:945-50.
- 8- Kent BD, Grote L, Ryan S, et al. Diabetes mellitus prevalence and control in sleep-disordered breathing: the European Sleep Apnea Cohort (ESADA) study. Chest 2014;146:982-90.
- 9- Fletcher EC. Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea. Sleep 2003;26:15-9.
- 10- Somers VK, Dyken ME, Clary MP, et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. J Clin Invest 1995;96:1897-904.
- 11- Ryan S, McNicholas WT. Intermittent hypoxia and activation of inflammatory molecular pathways in OSAS. Arch Physiol Biochem 2008;114:261-6.
- 12- Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. Circulation 2008;117:2270-8.
- 13- Lee YS, Kim JW, Osborne O, Oh DY, et al. Increased adipocyte O2 consumption triggers HIF-1α, causing inflammation and insulin resistance in obesity. Cell 2014;157:1339-52.
- 14- Poulain L, Thomas A, Rieusset J, et al. Visceral white fat remodelling contributes to intermittent hypoxia-induced atherogenesis. Eur Respir J 2014;43:513-22.

- 15- Leproult R, Copinschi G, Buxton O, et al. Sleep loss results in an elevation of cortisol levels the next evening. *Sleep* 1997;20:865-70.
- 16- Arnaud C, Dematteis M, Pepin JL, et al. Obstructive sleep apnea, immuno-inflammation, and atherosclerosis. *Semin Immunopathol* 2009;31:113-25.
- 17- Barone-Rochette G, Thony F, Boggetto-Graham L, et al. Aortic Expansion Assessed by Imaging Follow-up after Acute Aortic Syndrome: Effect of Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:111-4.
- 18- Webster BR, Osmond JM, Paredes DA, et al. Phosphoinositide-dependent kinase-1 and protein kinase C delta contribute to endothelin-1 constriction and elevated blood pressure in intermittent hypoxia. *J Pharmacol Exp Ther* 2013;344:68-76.
- 19- Lam JC, Tan KC, Lai AY, Lam DC, et al. Increased serum levels of advanced glycation end-products is associated with severity of sleep disordered breathing but not insulin sensitivity in non-diabetic men with obstructive sleep apnoea. *Sleep Med* 2012;13:15-20.
- 20- Turek NF, Ricardo AC, Lash JP. Sleep disturbances as nontraditional risk factors for development and progression of CKD: review of the evidence. *Am J Kidney Dis* 2012;60:823-33.
- 21- Aron-Wisnewsky J, Clement K, Pepin JL. Nonalcoholic fatty liver disease and obstructive sleep apnea. *Metabolism* 2016;65:1124-35.
- 22- Yokoe T, Alonso LC, Romano LC, et al. Intermittent hypoxia reverses the diurnal glucose rhythm and causes pancreatic beta-cell replication in mice. *J Physiol* 2008;586:899-911.
- 23- Xu J, Long YS, Gozal D, et al. Beta-cell death and proliferation after intermittent hypoxia: role of oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2009;46:783-90.
- 24- Drager LF, Polotsky VY, O'Donnell CP et al. Translational approaches to understanding metabolic dysfunction and cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015;309:H1101-11.
- 25- Borgel J, Sanner BM, Bittlinsky A, et al. Obstructive sleep apnoea and its therapy influence high-density lipoprotein cholesterol serum levels. *Eur Respir J* 2006;27:121-7.
- 26- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale 1991;14:540-5.
- 27- Mayer P, Meurice JC, Philip-Joet F, et al. Simultaneous laboratory-based comparison of ResMed Autoset with polysomnography in the diagnosis of sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J* 1998;12:770-5.
- 28- Aronsohn RS, Wihtmore H, Van Cauter E, et al. Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:507.
- 29- Laaban JP, Daenen S, Léger D, et al. Prevalence and predictive factors of sleep apnea syndrome in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2009;35:372—7.
- 30- Priou P, Le Vaillant M, Meslier N, et al. Independent association between obstructive sleep apnea severity and gly-cated hemoglobin in adults without diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:1902—6.
- 31- Shpirer I, Rapoport MJ, Stav D, et al. Normal and elevated HbA1C levels correlate with severity of hypoxemia in patients with obstructive sleep apnea and decrease following CPAP treatment. *Sleep Breath* 2012;16:461—6.
- 32- Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Tröger M, et al. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:156-62.
- 33- Hassaballa HA, Tulaimat A, Herdegen JJ, et al. The effect of continuous positive airway pressure on glucose control in diabetic patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2005;9:176-80.
- 34- Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, et al. Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 2005;165:447-52.
- 35- Weinstock TG, Wang X, Prueschman M, et al. A controlled trial of CPAP therapy on metabolic control in individual with impaired glucose tolerance and sleep apnea. *Sleep* 2012;35:617—25.

Hydroxychloroquine et COVID 19

Z. Sari¹, A. Tebaibia²

1 Médecin libéral, Ex. chef de service de médecine interne

2 Chef de service de Médecine interne, EPH El Biar. Prof à l'université d'Alger.

L'infection au corona virus SARS-COV-2 (la COVID 19) est apparue depuis bientôt un an en décembre 2019, elle continue de sévir sur le mode endémo-épidémique à l'échelle de la planète, source de morbi-mortalité avec des conséquences sanitaires, politiques, économiques et sociales désastreuses. Dès son apparition à Wuhan ⁽¹⁾ en Chine, cette maladie, perçue comme une situation d'urgence sanitaire devant son caractère éminemment contagieux et sa gravité liée au syndrome de détresse respiratoire aigu qu'elle peut engendrer, va induire un grand mouvement de recherche scientifique qui va susciter pour son traitement le repositionnement de molécules connues notamment la chloroquine (CQ) et son analogue l'hydroxychloroquine (HCQ). Le but de cet article est d'étudier la place de ces molécules dans le traitement de la COVID-19.

CHLOROQUINE - HYDROXYCHLOROQUINE ET VIRUS

La Chloroquine (CQ) est bien connue dans le traitement du paludisme depuis 1930 puis a été largement utilisée depuis les années 60 jusqu'à ce jour pour traiter les maladies inflammatoires et autoimmunes (Polyarthrite Rhumatoïde, Lupus, Gougerot Sjögren, Sarcoidose) avec son analogue l'Hydroxychloroquine (HCQ) en pratique courante de médecine interne ⁽²⁾. La CQ et l'HCQ testée en laboratoire depuis de nombreuses années se sont avérées efficace sur de nombreuses souches virales sans montrer d'efficacité clinique in vivo dans de nombreuses maladies virales notamment HIV, HCV, coronavirus SRAS-COV-1, MERS et autres ⁽³⁻⁸⁾. En laboratoire, sur culture cellulaire, la sensibilité de SARS-COV-2 à différentes molécules notamment le remdesivir, la CQ et l'HCQ est mise en évidence avec efficacité plus grande de l'HCQ par rapport à la CQ ⁽⁹⁻¹¹⁾.

Les mécanismes invoqués dans l'action anti virale de la CQ et de l'HCQ sont :

- la diminution de la production et de la taille des endosomes contenant les virus à l'intérieur des cellules humaines
- l'augmentation du pH à l'intérieur des endosomes qui va bloquer l'infection virale en diminuant sa reproduction
- l'inhibition de la spike protéine virale qui cible à la surface des cellules eucaryotes, à infecter, les récepteurs ACE 2, les acides sialiques.

La CQ et l'HCQ ont aussi une action immunomodulatrice en atténuant l'activation de la signalisation pro inflammatoire et la production de cytokines (Interleukine 1, Interféron type I, TNF α). Cette action peut être incriminée dans l'atténuation de la réaction inflammatoire secondaire à l'infection par SARS-COV-2 ⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Plus tard, une étude expérimentale chez le primate et non plus sur des cultures cellulaires montre que l'HCQ n'a pas d'effet antiviral contre le SARS-COV-2 in vivo en traitement ou en prévention jetant le trouble sur l'efficacité antivirale de l'HCQ dans les organismes pluricellulaires ⁽¹⁵⁾.

CQ ET HCQ DANS LE TRAITEMENT DE LA COVID 19

En février 2020, la démonstration de l'activité in vitro de la CQ contre le SARS-COV-2 confère un rationnel aux nombreux essais cliniques qui débutent en Chine dans le traitement de la COVID-19 par la CQ ⁽¹⁶⁾. Il est rapporté :

- Un contrôle de l'évolution de la maladie en améliorant l'imagerie pulmonaire et diminuant la durée de la maladie sans apporter des données détaillées prouvant les faits ⁽¹⁷⁾.
- Un raccourcissement significatif de la durée du portage viral avec résorption de la pneumonie ⁽¹⁸⁾

La CQ est déclarée médicament potentiel de la COVID 19 dans la 7ème édition des recommandations de la National Health and Care Commission of China ⁽¹⁹⁾ le 03 mars 2020 aux doses de

- 500 mg x 2 par jour pendant 7 jours pour un adulte entre 18 et 65 ans pesant plus de 50 kg
- 500 mg x 2/j/ J1-J2 puis 500mg / j/ J3 – J7 pour un adulte entre 18 et 65 ans pesant moins de 50 kg

Toutefois en considérant le pronostic généralement bon des formes modérées, il est recommandé la nécessité d'études de plus grande échelle pour évaluer les effets de l'HCQ dans le traitement de la COVID 19, déterminer les meilleurs critères d'évaluation et considérer la faisabilité des expérimentations



comme par exemple la taille des échantillons ⁽²⁰⁾, car le traitement antiviral sans en préciser la nature ne raccourcit pas le délai de négativation du portage viral dans les formes légères et modérées de la COVID-19 ⁽²¹⁾.

Partant de ces observations et de leur expérience en infectiologie notamment du traitement des infections à bactéries intracellulaires par l'HCQ, l'équipe du Pr Raoult envisage le traitement de la COVID-19 par la CQ ⁽²²⁾ et met au point dans ce but un protocole à base d'HCQ associée à l'azithromycine ^(13,23), ils observent une réduction rapide de la charge virale chez les patients traités ⁽²⁴⁾. C'est cette efficacité avec une bonne tolérance et une mortalité réduite, appuyée par leurs différentes études observationnelles ⁽²⁵⁻²⁷⁾, sur laquelle ils insistent d'une part pour traiter les patients, au mieux, à la phase virale diagnostiquée précocement par des tests fiables et disponibles avant d'en arriver aux stades avancés de la maladie à pronostic fâcheux et d'autre part pour réduire les contaminations et par là même alléger les mesures de confinement et de quarantaine.

Ces résultats prometteurs amènent au-devant de la scène l'HCQ comme potentiel traitement disponible, peu coûteux et efficace de la COVID 19 pouvant contribuer à coté de différentes mesures à la solution de ce problème épineux planétaire. Elle va être utilisée hors autorisation de mise sur le marché (AMM) en milieu hospitalier dans le cadre d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU), de recommandations dans des protocoles nationaux de prise en charge de la COVID-19 comme en Algérie, d'essais thérapeutiques et d'études observationnelles.

L'efficacité de la prescription de la CQ et/ou de l'HCQ associée ou non à l'azithromycine dans la COVID-19 ne rejoint pas toujours celle des protagonistes des protocoles basés sur les amino-4-quinolones ⁽²⁸⁻³⁶⁾ concernant la mortalité hospitalière ^(28,29), le délai d'intubation ou de décès ⁽³⁰⁾, les transferts en réanimation ⁽³¹⁾, le risque d'aggravation respiratoire ⁽³²⁻³⁴⁾, la négativation virale ^(35,36), la toxicité cardiaque ⁽³⁷⁾.

Les métaanalyses et les revues systématiques n'élucident pas la problématique de l'utilisation et la généralisation de l'HCQ dans le traitement de la COVID 19 car la majorité d'entre elles ne concluent pas à l'efficacité et à l'innocuité de l'HCQ et recommandent la poursuite d'essais thérapeutiques, contrôlés, randomisés ⁽³⁸⁻⁴⁵⁾. En considérant le mode de recueil des données à partir du monde réel ou du big data, les méta analyses n'agrèent pas les conclusions précédentes ^(46,47) tout spécialement pour l'HCQ à faibles doses ⁽⁴⁷⁾.

Dans cette perspective de clore définitivement les débats sur l'HCQ de manière simple et rigoureuse, des essais thérapeutiques randomisés, multicentriques et en aveugle ont été entrepris : Discovery en Europe sous l'égide de l'INSERM en France, Solidarity dans le monde sous l'égide de l'OMS, Recovery en Grande Bretagne, Hycovid en France piloté par le CHU Angers. Les promoteurs de ces essais entreprennent une démarche proactive en concevant ces projets de façon pragmatique et adaptative pour analyser les effets des différentes options thérapeutiques pour les patients dans un temps limité. Le déroulement de ces essais est perturbé par des difficultés de recrutement de patients par crainte de la cardiotoxicité de l'HCQ pour les prescripteurs et les patients largement médiatisée dès que cette modalité thérapeutique commençait à être envisagée. Cette répulsion atteint son acmé avec l'épisode déplorable du « Lancet gate » qui conduit à interrompre les essais Discovery, Solidarity et Recovery après publication d'une étude à méthodologie douteuse et expéditive concluant au danger mortel de l'HCQ ⁽⁴⁸⁾. Cet article avec de fausses données ⁽⁴⁹⁾ est remis en cause par le comité éditorial du Lancet ⁽⁵⁰⁾ et la communauté scientifique ⁽⁵¹⁾ puis il est finalement

rétracté^(52,53) après avoir accentué confusion, doute et incertitude dans le climat d'angoisse collective et de stress dans lequel baignait les populations confinées tout en ébranlant des scientifiques en touchant la crédibilité de la prestigieuse revue scientifique réputée dont le rédacteur en chef Horton déclarait en 2015 : "une grande partie de la littérature scientifique, peut-être la moitié, peut tout simplement être fausse"⁽⁵⁴⁾. Même après reprise, l'essai clinique randomisé contrôlé Recovery (UK) annonce le 5 juin l'arrêt du recrutement dans le bras HCQ en raison de l'absence de bénéfice sur la mortalité à 28j⁽⁵⁵⁾, la durée d'hospitalisation et d'autres outcomes non précisés. Les essais cliniques randomisés contrôlés Solidarity (OMS) et Discovery (France) ont eux aussi annoncé l'arrêt du recrutement les 17 et 18 juin en l'absence d'efficacité d'HCQ⁽⁵⁶⁾. Il en est de même de l'essai randomisé « Hycovid » qui conclut à l'absence d'effet de l'HCQ⁽⁵⁷⁾.

Les arguments opposant les partisans et les détracteurs de la prescription de l'HCQ dans la COVID-19, recueillis à partir de leurs déclarations dans les médias embrasés par le sujet et les conclusions de leurs articles, sont résumés dans le tableau 1^(26,58). La discordance majeure porte d'une part sur les méthodes d'études de l'efficacité de l'HCQ et sa tolérance dans la COVID-19 entre le design observationnel, ouvert, sans groupe contrôle et le design randomisé, aveugle et leur portée dans ce cas de maladie infectieuse aigue, épidémique, potentiellement mortelle complètement différent d'une infection à un stade de chronicité, et d'autre part sur les considérations éthiques qui en découlent par rapport à la situation d'urgence sanitaire mettant en danger la collectivité et le patient tout particulièrement dans l'utilisation du placebo entraînant une perte de chance de guérison⁽²⁶⁾. De nouvelles publications d'études observationnelles en Italie et en Belgique font état d'une réduction du risque de mortalité de 30% chez des patients hospitalisés pour COVID-19 traités par l'HCQ^(59,60) recommandant de ne pas décourager la prescription de l'HCQ en hospitalisation sous contrôle médical surtout à faibles doses^(47,60).

Par analogie au traitement préventif dans le paludisme, le recours au traitement prophylactique post exposition et à la chimio prophylaxie dans l'espoir de prévenir la COVID-19 est préconisé⁽⁶¹⁻⁶³⁾ notamment en Inde où une chimio prophylaxie à l'HCQ est préconisée empiriquement chez les soignants⁽⁶⁴⁾. Toutefois les publications retrouvées chez l'animal⁽¹⁵⁾ ou chez l'homme^(65,66) n'ont pas les résultats escomptés pour une adoption universelle de cette modalité de prescription. Par ailleurs, l'essai randomisé contrôlé PREP COVID auprès des soignants pour évaluer l'hydroxychloroquine en prévention du COVID lancé le 15 avril par l'Assistance publique des hôpitaux de Paris⁽⁶⁷⁾ semble avoir été abandonné et n'avoir rien prouvé car aucune publication de son évaluation n'apparaît dans les moteurs de recherche habituels à ce jour. Par ailleurs, il est établi que les patients atteints de lupus érythémateux disséminé sous HCQ au long cours ne sont pas totalement protégés contre COVID-19 et sa potentielle gravité⁽⁶⁸⁾. Ainsi, l'HCQ ne semble pas avoir de place dans le traitement préventif de l'infection COVID-19.

HYDROXYCHLOROQUINE - AUTORITÉS SANITAIRES EN ALGÉRIE ET DANS LE MONDE.

L'utilisation des amino-4-quinolones dans le traitement de la COVID-19 diffère nettement dans chaque pays dans le monde en fonction des décisions des autorités sanitaires selon leurs orientations politiques, les recommandations de leurs experts et celles de l'OMS (Tableau 2)⁽⁶⁹⁻⁷¹⁾. Dès la fin mars 2020, les autorités sanitaires en Algérie⁽⁷²⁾ introduisent dans les dispositifs de prise en charge de la COVID-19 en hospitalisation l'association HCQ (200 mg x 3 / j / 10j) associée à l'azithromycine (500 mgx2/j/5j) conformément aux recommandations des experts se basant sur l'état des connaissances⁽⁷³⁻⁷⁵⁾ avec les précautions d'usage surtout sur le plan métabolique et cardiaque préconisées dans les différentes instructions et par le Centre National de Pharmacovigilance et de Matérovigilance (CNPVMV)⁽⁷⁶⁾ et en fixant les règles de dispensation de l'HCQ en ambulatoire pour les maladies chroniques inflammatoires⁽⁷⁷⁾. Début mai 2020, les autorités sanitaires algériennes déclarent dans les médias que l'Algérie est parmi les premiers pays à appliquer ce protocole thérapeutique sur près de 8000 cas atteints de COVID-19 et que les indicateurs d'utilisation du protocole contre la COVID-19 sont encourageants et très satisfaisants vu qu'il y a une baisse du nombre de décès⁽⁷⁸⁾. Début juin 2020, lors de l'épisode scandaleux du Lancet gate, le protocole thérapeutique à base d'HCQ n'est pas interrompu en Algérie et les autorités sanitaires restent confortées dans leur position devant l'efficacité du traitement en vigueur utilisé chez 18681 patients avec une efficacité à 98,2%, une satisfaction des prescripteurs et une bonne tolérance rapportée par le CNPVMV avec 41 effets mineurs et 9 cas d'anomalies cardiovasculaires résolus⁽⁷⁹⁾. Lors de la recrudescence de l'épidémie en Algérie en novembre 2020, ce protocole reste en vigueur en hospitalisation et en évaluation par les cliniciens responsables des unités COVID en milieu hospitalier, il n'en est pas fait usage en ambulatoire.

HYDROXYCHLOROQUINE - PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE MÉDICALE

On ne peut pas ignorer les fondamentaux en pharmacologie et en thérapeutique médicale dans l'interprétation des résultats controversés de l'efficacité des amino-4-quinolones dans le traitement de l'infection COVID-19. La disparité entre les expériences de laboratoire et cliniques peut être en partie due à la pharmacocinétique complexe des amino-4-quinolones, ce qui rend difficile l'extrapolation des concentrations dans les milieux de culture aux doses chez l'homme⁽⁸⁰⁾. Les différences de résultats entre les individus peuvent être liées à leur distribution volumique importante et une longue demi-vie compatibles avec leur début d'action lent et leurs effets prolongés après arrêt du médicament variables selon les individus^(80,81). Ces médicaments interfèrent avec l'activité lysosomale et l'autophagie, interagissent avec la stabilité de la membrane et altèrent les voies de signalisation et l'activité transcriptionnelle, ce qui peut entraîner l'inhibition de la production de cytokines et la modulation de certaines molécules co-stimulantes⁽⁸¹⁾. Les relations dose-réponse inconnues de ces médicaments, le manque de définitions de la dose minimale nécessaire à l'efficacité clinique et des doses toxiques ainsi que d'éventuelles variations dépendant du contexte des concentrations sanguines de médicaments posent des défis à la pratique clinique⁽⁸¹⁾ et permettent d'expliquer en partie dans le traitement de la COVID-19 la disparité des résultats pour une efficacité constante de l'HCQ illustrée dans un autre contexte par la résistance du paludisme aux amino-4-quinolones et les poussées inflammatoires des maladies inflammatoires chroniques sous HCQ^(81,82).

Tous ces modes d'action complexes combinés à leurs propriétés chimiques peuvent expliquer leur efficacité clinique et leurs effets secondaires tout particulièrement cardiaques de mieux en mieux précisés (allongement du QT avec risque de troubles du rythme – cardiomyopathie)⁽⁸³⁻⁸⁹⁾ à côté d'autres effets indésirables connus oculaires (rétinopathie), musculaires (myopathie) et même neuropsychiatriques d'ailleurs signalés en Espagne dans le traitement de la COVID-19. En cette période d'épidémie, des lésions cardiaques parfois mortelles sont observées en cas de COVID-19⁽⁹⁰⁻⁹²⁾ rattachés tout aussi bien à la réponse inflammatoire systémique qu'à l'effet direct du virus sur les myocytes cardiaques⁽⁹³⁾. Par ailleurs, l'allongement du QT à l'ECG avec risque variable de troubles du rythme ventriculaire (torsades de pointe, fibrillation ventriculaire) graves et mortels sous traitement de la COVID-19 par les amino-4-quinolones est signalé dans de nombreuses publications^(28,37,94-99) et apparaît dans les alertes des centres de pharmacovigilance^(76, 100-104) à qui ces cas de figures doivent être déclarés dans^(76,100). La toxicité cardiaque de l'HCQ et de la CQ est dose dépendante et des cas d'arythmies graves ont été rapportés lors de surdosage⁽³⁷⁾ mais aussi à dose thérapeutique. Les difficultés de distinguer avec précision l'atteinte cardiaque de la maladie et la cardiotoxicité médicamenteuse imposent une attention particulière à l'état cardiaque en cas de prescription d'hydroxychloroquine⁽¹⁰⁵⁾ en association ou non à l'azithromycine connue aussi pour allonger le QT^(88,104,106,107) d'autant plus qu'en général les situations critiques sont sujettes aux troubles du rythme cardiaque secondaires aux troubles électrolytiques ou aux médicaments^(95,108,109). C'est pour cela que leur usage est réservé, dans cette situation, au milieu hospitalier selon les recommandations des autorités sanitaires⁽¹⁰⁰⁻¹⁰³⁾ et sociétés savantes⁽¹¹⁰⁾ pour être entouré de précautions rigoureuses qui consistent à :

- Pratiquer un ECG systématique avant toute prescription afin d'éviter le traitement si des troubles de la conduction ou du rythme sont présents.
- Répertoire minutieusement les facteurs de risque d'allongement de QT et de torsades de pointe (Tableau 3)⁽¹⁰⁹⁾ et corriger ceux qui peuvent être modifiés (hypokaliémie+++, hypocalcémie, hypomagnésémie – Association médicamenteuse allongeant QT)
- Contre indiquer ce traitement en cas de nécessité : Cardiopathie décompensée – Insuffisance rénale chronique – Sujet âgé
- L'application de ce traitement implique une surveillance clinique et surtout ECG faisant même appel à la télésurveillance pour un monitoring précis⁽¹⁰⁹⁾ pour détecter les troubles de la conduction et du rythme cardiaque et lors de l'hospitalisation pour prendre les mesures appropriées⁽¹⁰⁹⁾ dès l'allongement du QT avant les torsades de pointe et le risque de fibrillation ventriculaire. Durant la surveillance (ECG systématiquement 3-4h après administration de CQ ou HCQ et tous les 2-3 j et en cas de palpitations, précordialgies, dyspnée)^(73-76,111) :
- L'intervalle QT doit rester ≤ 480 ms en l'absence de surveillance continue de l'ECG.
- Si $480\text{ms} < \text{QT} < 500\text{ms}$, le patient doit être plus étroitement surveillé (d'autant plus si existe une bradycardie ou si des extrasystoles ventriculaires monomorphes surviennent régulièrement)
- Si le QT est $\geq 500\text{ms}$, cette valeur doit être confirmée par un nouvel ECG et idéalement, par l'avis d'un spécialiste.

- Le traitement doit être diminué ou arrêté en fonction de la décision du clinicien, et un monitoring cardiaque continu mis en place jusqu'à normalisation de l'ECG.
- Il est important de vérifier que la kaliémie ne soit pas < 3.5 mmol/l (idéalement elle doit être entre 4.0 et 4.4 mmol/L), et de prescrire, si nécessaire, une supplémentation K⁺, voire des épargnants potassiques (chlorhydrate d'amiloride).
- L'association avec les autres médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT, outre le lopinavir ou l'azithromycine, expose le patient à un risque supplémentaire de torsades de pointes qui devra être pris en compte. La liste de ces traitements comporte notamment la plupart des autres macrolides mais aussi le citalopram et l'escitalopram, certains antipsychotiques (quétiapine, etc.), l'hydroxyzine, les diurétiques, etc.

L'HCQ peut être administrée à la femme enceinte. Elle nécessite une réduction de dose en cas d'insuffisance rénale chronique en fonction de la clearance à la créatinine^(69,76).

HCQ – COVID-19 – SOCIÉTÉ

La pandémie COVID-19 sévit à l'état endémo-épidémique depuis décembre 2019, n'épargnant aucun pays dans le monde ; elle continue, à ce jour en novembre 2020, à engendrer de par sa morbi-mortalité, sa gravité et sa contagiosité une tension très pénible sur tous les secteurs de vie et d'activités dans le monde entier y compris l'Algérie.

Les traitements antiviraux incluant l'hydroxychloroquine, le lopinavir-ritonavir et le remdesevir dans le traitement de la COVID-19 se sont révélés des sujets de controverse violente entre les spécialistes et les experts par la disparité de leurs résultats au point de leur faire perdre le sens de la mesure, du civisme et des règles d'éthique et de déontologie⁽¹¹²⁾ et de voir ce sujet investir les champs médiatique, juridique, politique pour exacerber le climat de tension, de doute, d'incertitude et d'angoisse créée par l'épidémie dans la société sans pour autant y trouver l'arbitrage de sagesse et d'efficacité ; ces événements posent toute la problématique des interactions entre les sciences et le politique⁽¹¹³⁾ compliquées par les médias qui nécessitent une attention particulière et une réflexion approfondie car le brouillage entre la communication politique et ce qui relève d'une expertise scientifique ne peut que rendre l'ensemble des mesures préconisées incompréhensibles et inapplicables par les citoyens⁽¹¹⁴⁾.

Ces médicaments n'ont pas fait preuve absolue d'une efficacité totale et d'une innocuité parfaite dans les études contrôlées, ils ne sont plus recommandés entre autre par l'OMS dans le traitement de la COVID-19^(56,115). On peut retenir que les données sur le traitement de la COVID-19 par l'hydroxychloroquine permettent un aperçu sur les mécanismes antiviraux et immunomodulateurs pour justifier la poursuite de recherche d'inhibiteurs plus puissants et ou sélectifs^(81,116) à visée antivirale et immunomodulatrice. Aucune stratégie percutante n'est apparue pour mettre un terme à cette pandémie, toutes les voix clament l'intérêt fondamental de la prévention pour rompre la chaîne de transmission virale avec les mesures barrières et la distanciation sociale allant même à de nouvelles décisions très controversées de confinement partiel ou total et attendent ardemment les résultats de la stratégie mondiale de vaccination prônée notamment par l'OMS dont l'efficacité est vivement espérée.

CONCLUSION

Pour conclure le repositionnement de l'HCQ ne lui a pas permis de s'imposer universellement dans le traitement préventif ou curatif de la COVID-19, par contre il permet de se rendre compte que les fondamentaux en médecine et en santé publique ont tendance à être abandonnés, et qu'il y a une véritable crise mondiale dans les milieux scientifiques dans laquelle s'engouffrent les instances politiques gouvernementales, juridiques et médiatiques sans parvenir à un arbitrage tranchant en toute transparence, sérénité et sagesse par insuffisance de connaissance scientifique validée. L'industrie modèle le monde contemporain et génère conflits d'intérêts et délits d'initiés dans la perspective du profit pour des gains d'individus, de groupes, de multinationales sur lesquels pèse lourdement une concurrence acharnée et impitoyable. Cette crise révèle l'état d'immoralité et de désordre dans lequel sombre le monde dit moderne malgré les nombreuses avancées technologiques et scientifiques qui devraient sauver des vies humaines et générer du bien-être sur la planète terre malmenée et déchirée par cette pandémie, à tel point que le secrétaire général des nations unies M. A. Guterres, dans ses vaines tentatives de réclamer la solidarité et la coopération pour répondre à la crise déclenchée par la COVID-19 et reconstruire le monde en mieux⁽¹¹⁷⁾, a déclaré lors du sommet du G20 du 23 novembre 2020 que le vaccin anti COVID-19, dans lequel se fondent tous les espoirs d'arriver à bout de cette pandémie, doit être un bien public mondial⁽¹¹⁷⁾.

Tableau 1 : Arguments entre PRO et Contre prescription HCQ dans la COVID-19 (26,58).

	PRO	Contre
Médicament HCQ	Connu – Repositionné	n'est pas un antiviral authentique
Méthodologie d'études	Observationnelle avec groupe contrôle – Etude ouverte	Pas de randomisation en double aveugle - recrutement sans témoins et effectif suffisant
Ethique	Situation urgence sanitaire - protéger santé patient et proposer traitement en vue d'enrayer la contagiosité et la gravité. La randomisation avec placebo n'est pas éthique en période d'épidémie.	Définir méthodologie développant l'essai randomisé en aveugle prospectif avec groupe contrôle
Maladie nouvelle	Maladie en cours de connaissance sur le plan virologique et physiopathologique. A partir des premières observations des études observationnelles sont développées, puis des interventions adaptées.	Méthodes valables à tous les stades de la connaissance. La situation d'urgence pandémique ne transforme pas les méthodes et les données erronées en résultats crédibles. Nécessité d'une recherche clinique suffisamment puissante, comparative et robuste pour décision optimale fondée sur des preuves
Epidémie – Urgence sanitaire – CAT	- Tester tôt maximum de personne - diagnostic biologique précis à un stade précoce maladie pour une certitude absolue - traiter selon les principes de précautions au stade d'infection aigue avant les complications potentiellement mortelles sans attendre hospitalisation et la forme grave. Cette situation est différente d'une infection chronique où l'on a tout le temps d'instaurer des Essais Thérapeutiques Randomisés.	Abstention thérapeutique jusqu'à apparition symptômes respiratoires et l'hospitalisation.
Effets secondaires	Habituellement bien toléré dans le paludisme et MAI	Cardio toxicité ++++
Efficacité	Antivirale prédominante au début de l'infection et immuno modulatrice pour la réaction inflammatoire.	Non démontrée car utilisation et autorisation dans les formes avancées et sévères en hospitalisation d'où l'inefficacité et le danger cardio-vasculaire.
Indications	A la phase de début sans attendre les complications graves immédiates à traiter et prévenir est différente de l'infection chronique	Hospitalisé – Forme grave

Tableau 2 : Recommandations nationales et prises de position ⁽⁶⁹⁻⁷¹⁾

Suisse
Swissmedic a attiré l'attention sur les risques d'effet indésirables graves, notamment d'arythmies cardiaques pouvant être fatales sous hydroxychloroquine et chloroquine (communiqué du 29 avril). Ils rappellent par ailleurs les risques d'atteinte hépatique, rénale, neurologique et d'hypoglycémie.
France
ANSM* (14 mai 2020) : Surveillance renforcée des effets indésirables des médicaments utilisés chez les patients atteints du COVID-19.
ANSM* (26 mai 2020) «souhaite suspendre par précaution les essais cliniques évaluant l'hydroxychloroquine dans la prise en charge des patients » et annonce par mesure de précaution, la suspension des inclusions de patients infectés par le SARS-CoV-2 dans les 16 essais cliniques autorisés en France pour évaluer l'hydroxychloroquine.
HCSP** (26 mai 2020) « Le HCSP a ré examiné le positionnement de l'hydroxychloroquine dans la prise en charge du Covid19. Le groupe de travail multidisciplinaire a analysé les recommandations internationales relatives à la prescription de l'hydroxychloroquine dans le Covid-19, les publications sur le sujet, dont l'article du Lancet, les rapports des centres régionaux de pharmacovigilance rapportant des effets secondaires potentiellement graves, en particulier cardiovasculaires, en lien avec l'utilisation de ce médicament. Le groupe de travail a conclu de manière collégiale à l'absence d'étude clinique suffisamment robuste démontrant l'efficacité de l'hydroxychloroquine dans le Covid-19 quelle que soit la gravité de l'infection. Le HCSP recommande : - De ne pas utiliser l'hydroxychloroquine (seule ou associée à un macrolide) dans le traitement du Covid-19 - D'évaluer le bénéfice/risque de l'utilisation de l'hydroxychloroquine dans les essais thérapeutiques - De renforcer la régulation nationale et internationale des différents essais évaluant l'hydroxychloroquine dans le Covid-19.»
Le gouvernement (26 mai 2020) abroge le décret permettant la délivrance de l'HCQ par les pharmaciens dans l'indication de COVID-19.
ANSM* (23 octobre 2020) rejette la demande de la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) de l'HCQ dans la prise en charge de la COVID-19 formulée par l'Institut Hospitalo-Universitaire de Marseille (Pr Raoult D) ⁽⁷⁰⁾ .
USA
Autorisation de la FDA*** d'utiliser en urgence la chloroquine et l'hydroxychloroquine pour certains patients hospitalisés lorsqu'un essai clinique n'est pas disponible ou réalisable. (28 mars)
Mise à jour le 24 avril avec une mise en garde contre l'utilisation de l'hydroxychloroquine ou de la chloroquine pour le COVID-19 en dehors du cadre hospitalier ou d'un essai clinique en raison du risque de troubles du rythme cardiaque
NIH**** (12 mai 2020) : - Il n'y a pas suffisamment de données cliniques pour des recommandations en faveur ou en défaveur de la chloroquine ou de l'hydroxychloroquine dans le traitement de la COVID-19 - The COVID-19 Treatment Guidelines Panel (le Panel) est contre l'utilisation de fortes doses (600mg x 2 /j) dans le traitement de la COVID-19 - Le panel ne recommande pas l'association HCQ – Azithromycine pour le traitement de la COVID-19 en dehors du contexte d'essais cliniques.
Canada
(25 avril) Mise en garde du gouvernement canadien
Europe
EMA***** (23 avril) rappel des risques de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine
Australie
(6 mai) L'hydroxychloroquine n'est plus recommandée que dans le contexte d'un essai clinique randomisé
Pays autorisant HCQ ou CQ dans le traitement COVID-19
Chine – Turquie – Tunisie – Maroc – Sénégal – Inde – Brésil
OMS
- 27 janvier 2020 L'examen des preuves disponibles pour prioriser un traitement prometteur pour une évaluation plus approfondie amène le panel des experts à recommander les antiviraux Remdesivir et Lopinavir/ritonavir pour des essais cliniques randomisés. Les preuves, à l'époque ne sont pas suffisantes pour étayer une enquête plus approfondie sur la chloroquine. - 13 mars 2020 Consultation informelle sur le rôle potentiel de la chloroquine dans la prise en charge clinique de l'infection COVID-19 comme agent prophylactique et curatif devant l'attention particulière qu'elle reçoit dans certains pays notamment en Chine où 13 essais cliniques évaluant l'efficacité de la CQ étaient en cours ⁽⁷¹⁾ . - Décider d'un protocole d'essai clinique mondial notamment de la dose de CQ à utiliser - Envisager prophylaxie post exposition et prophylaxie à long terme - Intégrer les études en Chine sur la CQ en cours - 16 mai 2020 Aucun traitement pour le COVID-19 n'est approuvé pour le moment - 20 mai 2020 L'OMS considère qu'il revient aux autorités sanitaires de chaque pays d'apprécier le bien-fondé de l'utilité de l'HCQ dans le traitement de la COVID-19 et d'en décider l'utilisation qu'elle recommande dans le cadre d'essais thérapeutiques notamment son essai Solidarity. Cet essai s'inscrit dans un travail de collaboration et de volonté de travailler dans le but de savoir quel est le traitement efficace en toute sécurité pour le patient. - 24 mai 2020 Le comité directeur de l'essai "Solidarity" suspend la partie hydroxychloroquine le temps que la question de la sécurité soit examinée. Les autres essais cliniques se poursuivent. Cette décision de l'OMS fait suite à la publication d'une étude vendredi 22 mai dans la revue médicale The Lancet jugeant inefficace, voire néfaste, le recours à la chloroquine ou à ses dérivés, comme l'hydroxychloroquine, dans le traitement des patients atteints de la Covid-19 qui va finalement être rétractée et permettre la reprise de l'investigation - 17 juin 2020 Annonce de l'arrêt du recrutement dans la partie HCQ de l'essai Solidarity en l'absence d'efficacité d'HCQ ⁽⁵⁶⁾

*ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
** HCSP= Haut Conseil de la Santé Publique - ***FDA= Food and Drug Administration
****NIH = National Institutes of Health ***** EMA=Agence Européenne du Médicament

Tableau 3 : Facteurs de risque de syndrome du QT long et de Torsades de Pointes induits par les médicaments d'après Giudicessi JR et al. (109)

Facteurs de risque de syndrome du QT long et de Torsades de Pointes induits par les médicaments (109).
Modifiables - Troubles électrolytiques : Hypocalcémie (Ca <4.65 mg/dL) – Hypokaliémie (K <3.4 mmol/L) – Hypomagnésémie (Mg <1.7 mg/dL) - Association médicament prolongeant le QT : se référer au site www.crediblemeds.com
Non Modifiables - Age > 65 ans – Sexe : féminin - Antécédents familiaux de syndrome de QT long ou de mort subite inexpliquée par un diagnostic clinique ou génétique - Pathologie sous-jacente : Cardio-vasculaire : Syndrome coronarien aigu – Syncope dans les 24 h précédentes – Arrêt cardiaque dans les 24 h précédentes - Insuffisance cardiaque (FR < 40% ; non compensée) – Syndrome QT long congénital ou une autre susceptibilité génétique – Rein : Insuffisance rénale chronique Neurologique : Accident vasculaire cérébral – Hémorragie sous arachnoïdienne – traumatisme crânien dans les 7 jours précédents - Convulsion dans les 24 h précédentes Métabolique : Diabète sucré (type 1 ou 2) – Hypoglycémie (documentée et en l'absence de diabète) Autres : Anorexie mentale – Dénutrition – Phéochromocytome

REFERENCES

- WHO. 2020. Novel coronavirus (2019-nCoV) situation reports. World Health Organization. <http://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus2019/situationreports/>
- Rainsford KD, Parke AL, Clifford-Rashotte M, Kean WF. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Inflammopharmacology*. 2015 Oct 1;23(5):231-69.
- Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases? *Lancet Infect Dis* 2003;3:722-7.
- Boelaert JR, Piette J, Sperber K. The potential place of chloroquine in the treatment of HIV-1-infected patients. *J Clin Virol* 2001;20:137-40.
- Mizui T, Yamashina S, Tanida I, Takei Y, Ueno T, Sakamoto N, et al. Inhibition of hepatitis C virus replication by chloroquine targeting virus-associated autophagy. *J Gastroenterol* 2010;45:195-203.
- Ooi EE, Chew JS, Loh JP, Chua RC. In vitro inhibition of human influenza A virus replication by chloroquine. *Virology* 2006;339.
- Paton NI, Lee L, Xu Y, Ooi EE, Cheung YB, Archuleta S, et al. Chloroquine for influenza prevention: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2011;11:677-83.
- Rolain JM, Colson P, Raoult D. Recycling of chloroquine and its hydroxyl analogue to face bacterial, fungal and viral infection in the 21st century. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:297-308. [11]
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research*. 2020 Mar;30(3):269-71.
- Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, Li Y, Hu Z, Zhong W, Wang M. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Dis*. 2020;18:16. doi:10.1038/s41421-020-0156-0
- Xueting Yao et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) *Clin Infect Dis* 2020 -71(15) : 732-739
- Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2020 Mar 20.
- Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *International Journal of Antimicrobial Agents* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938>
- Tripathy S, Dassarma B, Roy S, Chabalala H, Matsabisa MG. A review on possible modes of actions of Chloroquine/ Hydroxychloroquine: Repurposing against SAR-COV-2 (COVID 19) pandemic *International Journal of Antimicrobial Agents* (2020), doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106028>
- Maisonnette P. et al. Hydroxychloroquine use against SARS-COV-2 infection in non-human primates *Nature* 2020, 585 : 584-587
- Duan Y, H-Liang Z, Zhou C. Advance of promising targets and agents against 2019-nCoV in China *Drug Discovery Today* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.02.011>
- Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Bioscience trends*. 2020. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>.
- Chen Z. et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial *medRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>.
- Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7) (Released by National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese Medicine on March 3, 2020)
- Chen J. et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19 *J Zhejiang Univ (Med Sci)*,2019,49(2): 215-219
- Shen Y, Zhengb F, Sunb D, Yun Lingc Y, Chen J et al. Epidemiology and clinical course of COVID-19 in Shanghai, China *Emerging Microbes & Infections* 2020, VOL. 9 <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1787103>
- Colson P, Rolain JM, Didier Raoult D. Chloroquine for the 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2 *International Journal of Antimicrobial Agents* 55(2020) 105923
- Andreani J, Le BM, Duflot I, Jardot P, Rolland C, Boxberger M, et al. In vitro testing of combined hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect. *Microb Pathog* 2020 Apr 25;145:104228
- Gautret P. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents* – In Press 17 March 2020 – DOI : 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
- Gautret P. et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study. *Travel Med Infect Dis* 2020 Apr 11;101663
- Million M, Lagier JC, Gautret P, Colson P, Fournier PE, Amrane S, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin : a retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis* 2020;35:101738
- Lagier JC et al. Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: a retrospective analysis *Travel Med Infect Dis* 2020;36:101791
- Rosenberg ES et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *JAMA Published online May 11, 2020.* doi:10.1001/jama.2020.8630
- Magagnoli J et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid19. *Clinical Advances* <https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.06.001>
- Geleris J et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. May 7, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2012410
- Mahevas M. et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ* 2020; 369 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1849>
- Barbosa et al. Clinical Outcomes of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: A Quasi Randomized Comparative Study 1589740749-NEJM_Clinical-Outcomes-of-Hydroxychloroquine-in-patients-with-COVID19-pdf
- Cavalcanti AB et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate COVID-19 *NEJM*. July 23, 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2019014
- Skipper CP. et al. Hydroxychloroquine in Non hospitalized Adults With Early COVID-19 A Randomized Trial *Ann Intern Med*. 2020 doi:10.7326/M20-4207
- Tang W et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1849>
- Mallat J et al. Hydroxychloroquine is associated with slower viral clearance in clinical COVID-19 patients with mild to moderate disease: a retrospective study. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20082180v1.full.pdf>
- Silva Borba MG et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. A randomized clinical trial. <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2765499>
- Chowdhury S, Rathod J, Gernsheimer J. A Rapid Systematic Review of Clinical Trials Utilizing Chloroquine and Hydroxychloroquine as a Treatment for COVID-19 *ACADEMIC EMERGENCY MEDICINE* 2020 • www.aemj.org
- Das S, Bhowmick S, Tiwari S, Sen S. An Updated Systematic Review of the Therapeutic Role of Hydroxychloroquine in Coronavirus Disease 19 (COVID 19) *Clinical Drug Investigation* <https://doi.org/10.1007/s40261-020-00927-1>
- Hernandez AV. et al. Hydroxychloroquine or Chloroquine for Treatment or Prophylaxis of COVID-19: A Living Systematic Review

Ann. Inter Med 2020 <https://doi.org/10.7326/M20-2496>

41. Ren L. et al. Assessment of Hydroxychloroquine and Chloroquine Safety Profiles – A Systematic Review and Meta-Analysis. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.02.20088872>.
42. Rodrigo C, Fernando SD, Rajapakse S Clinical evidence for repurposing chloroquine and hydroxychloroquine as antiviral agents: a systematic review. *Clinical Microbiology and Infection*, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.016>
43. Sarma P et al. Virological and clinical cure in COVID-19 patients treated with hydroxy-chloroquine: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;1–10.
44. Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: A Systematic Review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 14 (2020) 589e596
45. Cortegiani A. et al. Update I. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine/hydroxychloroquine for COVID-19. *Journal of Critical Care* 2020 : 59, 176–190
46. Million M, Gautret P, Colson P, Rousset Y, Dubourg G, Chabriere E, Honore S, Rolain J-M, Fenollar F, Fournier P-E, Lagier J-C, Parola P, Brouqui P, Raoult D, Clinical Efficacy of Chloroquine derivatives in COVID-19 Infection: Comparative meta-analysis between the Big data and the real world, *New Microbes and New Infections*, <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100709>.
47. Di Castelnuovo A. et al. Low dose hydroxychloroquine is associated with lower mortality in COVID-19: a meta-analysis of 26 studies and 44,521 patients. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.01.20223958>;
48. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020; published online May 22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6).
49. Davey M. Questions raised over hydroxychloroquine study which caused WHO to halt trials for Covid-19. <https://www.theguardian.com/science/2020/may/28/questions-raised-over-hydroxychloroquine-study-which-caused-who-to-halt-trials-for-covid-19?fbclid=...>
50. The Lancet Editors. Expression of concern: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. The Lancet Published Online June 3, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31290-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31290-3)
51. Eberlin M. et collectif scientifique – Brésil <https://conexaopolitica.com.br/ultimas/brazilian-scientists-and-academics-write-an-open-letter-on-science-of-the-coronavirus-pandemic/>
52. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Department of Error : Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020; published online May 22. The Lancet Published Online May 29, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31249-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31249-6)
53. Mehra MR, Ruschitzka F, Patel AN Retraction—Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. The Lancet Published Online June 4, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31324-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31324-6)
54. Horton R. Offline: What is medicine's 5 sigma? The Lancet April 11, 2015 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)6069](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)6069)
55. The RECOVERY Collaborative Group* Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *NEJM*. October 8, 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2022926
56. World Health Organization. WHO discontinues hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir treatment arms for COVID-19. July 4, 2020 <https://www.who.int/news-room/detail/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>.
57. Dubée V et al. A placebo –controlled double blind trial of hydroxychloroquine in mild-to-moderate COVID-19. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.19.20214940>
58. Vinetz JM Lack of efficacy of hydroxychloroquine in covid-19 Studies in mild-to-moderate cases as well as severe disease leave us still searching for a magic pill. *BMJ* 2020;369:m2018 doi: 10.1136/bmj.m2018 (Editorial)
59. The COVID-19 RISK and Treatments (CORIST) Collaboration. Use of hydroxychloroquine in hospitalised COVID-19 patients is associated with reduced mortality: Findings from the observational multicentre Italian CORIST study. *European Journal of Internal Medicine* 000 (2020) - <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.08.019>
60. Catteau L et al. - Belgian Collaborative Group on COVID-19 Hospital Surveillance. Low-dose hydroxychloroquine therapy and mortality in hospitalised patients with COVID-19: a nationwide observational study of 8075 participants. *International Journal of Antimicrobial Agents* 56 (2020) 106144 <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106144>
61. Lee SH, Son H, Peck KR. Can post-exposure prophylaxis for COVID-19 be considered as an outbreak response strategy in long-term care hospitals? *Int J Antimicrob Agents* 2020. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105988
62. Chatterjee P. et al. Healthcare workers & SARS-CoV-2 infection in India: A case-control investigation in the time of COVID-19. *Indian J Med Res*, DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_2234_20
63. Shah S et al. A systematic review of the prophylactic role of chloroquine and hydroxy-chloroquine in coronavirus disease-19 (COVID-19). *Int J Rheum Dis.* 2020;00:1–7
64. National Task Force for COVID-19 in India. 25 May 2020. Recommendation for empiric use of hydroxychloroquine for prophylaxis of SARS-CoV-2 infection; 2020. <https://www.mohfw.gov.in>
65. Boulware DR et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for COVID-19. *New England journal of Medicine*. DOI: 10.1056/NEJMoa2016638 https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2016638?query=featured_home
66. Abella BS. et al. Septembre 2020 Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-exposure SARS-CoV-2 Prophylaxis Among Health Care Workers A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* Doi :10.1001/jamainternmed.2020.6319
67. Assistance Publique Hôpitaux de Paris – 14 avril 2020. PREP COVID testant prévention infection COVID chez les soignants par l'hydroxychloroquine et par l'azithromycine. <https://www.aphp.fr/contenu/demarrage-mardi-14-avril-de-essai-randomise-contrôle-versus-placebo-prep-covid-de-lap-ap>
68. König MF et al. Baseline use of hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus does not preclude SARS-CoV-2 infection and severe COVID-19. *Ann Rheum Dis* 2020;79:1386-1388
69. Samer C. et le groupe Guidelines COVID – Hôpitaux Universitaires Genève. Chloroquine, hydroxychloroquine et COVID-19 : Évaluation pharmacologique
70. ANSM. L'ANSM publie sa décision sur la demande d'une RTU l'hydroxychloroquine dans la prise en charge de la maladie COVID-19. Point d'information 23/10/2020 <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communique-Communiqués/Points-Presses/L-ANSM-publie-sa-decision-sur-la-demande-d-une-RTU-l-hydroxy-chloroquine-dans-la-prise-en-charge-de-la-maladie-COVID-19-Point-d-information>
71. World Health Organization. Informal consultation on the potential role of CHLOROQUINE in the clinical management of COVID-19 infection. <https://www.who.int/publications/i/item/informal-consultation-on-the-potential-role-of-chloroquine-in-the-clinical-management-of-covid-19-infection>
72. Traitement du coronavirus: M. Benbouzid défend le choix de l'Algérie d'adopter la chloroquine. <http://www.aps.dz/santé-science-technologie/103445-traitement-du-coronavirus-m-benbouzid-defend-le-choix-de-l-algerie-d-adopter-la-chloroquine>
73. REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE. Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière. Direction Générale des Services de Santé et de la Réforme hospitalière. Note N°12 / DGSSRH du 23 mars 2020 relative à la mise en place du dispositif de prise en charge d'un patient COVID-19
74. REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE. Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière. Direction Générale des Services de Santé et de la Réforme hospitalière. Note N°06 / DGSSRH additive du 06 avril 2020 relative au traitement spécifique des cas de COVID-19
75. REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE. Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière. Direction Générale des Services de Santé et de la Réforme hospitalière. Note N°06 / DGSSRH du 16 avril 2020 relative à la démarche diagnostique et thérapeutique du COVID-19
76. REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE. Centre National de Pharmacovigilance et de Matérovigilance. Bulletin de Pharmacovigilance Spécial COVID-19 – Mai 2020
77. REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE. Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière. Direction Générale de la Pharmacie et des Equipements de Santé. Note N°147 relative à la dispensation de l'hydroxychloroquine cp 200 mg aux patients chroniques au niveau des officines privées
78. Benbouzid : les indicateurs d'utilisation de la Chloroquine contre le COVID-19 très satisfaisants. <http://www.aps.dz/santé-science-technologie/104770-covid-19-les-indicateurs-d-utilisation-du-protocole-therapeutique-a-base-de-chloroquine-tres-satisfaisants>
79. Les essais sur l'Hydroxychloroquine repris : l'Algérie confortée dans sa position. <http://www.aps.dz/santé-science-technologie/105779-les-essais-cliniques-sur-l-hydroxy-chloroquine-repris-l-algerie-confortee-dans-sa-position>
80. Ferner RE. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19. Use of these drugs is premature and potentially harmful. *BMJ* 2020;369:m1432 doi: 10.1136/bmj.m1432 (Published 8 April 2020) - Editorial
81. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine : implications for rheumatology. *Nature Reviews | Rheumatology* <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0372-x>
82. Mok CC. Therapeutic monitoring of the immuno-modulating drugs in systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017 Jan;13(1):35-41. DOI:10.1080/1744666X.2016.1212659
83. Chen CY, Wang FL, Lin CC. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clin Toxicol (Phila).* 2006;44(2):173-175. doi:10.1080/15563650500514558
84. Morgan ND, Patel SV and Dvorkina O. Suspected hydroxychloroquine associated QT interval prolongation in a patient with systemic lupus erythematosus. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology.* 2013;19:286-288.
85. Negoescu A et al. Long QT and Hydroxychloroquine; A Poorly Recognised Problem In Rheumatology Patients. ABSTRACT NUMBER: 2045 - 2013 ACR/ARHP Annual Meeting
86. O'Laughlin JP, Mehta PH, Wong BC. Life threatening severe QTc prolongation in patient with systemic lupus erythematosus due to hydroxychloroquine. *Case Rep Cardiol.* 2016;2016: 4626279. doi:10.1155/2016/4626279
87. World Health Organization. The cardiotoxicity of antimalarials: World Health Organization Malaria Policy Advisory Committee Meeting. Published March 22, 2017. <https://www.who.int/malaria/mpac/mpac-mar2017-erg-cardiotoxicity-report-session2.pdf>
88. Mason JW. Antimicrobials and QT prolongation. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72: 1272–1274
89. Chatre C et al. Cardiac Complications Attributed to Chloroquine and Hydroxychloroquine: A Systematic Review of the Literature. *Drug Saf* 2018 - <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0689-4>
90. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID19). *JAMA Cardiol* 2020; 5(7):811-817

91. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;Mar 25:[Epub ahead of print].
92. Zheng YY et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020 may;17(5):259260. doi:10.1016/j.hrthm.2020.06.016
94. Bessière et al. Assessment of QT Intervals in a Case Series of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Treated With Hydroxychloroquine Alone or in combination With Azithromycin in an Intensive Care Unit. *JAMA Cardiology* Published online May 1, 2020
95. Mercurio NJ et al Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)
96. Bonow RO , Hernandez AF , Turakhia M Hydroxychloroquine, Coronavirus Disease 2019, and QT Prolongation *JAMA Cardiology* Published online May 1, 2020 – Editorial
97. Chorin E. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. *medRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.02.20047050>.
98. Sarayani A et al. Safety signals for QT prolongation or Torsades de Pointes associated with azithromycin with or without chloroquine or hydroxychloroquine Research in Social and Administrative Pharmacy, <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2020.04.016>
99. Jankelson J et al : QT prolongation, torsades de pointes and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: a systematic review. *Heart Rhythm*, 2020 ; publication en ligne le 11 Mai. doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.008
100. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (France), le 08 avril 2020 Surveillance renforcée des effets indésirables des médicaments utilisés chez les patients atteints du COVID-19. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-utilises-chez-les-patients-atteints-du-COVID-19-une-surveillance-renforcee-des-effets-indesirables-Point-d-information>
101. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (France), le 14 mai 2020 Surveillance renforcée des effets indésirables des médicaments utilisés chez les patients atteints du COVID-19 (actualisé le 14/05/2020). <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-utiliseschez-les-patients-atteints-du-COVID-19-une-surveillance-renforcee-des-effets-indesirables-Point-dinformation-actualise-le-14-05-2020>
102. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (France) Suivi des Effets Indésirables des Médicaments Utilisés dans la Prise en Charge du COVID-19 Chiffres clés – en date du 20/05/2020 20200520_FICHE_COVID_sui-vi_EL_20052020.pdf
103. US Food and Drug Administration. Drug safety communication: FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems, close supervision is strongly recommended: safety announcement. Published April 24, 2020. <https://www.fda.gov/media/137250/download>
104. Nguyen LS, Dolladille C, Drici MD, et al. Cardiovascular toxicities associated with hydroxychloroquine and azithromycin: an analysis of the World Health Organization pharmacovigilance database, *Circulation*, publication en ligne du 22 mai 2020, 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048238
105. Oren O et al. Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine in COVID-19 and Cardiovascular Implications Understanding Safety Discrepancies to Improve Interpretation and Design of Clinical Trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13:e008688. DOI: 10.1161/CIRCEP.120.008688
106. Huang BH, Wu CH, Hsia CP and Yin Chen C. Azithromycin induced torsade de pointes. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2007;30:1579-1582.
107. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med*. 2012;366(20):1881-1890. doi: 10.1056/NEJMoa1003833
108. Etchegoyen CV, Keller GA, Mrad S, Cheng S, Di Girolamo G. Drug-induced QT interval prolongation in the intensive care unit. *Curr Clin Pharmacol*. 2017;12(4): 210-222. doi:10.2174/1574884713666180223123947
109. Giudicessi JR et al. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc-Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for Coronavirus Disease 19 (COVID-19) *Mayo Clin Proc*. n XXX 2020;nn(n):1-9 n <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.03.024>
110. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, et al; American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology, the Council on Cardiovascular Nursing, and the American College of Cardiology Foundation. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2010;121(8):1047-1060. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192704
111. Medscape 31 mars 2020 Plaquenil : rappels sur sa cardiotoxicité cardiaque et la surveillance à mettre en place.
112. Ektorpe E. Death threats after a trial on chloroquine for COVID-19 *www.thelancet.com/infection* Vol 20 June 2020 p. 662
113. Weber M. (1919) Le savant et le politique
114. OBSERVATOIRE COVID-19, ETHIQUE ET SOCIÉTÉ Communication et médiation en temps de crise p. 30 Première synthèse des travaux de l'Observatoire <https://www.espace-ethique.org/ressources/groupe-de-travail/covid-19-communication-mediation-en-temps-de-crise>
115. Hsu J. Covid-19: What now for remdesivir ? *BMJ* 2020;371:m4457
116. YU et al. Low dose of hydroxychloroquine reduces fatality of critically ill patients with COVID-19. *Sci China Life Sci*. 2020 (Published : May 15) – 63,1515-1521
117. Sommet du G20 : le chef de l'ONU réclame solidarité et coopération pour répondre à la COVID-19. *ONU info* 20 novembre 2020. <https://news.un.org/fr/story/2020/11/1082882>

La Stéatose Hépatique Métabolique

D. Tagzout, A. Tebaïbia

Service de médecine interne EPH El Biar Alger
Université Alger 1

INTRODUCTION

La stéatose hépatique métabolique, également appelée stéatopathie dysmétabolique ou maladie du foie gras non alcoolique ou non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) représente aujourd'hui un réel problème de santé publique mondial.

La NAFLD regroupe un spectre d'anomalies hépatiques allant de la stéatose simple ou non alcoholic fatty liver (NAFL), à la stéatohépatite non alcoolique ou non-alcoholic steatohepatitis (NASH) et ses complications que sont la fibrose hépatique, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC).

La caractérisation précise d'une NAFLD nécessite une analyse histologique par une biopsie du foie qui ne peut pas être réalisée à cause de la prévalence très élevée de la NAFLD dans la population générale et dans les groupes à risque.

La stéatose est définie histologiquement par la présence de vacuoles lipidiques, généralement macro-vésiculaires, au sein des hépatocytes, débutant typiquement en région péri-centro lobulaire, et elle devient significative lorsqu'elle est supérieure à 5 %.

La NASH est définie par l'association d'une stéatose et d'une activité inflammatoire avec une infiltration de cellules inflammatoires (macrophages, lymphocytes, polynucléaires neutrophiles) et des signes de souffrance hépatocytaire à type de ballonnisation. La NASH peut être associée à des lésions de fibrose de sévérité variable.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La NAFLD est une affection très fréquente et constitue un problème de santé publique du fait des complications qu'elle engendre.

Les estimations épidémiologiques les plus fiables sont basées sur la présence d'une stéatose en imagerie essentiellement à l'échographie (foie hyperéchogène). Alors que, l'estimation de la prévalence de la NASH repose sur des approximations à partir de séries de patients ayant bénéficié d'une biopsie hépatique.

Aujourd'hui, aux USA, elle est la deuxième cause de transplantation hépatique et elle est annoncée comme la future première cause en 2030.

Globalement, la prévalence de la NAFLD serait de 25 % de la population adulte mondiale (24 % en Amérique du Nord, 30,5% en Amérique du Sud, 24% en Europe, 13,5% en Afrique, 32% au Moyen-Orient, 27% en Asie). La NASH serait présente chez 1,5 à 6,5 % de la population générale⁽¹⁾.

Elle serait plus fréquente dans les groupes à risque ; chez les patients ayant une insulino résistance ou un syndrome métabolique, diabète, dyslipidémie, HTA et chez les patients ayant un âge plus de 50 ans. Chez les obèses, la NAFLD est présente chez 55 à 95% des cas, et la NASH dans 15 à 55% des cas. Chez les diabétiques la NAFLD serait présente dans 60 à 80% des cas et la NASH dans 20 à 80% des cas.

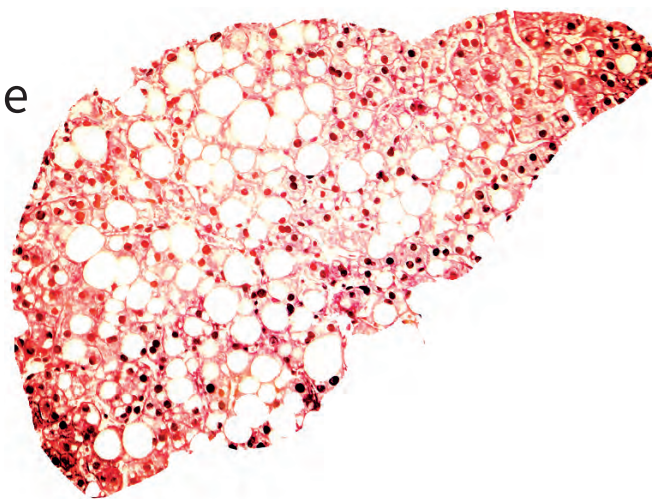
En Algérie, il n'y a pas de données épidémiologiques disponibles et les travaux sont limités à de petites séries échographiques réalisées au niveau de certains services hospitaliers. Le service de médecine interne du CHU de Sétif, sur série échographique chez des sujets obèses, retrouvait une prévalence de 89% (congrès de la SAMI). Dans notre série de 1500 patients ayant bénéficiés d'une échographie abdominale pour différents motifs, la prévalence dans ce groupe de patients était de 23%. Ce travail a été présenté lors de la 2ème journée de FMC de l'association de médecine interne d'El Biar le 13 février 2020.

HISTOIRE NATURELLE

Contrairement à la stéatose (80 % des NAFLD) qui est de bon pronostic, la NASH (20 % des NAFLD), est associée à un risque d'évolution vers la fibrose et la cirrhose. Cependant, même au stade de stéatose, il existe un risque évolutif vers une NASH et/ou une fibrose significative, cependant plus faible⁽²⁾.

La fibrose hépatique est un facteur pronostique majeur qui permet de distinguer des patients avec une NASH précoce (Early NASH) qui ont une fibrose absente ou minime : F0-F1 selon la classification NASH CRN (chercheur du réseau de recherche clinique) ; des patients avec une NASH fibrosante Fibrotic NASH) qui ont une fibrose significative (F2 selon la classification NASH CRN), ou une fibrose en pont ou sévère (F3 selon la classification NASH CRN) ; et enfin les patients avec une cirrhose d'origine NASH⁽³⁾.

Un CHC au cours de la NAFLD survient dans 70 % des cas sur cirrhose mais aussi, dans 30 % des cas, à des stades plus précoces de NASH ou de stéatose. Cela soulève le problème du dépistage du CHC chez ces patients sans fibrose significative qui sont actuellement très nombreux⁽⁴⁾.



DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE :

Chez qui doit-on évoquer le diagnostic ?

Une NAFLD doit être recherchée (en réalisant une échographie abdominale un bilan hépatique) chez tout patient ayant une insulino-résistance (indice HOMA élevé) et/ou un surpoids ou une obésité ou un syndrome métabolique ou un diabète de type 2.

Ce dépistage est particulièrement important chez les sujets à risque de NASH fibrosante (sujets de plus de 50 ans, diabète de type 2, syndrome métabolique).

Enfin, une NAFLD doit être suspectée lors d'une anomalie du bilan hépatique (élévation de l'activité de l'ALAT, ASAT, GGT) inexpliquée par ailleurs⁽⁵⁾.

Quel bilan avant de retenir le diagnostic ?

- Une prise d'alcool excessive, principal diagnostic différentiel, est à rechercher de façon systématique.

- Les différentes causes d'atteinte hépatique, parfois associées à une NAFLD, doivent être recherchées telles qu'une hépatite virale C, une hépatite virale B, une atteinte médicamenteuse, une hémochromatose, une hépatite auto-immune ou une maladie cœliaque⁽⁶⁾.

- une cause secondaire de NAFLD, situation rare, doit être éliminée telle que la prise d'un médicament stéatogène (glucocorticoïdes, amiodarone...), une maladie de Wilson, une pullulation microbienne intestinale, une nutrition parentérale, une dénutrition sévère ou une hypothyroïdie.

Quelles sont les comorbidités à rechercher ?

La NAFLD est une maladie multi systémique associée à une augmentation des événements cardiovasculaires qui sont la première cause de mortalité chez ces patients. Le décès par cancer étant la deuxième cause. Après le diagnostic de NAFLD, il faut rechercher et traiter :

- les différents paramètres du syndrome métabolique : surpoids ou obésité, intolérance au glucose ou diabète, dyslipidémie (Exploration d'une anomalie du bilan Lipidique : EAL), hypertension artérielle mais aussi les autres facteurs de risque cardiovasculaire (tabagisme, élévation du LDL, antécédents personnels et familiaux d'événements cardiovasculaires).

La NASH est prédictive de l'apparition d'un diabète de type 2, le dépistage d'un diabète doit donc être réalisé par une mesure de glycémie à jeun, de l'hémoglobine glyquée ou par test de tolérance orale du glucose, 2 heures après l'ingestion de 75 g de glucose.

Une NAFLD peut être associée à la présence de cancers extra-hépatiques, d'une hypothyroïdie, d'un syndrome des apnées du sommeil, d'une ostéoporose, d'une maladie rénale chronique et d'un syndrome des ovaires polykystiques⁽³⁾.

Comment évaluer le niveau de fibrose hépatique ?

L'évaluation du niveau de fibrose hépatique peut être réalisé par des scores non invasifs^(5,6): score Fibrosis 4 (Fib 4 = (Age X ASAT) / (plaquettes X racine ALAT)) ; le score NAFLD fibrosis score (NFS) qui prend en considération la présence d'un diabète ou d'une intolérance au glucose, l'âge, les taux d'ASAT, ALAT, plaquettes, albumine et l'IMC. En cas de discordance, une mesure de l'élastométrie hépatique s'impose. Ces scores nous permettent de dépister les patients à risque de fibrose avancée (≥F3) ce qui impose une prise en charge spécialisée (voir figure1).

STRATIFICATION DU RISQUE DE FIBROSE HÉPATIQUE

Après confirmation du diagnostic de la NAFLD, le risque de fibrose hépatique peut être stratifié par des moyens non invasifs, selon le BMI, l'âge, la présence ou non du diabète et des éléments du syndrome métabolique, le taux d'ALAT, les scores Fib 4 et NFS ainsi que l'élastométrie évaluée par fibroscan. Trois paliers de risque sont alors identifiés : faible, intermédiaire et élevé comme résumés à la figure 2.

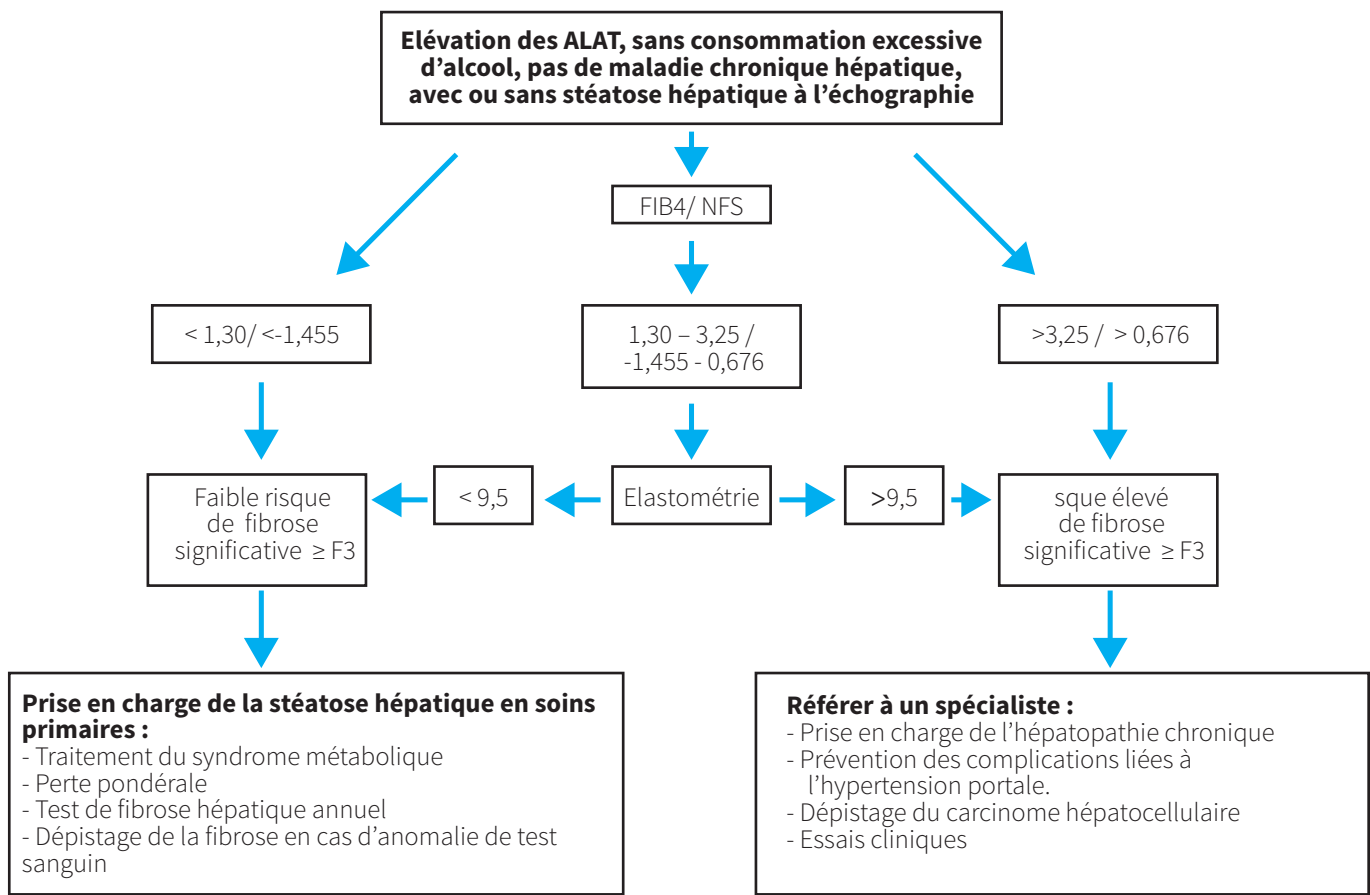


Figure 1 : Evaluation de la fibrose au cours de la NAFLD (5,6)

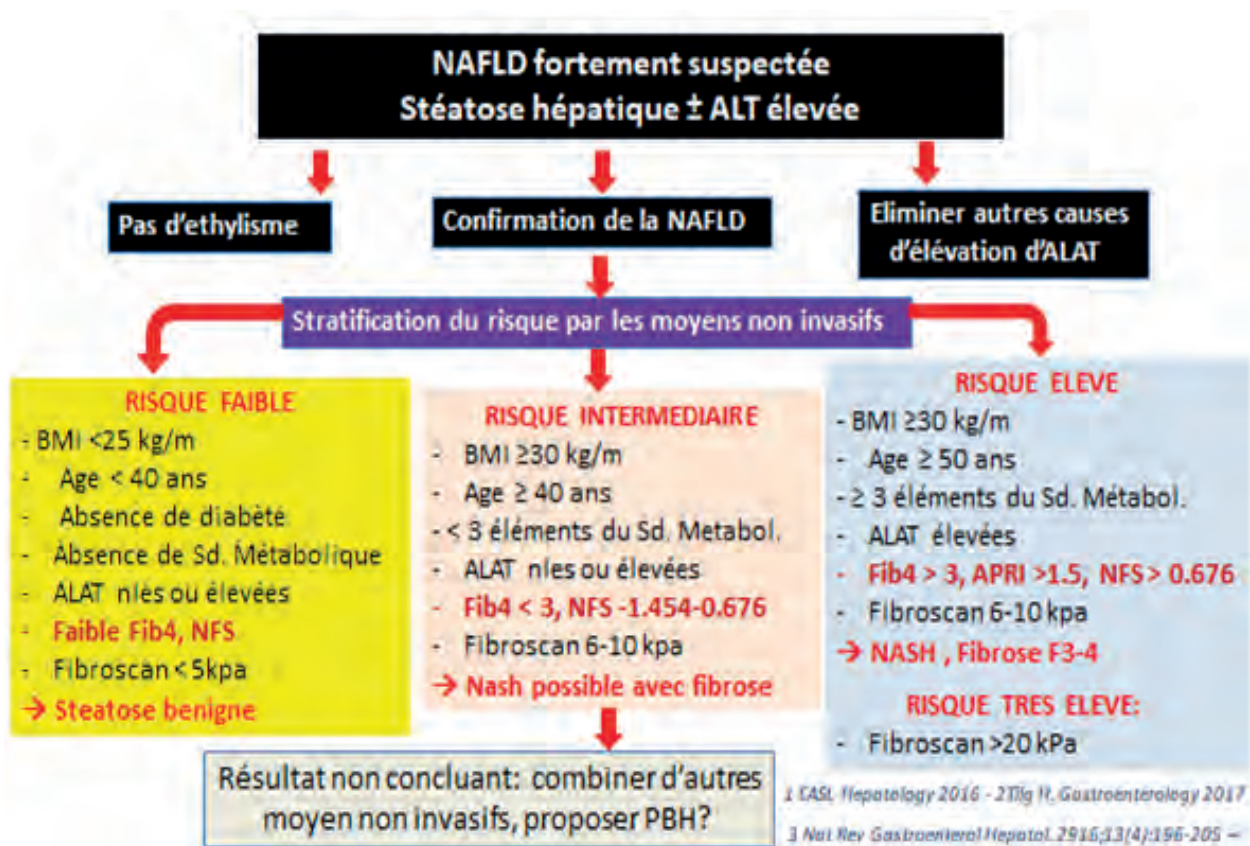


Figure 2 : Stratifications du risque de fibrose (7,8)

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Il n'existe jusqu'à ce jour, aucun traitement pharmacologique efficace de la NAFLD. La pierre angulaire du traitement reste les mesures hygiéno-diététiques, avec modification du style de vie visant la perte pondérale, la lutte contre la sédentarité et la prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaires. Ces mesures sont indispensables à tous les stades de la NAFLD et nécessitent la collaboration des médecins omnipraticiens, internistes et endocrinologues, cardiologues... Durant des décennies la surveillance et la prise en charge est assurée par ces cliniciens pour réduire la mortalité cardiovasculaire qui reste la première cause dans cette situation. Aux stades avancés de fibrose hépatiques et l'hypertension portale une prévention secondaire des complications de la cirrhose (décompensation, dégénérescence...) doit être réalisée dans des centres spécialisés (figure 3).

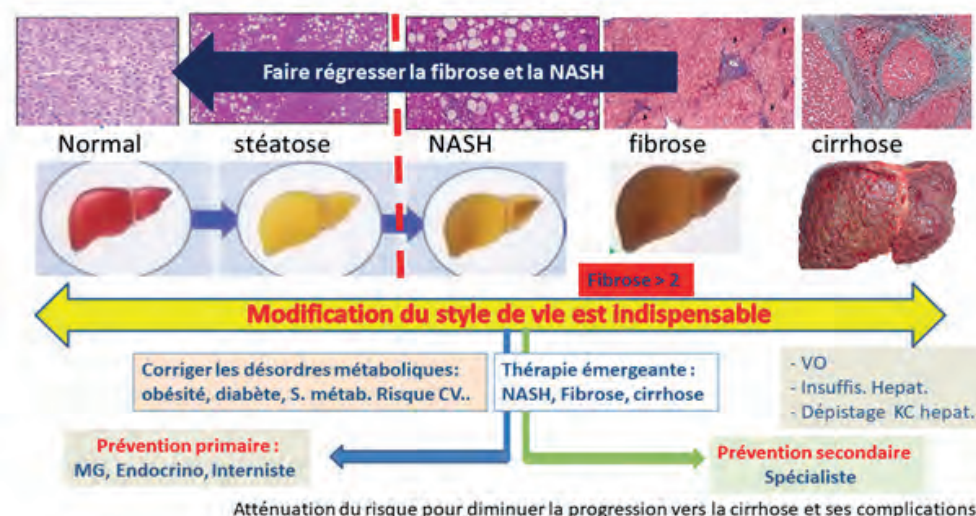


Figure 3 : comment stopper et faire régresser la NASH

MESURES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES

La perte pondérale est bénéfique à tous les stades évolutifs de la NAFLD avec réduction de la stéatose pour une perte pondérale de 3% du poids initial, réduction des phénomènes inflammatoires et de la ballonisation à partir de 5% de perte pondérale, une résolution de la NASH à partir d'une perte pondérale de 7% et une régression de la fibrose hépatique à partir de 10% de perte pondérale. Le régime méditerranéen a aussi démontré son efficacité dans l'amélioration de la stéatose hépatique. Chez 278 obèses ou des sujets dyslipidémiques randomisés en un groupe sous régime méditerranéen (faible en glucides) et en un groupe sous régime faible en graisses, de meilleures réductions des paramètres de risque cardio-métaboliques, chez les sujets suivants le régime méditerranéen, étaient associées à une baisse majeure du contenu de graisse hépatique⁽⁹⁾. Une revue systématique⁽¹⁰⁾ retrouve que la modification du mode de vie avec l'exercice physique et le régime diététique par réduction de l'apport en calories, permet de réduire la surcharge en graisses avec 30.2% dans le groupe exercice physique isolé contre 49.8% dans le groupe régime diététique plus exercice physique. Cette activité physique consiste à des séances de 20 à 30 mn répétées 3 à 4 fois par semaine. Le contrôle des facteurs de risque cardio-vasculaires est indispensable avec un bon équilibre glycémique, le traitement de l'hypertension artérielle avec un bon équilibre tensionnel et le traitement de la dyslipidémie.

• Traitement médical

Aucun médicament n'a actuellement l'autorisation de mise sur le marché. La vitamine E : est un anti-oxydant, utilisé à la dose de 800 UI/j, il améliore l'activité histologique de la NASH. Il peut être utilisé chez les patients non diabétiques avec NASH prouvée histologiquement. Cependant, une augmentation du risque d'accident vasculaire hémorragique et de cancer de la prostate serait présente.

La pioglitazone : améliore la stéatose et l'inflammation sans effet sur la fibrose hépatique. Cependant, son usage au long cours est associé à une prise de poids, à un risque d'ostéoporose et à un risque de cancer de vessie.

Acide obeticholique : Le critère d'amélioration de la fibrose sans aggravation de la NASH a été atteint chez 12 % dans le groupe placebo, 18% dans le groupe acide obeticholique 10 mg (p= 0,045) et 23% dans le groupe acide obeticholique 25mg (p= 0,0002) (11). Le critère de résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose n'a pas été atteint.

La metformine et l'acide urso-désoxycholique n'ont pas amélioré significativement l'histologie hépatique et ne sont pas recommandés.

l'Elafibranor : double agoniste du Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha et du PPAR delta, l'objectif principal n'a pas été atteint et l'essai a été arrêté.

Le selonsertib (inhibiteur du apoptose signal-regulating kinase 1) n'a aucun effet sur la régression de la fibrose hépatique.

Le Cenicriviroc : antagoniste du C-C chemokine receptor type 2 (CCR2) et CCR5) et Resmetirom (Agoniste sélectif thyroid hormone receptor-β) sont en cours d'essais thérapeutiques internationaux de phase 3.

• La modulation du microbiote intestinal à l'aide de prébiotiques, probiotiques, synbiotiques (combinaison d'un probiotique et d'un prébiotique), antibiotiques, voire par la transplantation fécale est une piste en cours d'évaluation⁽¹²⁾.

• La chirurgie bariatrique : par gastric by pass ou sleeve gastrectomy, est une intervention efficace pour la NASH, avec perte pondérale et amélioration histologique de la stéatose, de la stéato-hépatite et de la fibrose⁽¹³⁾. Elle doit être réservée à des indications précises après échec des mesures de modification du style de vie.

CONCLUSION

La stéatopathie dysmétabolique est l'hépatopathie la plus fréquente et constitue un réel problème de santé publique du fait des complications qu'elle engendre. Elle englobe un large spectre d'anomalies hépatiques allant de la stéatose simple à la cirrhose et ses complications. La NASH constitue un tournant décisif dans l'histoire naturelle de la maladie et, est associée à un risque d'évolution vers la fibrose et la cirrhose. Une NAFLD doit être suspectée devant une anomalie du bilan hépatique et/ou une image échographique évocatrice. Le risque de fibrose hépatique peut être stratifié par des moyens non invasifs simples ; le scores Fib 4 et NFS et/ou le fibroscan.

Il n'existe jusqu'à ce jour, aucun traitement pharmacologique efficace de la NAFLD. La pierre angulaire du traitement reste les mesures hygiéno-diététiques, avec modification du style de vie visant la perte pondérale, la lutte contre la sédentarité, l'activité physique régulière et la prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaires.

Elle génère à travers le monde, une recherche clinique et expérimentale très active afin de mieux dépister, mieux diagnostiquer et mieux suivre les patients.

RÉFÉRENCES

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. incidence, and outcomes. Hepatology 2016 ; 64 : 73-84.
2. Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2015 ; 13 : 643-54.
3. European Association for the Study of the L, European Association for the Study of D, European Association for the Study of O. EASLEASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of nonalcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2016 ; 64 : 1388-402.
4. Goossens N, Hoshida Y. Gastroenterology 2016 ; 150 : 1710-7.
5. Chalasani N, et al. Hepatology. 2018 ; 67 :328-357.
6. Tsochatzis et al. J Hepatology 2019.
7. EASL Hepatology 2016
8. Tig, H gastroenterology 2017
9. Gepner Y, Shelef I, Komy O et al (2019). JHepatology 71:379-388
10. Golab P et al. Word J Gastroenterol. 2016; 22: 6318-6327.
11. Younossi ZM, Ratzin V, Loomba R et al (2019). Lancet394:2184-2196.
12. Leung C, Rivera L, Furness JB, AngusPW. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2016;13:412-425.
13. Lassailly G et al. Gastroenterology 2015; 149:379-388; quiz e315-376.

La Maladie de Biermer (La MB) : Nouvelles données.

A.Biad, LMakhlouf, N.Lanasri, B Medjahed, Fzéraoulia, LBenoua, WN Nibouche

Service Universitaire de Méd Interne, Hôpital Ain Taya, Université d'Alger, Algérie

I. INTRODUCTION

La MB est une maladie dys immunitaire d'organe spécifique de l'estomac^(1,2). Elle est caractérisée par l'installation progressive d'une gastrite chronique auto-immune (GCAI) aboutissant à une atrophie de la muqueuse fundique responsable d'une destruction des cellules pariétales et induisant à terme une achlorhydrie et un tarissement du FI^(3,4,5). Le déficit en FI, indispensable au transport et à l'absorption de la vit B12, est à l'origine de sa carence par malabsorption^(6,7,10). L'anémie macrocytaire associée parfois aux signes neuro psychiques est l'expression clinico- biologique la plus fréquente mais non exclusive^(1,5,6,8,9). Le diagnostic de MB est de réputation difficile mais les progrès accomplis en immunobiologie et en endoscopie (chromo, intelligences artificielles) ont amélioré son diagnostic et son suivi^(1,2,11,12,13,15,17).

2. HISTORIQUE DE LA MB

La 1^{re} description de maladie est faite par T. Addison en 1849. A Flint établit la relation de cette anémie avec l'estomac en 1860 ; entre cette date et 1900 T. Addison et A Biermer précisèrent le tableau clinique de ces malades dont l'évolution était toujours fatale d'où l'appellation d'anémie pernicieuse, à qui ils donnèrent leurs noms⁽¹⁾. En 1926 : Minot, Murphy et Whipple (Nobel médecine : 1934) rapportent le 1^{er} cas de guérison suite à un régime sur enrichi en foie de bœuf^(1,4). Cette réussite ouvre la voie à de multiples travaux couronnés par la découverte de la vit B12 en 1948, sa structure tridimensionnelle en 1964 (Nobel de chimie) et son processus de synthèse par des microorganismes en 2007^(1,4). L'identification du FI a eu lieu en 1973⁽¹⁾.

3. EPIDÉMIOLOGIE DE LA MB

Elle reste méconnue et sous diagnostiquée, traditionnellement, elle est mieux connue en Europe du Nord (Scandinavie) ; en réalité elle a une répartition mondiale^(1,4,5). Dans une étude basée sur les taux de vit B12 et la positivité des anticorps anti-FI, la prévalence a été estimée à 2 % avec un pic de 4 à 5 % chez les femmes de plus de 60 ans⁽⁵⁾. D'autres études basées sur les anticorps anti-cellules pariétales montrent des fréquences de 7,8 à 19,5 % de la population générale⁽³⁾. A partir d'une base de données anatomopathologiques Nord-américaine (900 000 patients) la place de la gastrite chronique non liée à H. pylori avoisine les 10 % des sujets porteurs de gastrite chronique^(3,5). En Algérie, elle reste peu connue, de même que dans le reste du Maghreb ; elle représenterait 3 % de l'ensemble des anémies du sujet adulte hospitalisé à Alger⁽⁵⁾. Elle est classiquement considérée comme une maladie du sujet âgé avec un pic entre 55 et 60 ans. Elle n'est pas rare chez les plus jeunes en particulier en présence de pathologie auto-immune, il y a une prédominance féminine avec un sex-ratio de 1,5^(5,5). La MB représente entre 18 à 30 % de l'ensemble des déficits acquis en vit B12 du sujet adulte^(3,4).



4. HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE DE BIERMER

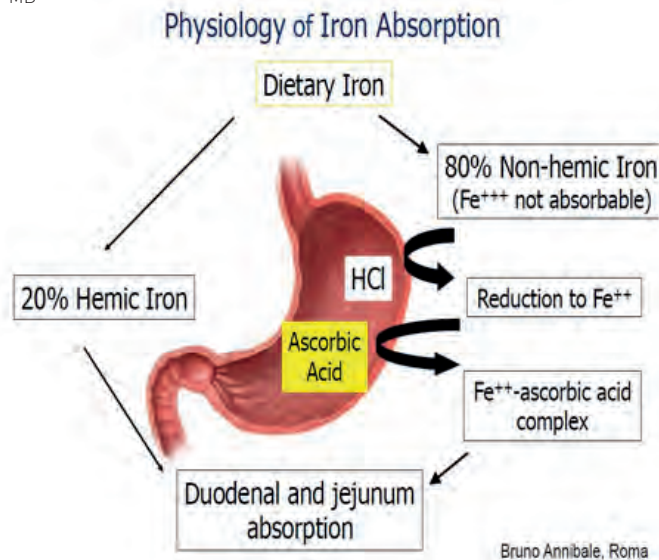
Elle est parallèle à celle des maladies auto-immunes. La combinaison de facteurs génétiques, de facteurs environnementaux et immunologiques avec un déséquilibre de la balance de facteurs protecteurs/permissifs conduit à la perte de tolérance vis-à-vis des molécules du soi^(1,2,3,5). La phase d'apparition de l'auto-immunité est asymptomatique. Il peut s'écouler plus de 20 ans entre l'installation de la GCAI, le tarissement du FI et l'épuisement des réserves en Vit B12 et le début des symptômes^(1,2,3,5). La découverte de la MB est souvent tardive ; non traitée, elle reste mortelle de façon insidieuse. L'évolution ne se conçoit plus que sous traitement et de nos jours le pronostic est radicalement amélioré^(1,5,5).

Gastrite atrophique auto-immune stade évolué (bleu Alcian PAS)



6. RETENTISSEMENT DE L'ATROPHIE GLANDULAIRE DE LA GCAI :

L'installation et l'évolution au long cours de la GCAI de la MB peut être responsable en partie ou totalement de la malabsorption de différents nutriments et substances indispensables à l'homéostasie du corps humain. Les principales anomalies de malabsorption rencontrées sont :
- La carence en vit B12 : (étudiée dans le chapitre suivant.)
- La carence en fer : L'acidité gastrique est nécessaire à la transformation du fer alimentaire trivalent (Fe⁺⁺⁺) en fer divalent (Fe⁺⁺) qui est plus facilement absorbé au niveau duodéno-jéjunal. L'achlorhydrie de la MB perturbe cette réaction et ainsi, elle peut induire une carence martiale. (fig : 2 in 13) Elle touche préférentiellement les sujets jeunes et peut être un mode de révélation et elle est présente chez 20 à 27 % des MB et 20 à 30 % des sujets avec carence martiale inexpliquée pourraient être des porteurs de MB^(5,7).



- Carence en CA⁺⁺ et Vit D : Elles restent méconnues et sous estimées^(7,13). De nombreuses études récentes rapportent l'existence de carence en vit D chez les patients ayant des GCAI comparativement à la population générale⁽⁷⁾. Le mécanisme sous-jacent n'est pas complètement élucidé, mais il est probablement dû à une diminution de l'absorption de la vit D secondaire à l'hypo(a)chlorhydrie gastrique^(5,7,13). Il a été rapporté que l'achlorhydrie post chirurgie gastrique, et prise d'IPP à long terme augmente le risque de fracture osseuse^(7,14) de même il a été démontré que les IPP augmentent ce taux de fractures de 16 %^(7,14). Des travaux récents signalent l'existence d'une association significative entre la gastrite atrophique et l'ostéoporose chez les femmes ménopausées de 60 ans ou plus, après

ajustement en fonction de l'âge, de la consommation d'alcool et du tabac^(7, 14) l'absorption transcellulaire active du calcium ionisé dans le grêle dépend fortement de la présence de la vit D qui se trouve diminuée expliquant ainsi la malabsorption du calcium et les troubles de la minéralisation osseuse rencontrée, fréquemment, chez les patients ayant une MB^(7, 14) La malabsorption pourrait, aussi, concerner le magnésium et le zinc^(14, 14')

7. VITAMINE B12 : GÉNÉRALITÉS, MÉTABOLISME

La cobalamine (ou vit B12) est produite par des bactéries dans les organismes animaux.^(1,4) l'organisme humain n'en possède pas les capacités de synthèse^(1,4). Elle est indispensable au métabolisme et au bon fonctionnement des cellules de l'organisme.^(1,4,5) Elle doit parcourir plusieurs étapes avant son utilisation par les cellules humaines (fig ; 3), les besoins journaliers sont de 2 à 4 microg/j.⁽⁴⁾

-Etape digestive : la vitB12 est délivrée par les protéines alimentaires et hydrolysée par les sécrétions chlohydro peptiques.⁽¹⁴⁾ Elle se lie, par la suite, à l'haptocorrine (ou protéines R) après la traversée du pylore le complexe Vit B 12--haptocorrine est hydrolysé

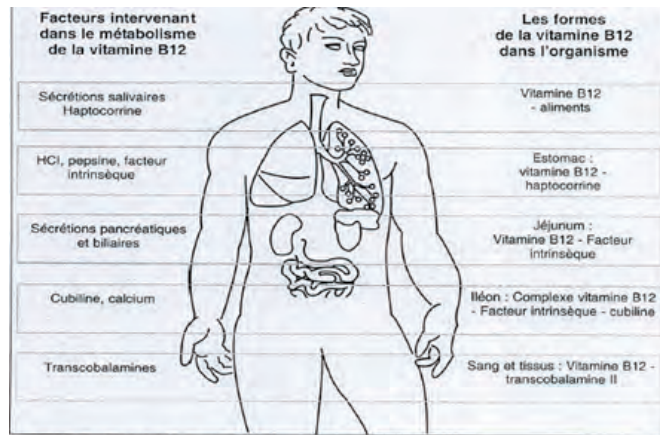


fig. 1 : Métabolisme de la vitamine B12 chez l'homme

par les protéases pancréatiques.⁽¹⁴⁶⁾ Dans ce milieu alcalin la Vit B12 se lie au FI qui la protège des réactions enzymatiques⁽¹⁴⁶⁾ Ils voyagent ensemble jusqu'à l'iléon terminal où elle est absorbée par un mécanisme de façon actif à plus de 95% au niveau de son récepteur spécifique (La cubiline).^(1,4,6, 15) Cette étape est impossible au cours de la MB ; le 1^{er} obstacle est le défaut de synthèse du FI et le 2^e est l'inhibition de son couplage avec le FI par les anticorps anti FI^(1,3, 6, 15) le mécanisme d'absorption par diffusion de façon passive ne représente que 1 à 5% de la cobalamine ingérée.^(1,4,5', 16) il est à la base du rationnel de la thérapie de vitB12 par voie orale dans les situations de carence non sévère⁽¹⁶⁾

-Etape sanguine : Le transport de vit B12 est assurée par 3 protéines porteuses les transcobalamines (I, II, III) ; la transcobalamine II (synthétisée par le foie) délivre la vitB12 aux cellules cibles (moelle osseuse...) et les transcobalamines I et III (synthétisés par les granulocytes neutrophiles) au foie où elle est stockée en quantité suffisante pour plusieurs années (plus de 5ans)^(1,4,7)

-Etape cellulaire : La vit B12 intervient comme cofacteur dans la réaction de méthyl tétrahydrofolate en tétrahydrofolate (THF) utile à la synthèse ADN et à la réplication cellulaire. () Un déficit va entraîner une souffrance pour les cellules à turn-over rapide comme celles de la moelle osseuse et du tube digestif^(1,4,7). La vit B12 est nécessaire à la transformation d'homocystéine en méthionine qui intervient dans la synthèse et la stabilité de la myéline du tissu nerveux (). Une carence en Vit B12 peut être responsable d'un excès d'homocystéine qui est connu comme facteur de risque indépendant de thrombose veineuse.^(2, 4, 7) Les troubles du métabolisme cellulaire de la cobalamine explique les principaux symptômes de la MB^(4, 4, 7)

8. MANIFESTATIONS CLINIQUES :

Les manifestations cliniques sont le reflet des complications secondaires à la carence en vitB12 ; ces symptômes sont polymorphes, frustes, de gravité variable et souvent dissociés. Ils peuvent se présenter, schématiquement, sous trois tableaux :^(1,4, 5, 5, 6, 7)

-Hématologique : Installation souvent progressive et lente d'une anémie plus ou moins macrocytaire selon l'association ou non à un déficit en fer qui est plus fréquent chez les jeunes biermériens^(7, 13). On note des neutrophiles souvent hyper segmentés et parfois une thrombopénie, voire une pancytopénie.^(1,4,6) Il faut en rechercher les manifestations cliniques notamment : fatigue, pâleur cutanéomuqueuse, saignements.⁽¹⁾

8-2 -Digestif : Il est la conséquence des troubles de la division rapide des cellules épithéliales des muqueuses. Il peut se manifester par une glossite parfois lisse, décapillée et exulcérée (glossite de Hunter), des ulcères, un ictère (par l'hématopoïèse inefficace). Des signes de dyspepsie peuvent être relevés avec une sensation de lenteur à la digestion, ils sont plus liés à l'hypochlorhydrie^(1,5,6)

8-3-Neuropsychiatrique : Les symptômes peuvent se voir en dehors de toute atteinte hématologique⁽¹⁾ Les signes de déficit sensitivomoteur sont en lien avec la démyélinisation qui peut évoluer vers la dégénérescence axonale irréversible^(1,4). Trois types d'atteinte peuvent se voir :

-l'atteinte centrale représente un risque d'installation d'une sclérose combinée de la moelle épinière par atteinte des cordons postérieurs avec atteinte de la sensibilité profonde et signes pyramidaux sévères^(1,5,6)

-l'atteinte périphérique est la plus fréquente, elle peut se signaler par des paresthésies, des polynévrites ou par des troubles sensitivomoteur de degré variable

- l'atteinte cognitive peut s'exprimer par une dépression, un délire, des troubles de mémoire et une psychose^(1,5',6)

--Autres symptômes : infertilité, thrombose veineuse^(3,4,7)

9 - LES CIRCONSTANCES DU DIAGNOSTIC DE LA MB

Le diagnostic peut être suspecté dans des circonstances très différentes:

-- De façon fortuite, suite à l'analyse d'un bilan biologique ou d'une exploration (telle une endoscopie digestive haute (FOGD)) demandée pour une autre pathologie...^(5,6,7)

-- De façon orientée par le contexte de survenu des symptômes de carence vitaminique B12 décrits ci dessus et qui peuvent être à cheval sur différentes spécialités médicales rendant le diagnostic difficile et incluant non seulement la gastro entérologie mais souvent plusieurs autres spécialités (hémato, neuro, endocrinologie...) ^(1,2,3,7)

- De façon dirigée par le bilan systématique d'évaluation d'une maladie auto immune déjà connue ; La MB est associée dans au moins 50% des cas à une pathologie dysimmunitaire, principalement, la thyroïdite de Hashimoto ; le DT1 ; le vitiligo^(2, 5', 18) (tableau :1 in ref 2)

Maladies auto-immunes	n (%)
Basedow	12 (16,2 %)
Hashimoto	45 (60,8 %)
Diabète	23 (31,1 %)
Vitiligo	9 (12,2 %)
Gougerot-Sjögren	7 (9,5 %)
Syndrome des anti-phospholipides	5 (6,8 %)
Hépatite auto-immune	1 (1,35 %)
Addison	5 (6,8 %)
Myasthénie	2 (2,7 %)
Lupus systémique	1 (1,35 %)
Anémie hémolytique auto-immune	2 (2,7 %)

10. LA CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC DE LA MB :

En absence de critères consensuels de diagnostic de la MB.^(1,2) La démarche doit être rigoureuse et comporter 3 étapes. En présence d'une symptomatologie suspecte de MB. on doit rechercher les signes de carence en vitB12 puis les confirmer sur le plan biologique et en fin les rattacher à une étiologie ..

1^{re}Etape : Recherche des signes en faveur de la carence en vit B12 :

A travers l'interrogatoire du patient on élimine les causes ou les situations pathologiques pouvant interférer avec l'absorption de vitB12 (régime

végétalien, gastrectomie, pancréatite chronique, maladie de Crohn de siège iléal, la prise IPP ou de metformine...). Par la suite, on recherche la présence des signes cliniques sus cités surtout ceux de type neurologiques qui ont une bonne orientation^(2,5,6). Cette recherche doit être complétée par la pratique d'examens para cliniques :

-Hémogramme (FNS + Frottis sanguin) : la présence d'une double population de GR peut orienter vers une carence martiale associée et expliquer une normocytose. la macrocytose est souvent importante (> à 120 fl) associée à une anémie parfois profonde et arégénérative. La présence de corps de Jolly dans de nombreux hématies témoigne d'un trouble de division cellulaire. Les polynucléaires peuvent être hyper segmentés et les plaquettes de grandes tailles et rares^(1,6). on retrouve fréquemment une Diminution de l'haptoglobine, et une augmentation massive des LDH (> 30 x N)^(1,6)

-Le Frottis de MO : il n'est plus indispensable, il peut montrer une mégalo blastose, en particulier, sur la lignée des érythroblastes et des signes de cytopénie centrale arégénérative sans signe d'infiltration donnant un aspect de moelle bleue^(1,4,15)

-2^e étape : Confirmation Biologique de la carence en vit. B12 :

- la positivité du test thérapeutique à la Vit B12 qui se manifeste par une crise réticulocytaire lors de la mise sous traitement. il Peut être considérée comme un signe indirect de déficit en vit B12^(1,6) Différents marqueurs biochimiques sont, actuellement, disponibles pour évaluer les réserves en vitamines B12 :

- Le dosage sérique de vit B12 : Il n'existe pas de méthodes standardisées, la valeur limite de la normale est de 200 ng/ml, mais elle serait peu sensible au dépistage de la carence en vitB12; actuellement beaucoup d'auteurs^(2,3,5,7,10,15) pour les résultats compris entre 201 et 350 ng/ml préfèrent les dosages sériques de :

- de l'homocystéine : 5 --15 micromol/l, beaucoup plus sensible surtout sur le plan de précocité mais de spécificité moindre avec des faux positifs si déficit en vit B6 ou en Vit B9(acide folique) associés; il peut être augmenté (insuf. rénale, tabagisme actif, alcoolisme)

-Dosage acide méthyl malonique (MMA) : 1,5 micromol/ mmol de créatininurie est souhaitable en cas de taux dans les limites basses de la normale de vitB12

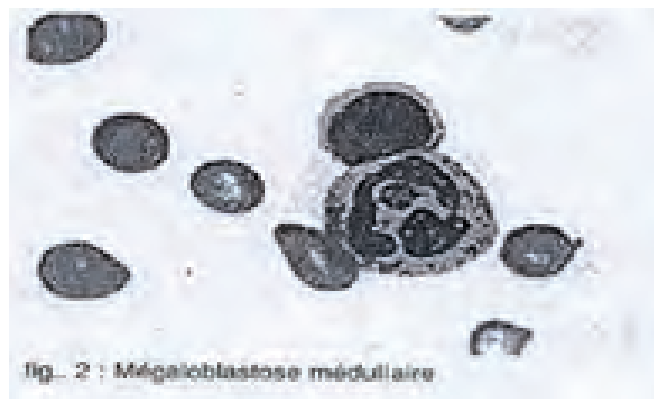


Fig. 2 : Mégalo blastose médullaire

- Dosage acide méthyl malonique (MMA) : 1,5 micromol/ mmol de créatininurie est souhaitable en cas de taux dans les limites basses de la normale de vitB12,

-La Holo Trans cobalamine : (complexe vitB12-Trans cobalamine) représente la partie bio disponible de Vit B12 serait plus sensible, actuellement il est réservé pour les laboratoires de recherche. Une évaluation du fer et de la vitB9 sont souvent utiles chez ces patients⁽¹⁵⁾

-3^e étape : Rechercher une MB comme étiologie à cette carence en vit B12 Elle se base sur différentes investigations :

A--Explorations gastriques : Les plus utilisées sont :

1- Endoscopie gastrique (la FOGD) : Elle permet la réalisation de biopsies gastriques étagées et multiples > à 10 afin de pouvoir faire une cartographie précise de l'état de l'ensemble de la muqueuse gastrique^(2,5,6,7,14,17), il n'y a pas d'aspect pathognomonique de MB, mais des signes d'orientation telle la diminution du volume du lac muqueux qui est souvent de très faible abondance^(5,6,20) Un aspect translucide en fond d'œil à moins d'orientation qu'un aspect polypode (fig 4 in 5) les polypes hyperplasiques sont très fréquents et il existe un risque de développement d'adénomes et d'adénocarcinome^(2,5,14,17) Au niveau des biopsies on peut retrouver une atrophie glandulaire avec disparition des cellules pariétales et principales et

une infiltration lympho plasmocytaire mimant la description de la GCAI vue précédemment⁽¹⁴⁾ on note parfois la présence H. pylori de siège antral



Figure 1. Photographies endoscopiques de tumeurs neuroendocrines de type 1 (Biermer).

2 - Le tubage gastrique :

Malgré sa durée (2 h 15mn) et sa relative pénibilité, il a été au début de notre expérience dans les années 1990, d'une grande utilité dans notre démarche diagnostique de la MB.^(5,20) Il permet l'étude :

-Du volume du suc gastrique : il peut montrer une diminution du débit du chyme gastrique (achylie) l'estomac est souvent à sec dans la MB^(5,20)

-De l'acidité gastrique : à l'état basal (BAO : Basal Acide out put est bas) et après stimulation (PAO : Peak Acid Out put) par des secrètes gogues (penta gastrine, insuline)⁽²⁰⁾ l'acidité gastrique basale et surtout post stimulation restent basses, c'est l'achlorhydrie pentagastrino résistante; elle est définitive et reflète le degré de destruction des cellules pariétales^(20,21). le résultat du tubage gastrique de nos patients porteurs de Biermer concernant l'acidité basale, le BAO est inférieur à 5 ions H+/mmol/L et en post stimulations, le PAO restait inférieur à 12 ions H+/mmol/L malgré la mise sous penta gastrine^(6,21); dans la maladie ulcéreuse du bulbe duodénal ou dans le Zollinger-Elisson il dépasse les 50 ions H+/mmol/L en post stimulation pentagastrinique^(20,22)

-La mesure du débit de FI : elle est possible dans le suc gastrique, le débit normal est sup à 2000 U/h après stimulation par la penta gastrine; pour certains auteurs un débit inférieur à 200U/h signe la présence certaine de la MB pour laquelle, il serait le gold standard^(20,23) il trouverait surtout sa place pour différencier la MB à auto ATC IF négatif vis-à-vis du syndrome de non dissociation de la vitB12 de ses protéines porteuses (NDB12PP) qui est une autre maladie secondaire à la carence en vitB12 plus fréquente que la MB et qui peut présenter aussi une hypo(a)chlorhydrie⁽²⁴⁾

3 Les Dosages sériques :

- Dosage Immunologiques : il peut rechercher :

-Les auto ATC anti cellules pariétales : positive (sensibilité : 90%) mais de spécificité moindre (50%); ils peuvent être retrouvés en cas de gastrite, d'ulcère ou de cancer.

- Les auto ATC anti FI : sont plus spécifiques (presque 100 %) mais de sensibilité moindre, quelque 50 % des patients porteurs de MB sont faussement négatifs⁽¹⁵⁾

-Dosage de la gastrinémie :

Permet de montrer une augmentation de la gastrinémie (> à 200 pg/ml et plus, normal 74 pg/ml), elle peut être normale dans les très rares cas d'atrophie fundique étendue à la région antrale^(4,5,9,10,11).

-Dosage du pepsinogène : Il est en général effondré (< à 20 ng/ml, normal : 65 ±15 ng/ml) du fait de la sclérose qui englobe les cellules principales lieu de synthèse de la pro enzyme du pepsinogène I et II.^(6,14)

- les dosages isotopiques :

- Le test de Schilling : Il n'est plus pratiqué, intérêt pour le diagnostic topographique de la malabsorption; il met en évidence la malabsorption de vit B12 au niveau iléal; la radioactivité urinaire reste inférieure à 5% et elle est corrigée par l'adjonction de FI.⁽¹⁾

-Autres Explorations : L'IRM neurologique, il peut être demandée plus à visée d'évaluation des lésions dans les atteintes de moelle épinière (sclérose combinée) que dans un but d'orientation étiologique^(5,7)

NB : Au total l'association chez une patiente de signe clinique de carence en vit B12 telle une anémie macrocytaire avec signes neurologiques, un dosage de vitB12 élevée, une endoscopie digestive haute compatible avec à l'histologie en aspect de GCAI en présence d'ATC anti FI positif rend le diagnostic de MB plus que certain et permet de faire un diagnostic différentiel aisé avec le syndrome de NDB12PP qui est plus fréquent que la MB et dont les ATC anti FI sont en général négatifs.⁽²⁴⁾

10-TRAITEMENT

Il reste symptomatique, la persistance de l'achlorhydrie et du déficit en Vit B12 est définitive ; il repose sur le traitement substitutif de la carence en vit B12, il n'a pas d'impact sur l'évolution de la lésion histologique causale au niveau gastrique (1, 2, 6, 7, 16, 25, 26)

- Dans les Formes habituelles : Le schéma thérapeutique usuel le plus admis comporte une dose de charge de 1000 microgrammes / jour pendant 7 à 12 jours (afin de corriger rapidement le déficit tissulaire en cobalamine) et une dose d'entretien de 1000microg./ hebdomadaire pendant 30 jours puis 1000 microg / mois (16, 26)

-- Dans les formes avec signes neurologiques sévères : nécessite un traitement d'attaque jusqu'à la disparition des signes neurologiques.- La vit B12 par voie orale a fait l'objet d'études d'efficacité probantes par rapport à la voie parentérale, mais non validée par les sociétés savantes (6, 26) elle peut être une alternative chez les Patients sous anti coagulant et anti agrégants plaquettaires (6, 26)

-- Education thérapeutique : Elle a sa place dans la prise en charge thérapeutique de La MB qui est une maladie chronique dont le déficit en vit B12 est irréversible . Le traitement doit être maintenu à vie. A ce titre et comme le stipule l'OMS, le patient doit bénéficier de séances d'éducation thérapeutique structurées afin d'augmenter sa motivation et son adhésion à son traitement qui est à vie (16, 26)

-- Surveillance à court et moyen terme : La MB impose un suivi régulier afin de vérifier l'efficacité thérapeutique, la remission (pas toujours constante des signes cliniques en particulier neurologiques) et la normalisation du taux sérique de vit B12. Il participe au dépistage des multiples pathologies auto-immunes pouvant s'associer à la MB (5, 6; 26)

-- Surveillance à long terme : En cas d'arrêt de la substitution en vit. B12, la rechute survient 2 à 3 ans plus tard avec des troubles neurologiques qui peuvent être irréversibles (16, 27). Les conséquences de l'atrophie gastrique conduisent à un risque accru de développement tumoral, par la séquence métaplasie dysplasie-cancer (7, 9, 17). Le risque d'adénocarcinome gastrique pour un porteur de MB est multiplié par 6 par rapport à la population générale avec une incidence de 0.27% par personne-année. (2, 9, 14, 17) Les tumeurs endocrines à ECL (ou tumeurs carcinoïdes) sont des tumeurs associées à la gastrite chronique atrophique, sont dites de type I et retrouvées dans 5 à 8 % des cas de MB . Le délai d'apparition varie de 1 à 18 ans après le diagnostic de maladie de Biermer. () Elles sont de bon pronostic avec un faible potentiel métastatique (1-5%). (7, 9, 14, 17)

- La surveillance endoscopique et la possibilité de refaire des biopsies n'existe, actuellement, aucun consensus sur la périodicité de surveillance des lésions pré-néoplasiques. Certains auteurs préconisent une périodicité tous les 3 ans, (2) d'autres tous les ans. La stratification des lésions de la muqueuse gastrique par l'approche OLGA (Opérative Link for Gastritis Assessment) / OLGIM (operative link for gastritis intestinal metaplasia) dans les gastrites chroniques atrophiques de l'estomac permet en pratique de classer les patients en groupes à faible, moyen et haut risque de cancer de l'estomac et de programmer les contrôles endoscopiques en fonction du degré de risque (14, 27, 28) Cette approche a été développée au départ pour le suivi des gastrites chroniques post H.Pylori (12; 14) pour beaucoup d'auteurs, elle est transposable aux GCAI post maladie de Biermer, permettant ainsi, un suivi plus codifié (14, 27, 28)

11. CONCLUSION

La maladie de Biermer est une maladie auto-immune d'organe dont le diagnostic reste difficile, le tableau clinique est souvent frustré et polymorphe ; elle reste sous diagnostiquée et à ce jour, elle ne possède pas de critères consensuels à visée de diagnostic positif les signes hématologique et à un degré moindre les signes neurologiques sont améliorés par l'administration continue et définitive de vit B12. la GCAI est irréversible et définitive ; elle constitue un risque potentiel d'apparition de complications tumorales gastriques. Il y a nécessité d'un suivi et d'une surveillance endoscopique et histologique régulière.

12. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Chanarin : The megaloblastic anaemia Blackwell Scientific Pub. 2 Edit London, 1979
2. Neumann WL, Coss E, Rugge M, Genta RM. Auto-immune atrophic gastritis—pathogenesis, pathology and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013;10:529–.
3. Toh B-H. Diagnosis and classification of autoimmune gastritis. Autoimmun Rev. avr 2014; 13(4–5):459–62; 4. Shipton MJ, Thachil J Vitamine B12 deficiency. A 21st century perspective. Clin Med 2015;15:145–50
5. A. Biad, A. Chibane La Maladie de Biermer: Mise au point fasc de la santé 2007, 6, 58–62
5. De Mesleier, Diebold, G Cadiot la maladie de Biermer Hepatol 2014, 21, 605
6. A. Biad La Maladie de Biermer Edition CERIST, livre, Alger ; 2002
6. M Graham DY, Opekun AR, Yamaoka Y, et al. Early events in proton pump inhibitor-associated exacerbation of corpus gastritis. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17:193–200
7. Vincenzo, Bruno Annibale, G R Corazza Chronic atrophic gastritis: Natural

- history, diagnosis and therapeutic management. Digest end Liver Disease 2019 Sep 8- Biad A, Hamladji RM, Bouhade A. Aspects particuliers de la gastrite chronique dans les anémies de Biermer livre congrès médical maghrébin, Alger, juin 1999.
8. Saidi AS oudji da Biad A, Asselah, F, Bouhade A à propos d'une série gastrite chr de 983 pts, Lab anat path, Alger 1996
9. G Cadiot, M. Mignon : Prise en charge des tumeurs carcinoïdes fundiques à cellules ECL Hépatol Gastro, 1997, 4, 375–84
- 10 Urbanski, A. Villoteau, G. Valarché, A. Derieppe, C. Lavigne Prevalence de la carence en vitamine B12 dans un service de médecine interne – Rev med int .2015.10. 298, France
- 11 - Xu Y, Tan y, wang Y, Gao J. Wu D Un pas en avant pour l'application de l'intelligence artificielle dans le domaine de l'endoscopie : Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 28 octobre, 2020; 31 (2)
- 12—Graham DY, Opekun AR, Yamaoka Y, et al. Early events in proton pump inhibitor-associated exacerbation of corpus gastritis. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17:193–200.
- 13 -Annibale B, Capurso G, Delle Fave G. The stomach and iron deficiency anaemia: a forgotten link. Dig Liver Dis 2003; 35 : 288–95
- 14-S Massironi, F Cavalloli, Ale Zilli, A; Del Gobbo, C Susanna pertinence de la carence en vitamine D chez les patients atteints de gastrite atrophique auto-immune chronique: une étude prospective in BMC Gastroenterol 2018, 18, 17
- 14' -Sipponen, H Maaroo Chronic gastritis Scand J Gastro enterol 2015 Vol ,50 N special : 6
- 15 Mazouri S Sami K, Dos Santos Déficit en Vit B12 DMPC, HUG ; Genève, 2017
- 15' - Lukens, Michael V; Koelman, Carin A; Curvers, Joyce; Roozendaal, Caroline; Comparison of different immuno assays for the detection of antibodies against Intrinsic Factor and Parietal Cell Journal of Immunological Method 016/j.ji.2020. 116 --Andres E, Serraj K. Optimal management of pernicious anemia. J Blood Med. 10 sept 2012; 17. Vannella L, Lahner E, Osborn J, Annibale B Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. Aliment Pharmacol Ther. 1 févr 2013; 37(4):375–82
- 18 -Zulfikar A, Andres A. Association pernicious anemia and autoimmune polyendocrinopathy a retrospective study
- 20- JP Baron : Clinical test of gastric secretion : history, methodology and interpretation. Mac millan, London, 1978.
- 21- A. Biad, Benséghir, M. kellal, A. Bouhade, RM. Hamladji : Intérêt de l'étude du tubage gastrique dans les anémies mégaloblastiques par déficit vit. B12 Journal du praticien, Vol 4 n 0 10251-254 6 Nov. Déc. 1997
- 22--Biad A. Cadiot G, Mignon M: Zollinger Ellison: stratégie diagnostique et thérapeutique Clin Biol???
- 23-Cattan D Anémie pernicieuse : quels sont les critères de diagnostic in world f gastro enterol 2011, Andès E, Vogel T, Kaltenbach G. Vitamine B12 administrée par voie orale : indications et modalités pratiques d'utilisation. MT 2013;19:189–95.
- 24 -Serraj K, Federici L, Andres E Le syndrome de non-dissociation de la vit B12 de ses protéines porteuses Revue : La Presse médicale 2009 Vol 38, 55- 62 :
- 25- Carmel R, Agrawal YP. Failures of cobalamin assays in pernicious anaemia, N Engl J Med 2012;367:385–86.
- 26- Andès E, Vogel T, Kaltenbach G. Vitamine B12 administrée par voie orale : indications et modalités pratiques d'utilisation. L med life 2017, 10, 250.
- 27 --Rugge M, Fassan M, Pizzi M ++++ Opérative link for gastritis assesment VS operative link on intestinal metaplasia assesment World J. Gastro enterol 2011, 17, 4596 - 601
28. Rugge M, Genta RM, Fassan M, et al. OLGA gastritis staging for the prediction of gastric cancer risk: A long-term follow-up study of 7436 patients. Am J Gastroenterol 2018; 113:1621–1628.

INSTRIDE 3

Efficacité et innocuité de l'insuline biosimilaire MYL-1501D versus l'insuline Glargine dans le diabète de type 1. Résultats de l'étude INSTRIDE 3 étude du switch.

Efficacy and safety of MYL-1501D versus insulin glargine in people with type 1 diabetes mellitus : Results of the INSTRIDE 3 phase 3 switch study.

Thomas C. Blevins, Abhijit Barve, Yaron Raiter, Patrick Aubonnet, Sandeep Athalye, Bin Sun, Rafael Muniz.

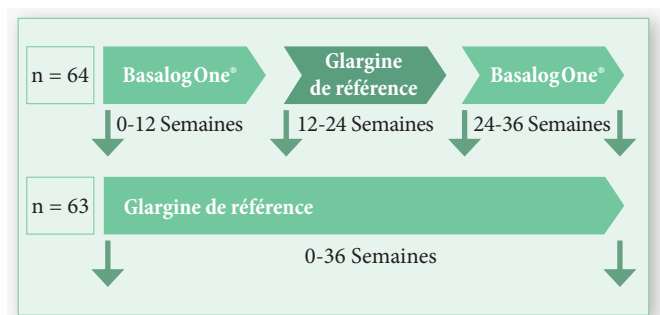
Référence : Diabetes Obes Metab. 2019 : 1-8. DOI: 10.1111/dom.13904.

L'étude INSTRIDE 3 avait pour objectif d'évaluer l'efficacité, la dose d'insuline, la sécurité et l'immunogénicité chez 127 patients diabétiques de type 1 commutés entre Insuline biosimilaire MYL-1501D et Insuline glargine de référence.

La population étudiée était celle éligible de l'étude INSTRIDE 1 qui avait terminé 52 semaines de traitement sous insuline glargine de référence.

L'étude INSTRIDE 11 avait déjà démontré l'efficacité et la tolérance de l'insuline biosimilaire MYL-1501D (Basalog One) pendant 12 semaines.

L'étude a duré 36 semaines, la population a été randomisée en deux bras avec un ratio 1:1 ; un groupe contrôle était sous Glargine de référence et un autre sous traitement séquentiel : l'insuline biosimilaire MYL-1501D (Basalog One) pendant 12 semaines ensuite switché (interchangé) vers Glargine de référence pendant 12 semaines ; puis remis sous l'insuline biosimilaire MYL-1501D (Basalog One) pendant les 12 dernières semaines. L'analyse statistique des objectifs à été réalisé en mITT.



RÉSULTATS

- La baisse de l'HbA1c est identique entre les deux groupes, (-0,05) dans le groupe insuline biosimilaire MYL-1501D (Basalog One) Vs (-0,06) dans le groupe Glargine de référence.
- L'HbA1c est restée relativement stable pendant les trois phases du traitement dans le groupe de patients soumis au traitement séquentiel par l'insuline biosimilaire MYL-1501D (Basalog One) sans différence significative ($p > 0.05$) (figure 1A).

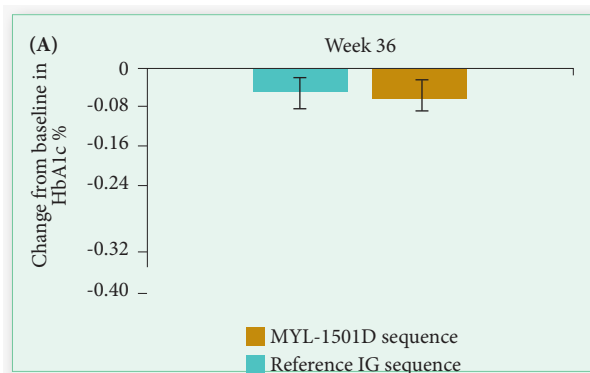


Figure 1 A : Les petits carrés indiquent la variation de l'hémoglobine glyquée (HbA1c ; %) de la ligne de base à la semaine 36.

- Par ailleurs cette étude a également retrouvé une similitude entre les glycémies à jeun, les profils glycémiques et les doses d'insuline utilisées dans les deux groupes.
- Cette étude n'a pas montré de changements significatifs de ces différents paramètres lors des switchs successifs.
- La fréquence des effets secondaires apparus sous traitement étaient similaires entre le groupe insuline biosimilaire MYL-1501D (41/64, 64,1%) et le groupe sous insuline glargine de référence (42/63, 66,7%) pendant la période de traitement de 36 semaines.
- La fréquence des hypoglycémies était la même dans les deux groupes (Figure 3 A, B, C, D).

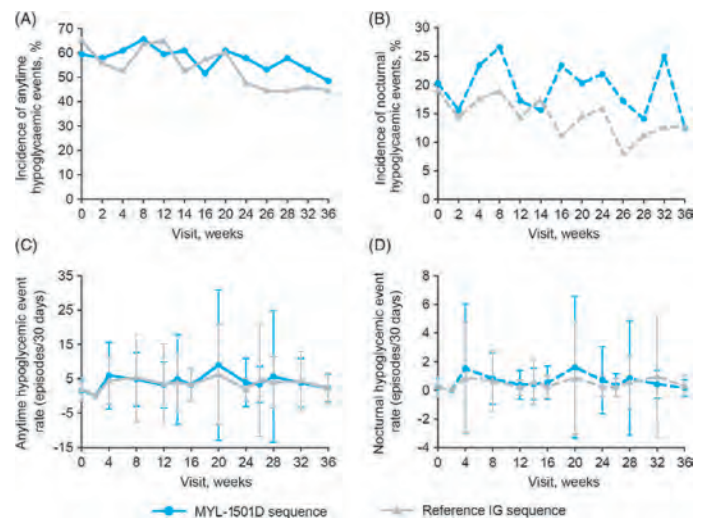


Figure 3 : Incidence (A) des événements hypoglycémiques nocturnes à tout moment et (B) des événements hypoglycémiques nocturnes et taux moyen réel (C) des événements hypoglycémiques à tout moment et (D) des événements hypoglycémiques nocturnes (nombre d'épisodes par 30 jours) par visite et séquence de traitement. Les barres d'erreur représentent l'écart-type. IG, insuline glargine

- L'étude INSTRIDE 3 semble atteindre son objectif principal en démontrant que les modifications de l'HbA1c étaient les mêmes dans les deux groupes.
- Les doses totales d'insuline étaient comparables dans les deux groupes. La dose était plus basse au début de l'étude dans le groupe insuline biosimilaire MYL-1501D (Basalog One) bien qu'il ait eu une augmentation de dose pendant les 4 premières semaines, considérée comme non significative (figure 2).

Sur le plan immunogénicité, l'insuline biosimilaire MYL-1501D (Basalog One) n'a pas entraîné plus d'anticorps que l'insuline Glargine de référence. De façon générale, il semble que l'étude ait démontré que les profils immunologiques soient comparables entre

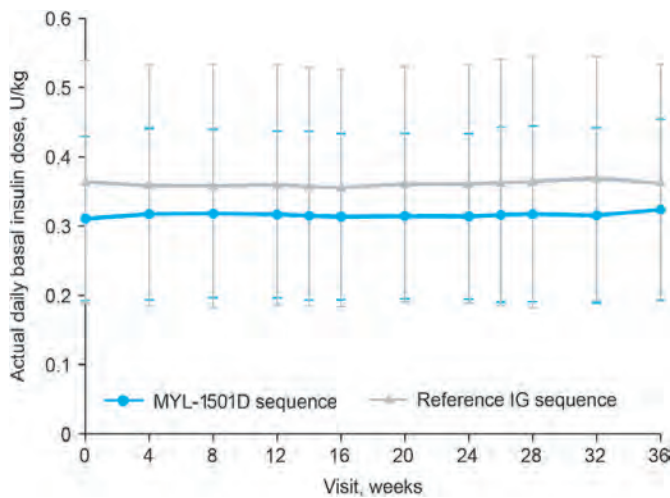


Figure 2 : Dose basale quotidienne moyenne réelle de MYL-1501D ou de référence d'insuline glargine (IG) au fil du temps. Les barres d'erreur représentent l'écart-type

l'insuline glargine de référence et l'insuline biosimilaire MYL-1501D (Basalog One). Le taux d'anticorps apparus sous traitement est comparable entre les deux insulines. Les différences entre les différentes séquences de traitement ne semblent pas statistiquement significatives.

De façon générale, les résultats de l'étude montrent que l'insuline biosimilaire MYL-1501D (Basalog One) est bien tolérée chez le patient diabétique de type 1 pendant les 36 semaines de l'étude avec des taux d'anticorps similaires dans les 3 séquences et dans les deux groupes.

Cette étude aurait montré une sécurité de l'insuline biosimilaire MYL-1501D (Basalog One) équivalente à celle de l'insuline glargine de référence. Et le switch entre les deux insulines n'a pas entraîné plus d'anticorps ni d'autres événements indésirables. Cette étude conclut à un profil immunogène et de sécurité similaire entre les deux insulines.

L'interchangeabilité avec les insulines biosimilaires requiert plusieurs conditions à savoir une similitude en termes d'équilibre glycémique, de doses d'insuline, d'incidence et de la gravité des hypoglycémies.

Enfin l'étude INSTRIDE 3 qui a été menée avec rigueur, par un panel international d'investigateurs reconnus, a atteint son critère d'évaluation principal ; avec une efficacité et une sécurité similaire entre les deux insulines biosimilaire MYL-1501D (Basalog One) et glargine de référence lors du switch entre celles-ci.

Ce travail a été présenté au 3ème congrès mondial sur les essais cliniques dans le diabète à Vienne en décembre 2018.

Pr Azzouz Malha,
Service Endocrinologie, CHU Mustapha Bacha, Alger

Caractéristiques des patients hospitalisés en médecine interne pour une infection COVID-19 : étude descriptive de la première vague de l'épidémie à Alger

Features of patients with 2019 novel coronavirus admitted in an internal medicine department : a descriptive study of the first wave of the epidemic in Algiers

A.Mammeri⁽¹⁾, H. Brahimi⁽²⁾, M.Ammi⁽¹⁾, N.AitSaid⁽¹⁾, M.Lebdjiri⁽¹⁾, D.Tagzout⁽¹⁾, L.Hadjene⁽¹⁾, F.Hamrou⁽¹⁾, H.Bradaia⁽¹⁾, S.Grine⁽¹⁾, I. Khedairia⁽¹⁾, A.Belkadi⁽¹⁾, F.Bouabana⁽¹⁾, Bendjama⁽¹⁾, A.Tebaibia⁽¹⁾

(1) Service de médecine interne, EPH ELBIAR
(2) Institut National de Santé Publique (INSP)



RÉSUMÉ

INTRODUCTION

À la fin de la première vague de l'épidémie Covid 19 en Algérie, très peu de données sont connues sur les profils cliniques des patients, de même pour les modalités de leur prise en charge et les réponses au traitement.

OBJECTIF

Rapporter les caractéristiques cliniques, diagnostiques et évolutives des patients pris en charge pour une infection au SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) dans un service de médecine interne à Alger en réponse à l'application du protocole national de lutte contre la Covid 19.

PATIENTS ET METHODE

Étude prospective monocentrique sur six mois (12 Avril - 30 septembre 2020) ayant inclus 1008 patients. Le diagnostic de la Covid 19 était retenu sur des critères cliniques, radiologiques (TDM thoracique) et/ou immunologiques (test sérologique rapide et RT-PCR).

RÉSULTATS

Nous avons inclus 519 (51,5%) hommes et 489 (48,5%) femmes ayant un âge moyen de $53,24 \pm 15,564$ ans. Les symptômes cliniques étaient dominés par l'asthénie (59,5%), l'anorexie (43%) et la toux sèche (51%). L'agueusie et l'anosmie ont concerné respectivement 35% et 32% des patients, tandis que seuls 19% des patients étaient dyspnéiques. Nous avons noté une lymphopénie chez 61% des patients, un taux élevé de CRP chez 28,2%, une VS accélérée chez 44%, une thrombopénie chez 70% et une cytolysé hépatique chez 21,5% des patients. La TDM thoracique a objectivé des lésions minimales à modérées dans 80,3% des cas et sévères dans seulement 6,8% des cas. Nous avons noté un diabète dans 23,4% des cas, une HTA dans 31% et une cardiopathie ischémique dans 3,5%. Seuls 25 patients présentaient une maladie inflammatoire chronique et 12 patients un cancer. Le test sérologique rapide (IgM/IgG) était positif chez 113 des 244 patients testés tandis que la PCR était positive chez 529 patients parmi 581 testés. 75% des patients étaient pris en charge en ambulatoire alors que 25% recevaient des soins à l'hôpital avec une durée moyenne d'hospitalisation de 10j. L'hydroxychloroquine et l'azithromycine ont été prescrits chez 62,5% et 92% des patients respectivement avec très peu d'effets secondaires (5,8%), tandis que la prescription des corticoïdes (8,3%) et des céphalosporines (18,4%) était plus rare. Une héparinothérapie a été prescrite dans 69% des cas, principalement à visée préventive (61%) et le recours à l'oxygénothérapie n'a été enregistré que dans 6% des cas pour une durée moyenne de 05j. L'évolution a été favorable chez 97,5% des patients, nous avons noté 15 transferts en réanimation et 10 décès.

CONCLUSION

Dans le contexte pandémique actuel, la situation dans notre population semble peu inquiétante et bien maîtrisée par une prise en charge homogène et bien codifiée.

MOTS CLÉS

Covid19, épidémie

ABSTRACT

INTRODUCTION

At the end of the first wave of the Covid 19 epidemic in Algeria, very little data is known on the clinical profiles of patients, their treatment protocols and their evolution.

AIM OF STUDY

To describe the clinical and evolutionary characteristics of patients treated for SARS-CoV-2 infection (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) in an internal medicine department in Algiers in response to the application of the protocol national fight against Covid 19.

METHOD

Six-month single-center prospective study (April 12 - September 30, 2020) including 1008 patients. The diagnosis of Covid 19 was made on clinical, radiological (thoracic CT) and / or immunological (rapid serological test and RT-PCR) criteria.

RESULTS

We included 519 (51.5%) men and 489 (48.5%) women having a mean age of 53.24 ± 15.564 years. Common symptoms included asthenia (59.5%), anorexia (43%) and dry cough (51%). Ageusia and anosmia affected 35% and 32% of patients respectively, while only 19% of patients had dyspnea. Biological inflammatory syndrome occurred in 44% of patients, lymphopenia in 61%, thrombocytopenia in 70% and hepatic cytolysis in 21.5%. Chest CT showed minimal to moderate lesions in 80.3% of cases and severe in 6.8% of cases. We noted diabetes in 23.4% of cases, hypertension in 31% and ischemic heart disease in 3.5%. Only 25 patients had chronic inflammatory disease and 12 patients had cancer. The rapid serological test (IgM / IgG) was positive in 113 of 244 patients tested while the RT-PCR was positive in 529 of 581 patients tested. Length of hospital stay was 10 days for a 25% of patients while the rest received outpatient care. Hydroxychloroquine and azithromycin were prescribed in 62.5% and 92% of patients respectively with very few side effects (5.8%), while the prescription of corticosteroids (8.3%) and cephalosporins (18.4%) was rarer. Heparin therapy was prescribed in 69% of cases, mainly for preventive purposes (61%) and the use of oxygen was only recorded in 6% of cases. The outcome was favorable in 97.5% of patients, 10 deaths was recorded and 15 transfers to an intensive care unit.

CONCLUSION

In the current context, the situation in our population seems little worrying during the first wave of the pandemic, it was well controlled by a homogeneous and well codified care.

KEYWORDS

Covid19, epidemic

I. INTRODUCTION

Le monde entier fait face à une crise sanitaire sans précédent due à la pandémie Covid-19. À la date du premier Mai 2021 l'OMS dénombre plus de 151 millions de cas infectés à travers le monde et 3 millions de décès^[1].

En Algérie, ces chiffres se situent à plus de 122000 cas confirmés et 3261 décès, depuis les premiers cas enregistrés en février 2020 [2]. Les données sur le profil clinique et évolutif des patients algériens sont très peu connues. L'objectif de la présente étude était d'élaborer le profil clinique, biologique et radiologique des patients atteints de Covid-19 durant les six premiers mois de l'épidémie à Alger.

II. PATIENTS ET MÉTHODE

POPULATION D'ÉTUDE

Notre étude est descriptive de type prospectif, monocentrique, réalisée à l'hôpital universitaire d'El Biar à Alger. Nous avons inclus sur une période de six mois (10 Avril - 30 Septembre 2020) 1008 patients. Un questionnaire préétabli a recensé les antécédents des patients, leurs symptômes cliniques ainsi que les données de l'examen physique et des examens complémentaires.

CRITÈRES D'INCLUSION

Nous avons inclus dans l'étude tout patient adulte consultant dans le service avec un diagnostic positif de Covid-19 confirmé par une sérologie (IgM, IgG) et/ou par une RT-PCR (Reverse transcription polymérase chain reaction) et/ou des signes radiologiques à la TDM thoracique compatibles avec cette infection. Nous n'avons pas pris en charge les enfants et les femmes enceintes.

DONNÉES CLINIQUES

Les différents symptômes cliniques (asthénie, dyspnée, toux, douleurs thoraciques, troubles digestifs...) et comorbidités (diabète, hypertension, pathologies cardiaques, maladies respiratoires chroniques, maladies inflammatoires chroniques et cancer) ont été recueillis par un questionnaire préétabli. Nous avons procédé à la mesure du poids et de la pression artérielle, la température, la fréquence respiratoire, la fréquence cardiaque et la saturation en oxygène en air ambiant. Un électrocardiogramme (ECG) a été pratiqué chez tous les patients puis contrôlé tous les deux jours jusqu'au dixième jour pour détecter un éventuel allongement de l'espace QT, complication prévisible du traitement par l'hydroxychloroquine (HCQ) [3].

PARAMÈTRES BIOLOGIQUES

Nous avons réalisé chez tous les patients une numération formule sanguine (NFS), une CRP (mg/L), une vitesse de sédimentation (VS), une créatinémie, un bilan hépatique (transaminases et phosphatases alcalines) et un ionogramme sanguin, selon les méthodes habituelles du service de biologie de notre hôpital. Le test sérologique rapide de l'infection Covid-19 avait pour objectif la détection qualitative des IgM et/ou IgG dans le sang en 15 à 20 minutes (prélèvement de gouttes de sang au doigt) tandis que les écouillons naso-pharyngés avaient permis le diagnostic moléculaire par la mise en évidence du matériel génomique du SARS-CoV2 par la RT-PCR en temps réel [4], au niveau de l'institut pasteur d'Alger.

Données tomodensitométriques (TDM)

La TDM thoracique, sans produit de contraste, a permis d'identifier les signes compatibles avec la pneumonie Covid-19 dans la majorité des cas : opacités en verre dépoli multifocales périphériques, condensation parenchymateuse ou aspect en mosaïque. Les atteintes radiologiques ont été classées, en fonction de l'extension des lésions pulmonaires, en atteinte minimale (< 10%), légère (10-25%), modérée (25-50%) sévère (atteinte de 50-70%) et critique (>70%) [5].

PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE

Conformément au protocole national de lutte contre la Covid 19 [6], tous les patients diagnostiqués avec une forme clinique légère et modérée ont été traités avec l'association HCQ (600mg /j), azithromycine (500mg le J1 puis 250mg /j jusqu'au cinquième jour) et héparinothérapie à dose préventive (Enoxaparine ou Tinzaparine). Pour les autres patients, nous avons prescrit une oxygénothérapie, une céphalosporine de troisième génération (C3G), une corticothérapie de courte durée (80mg/j de méthylprédnisolone ou 6mg/j de dexaméthasone) et une héparinothérapie à dose hypocoagulante. Un bilan de surveillance (NFS, VS, CRP, ionogramme sanguin, créatinémie et transaminases hépatiques) et un ECG (calcul de l'espace QT) étaient pratiqués à J3, J7 et J10 du traitement.

ANALYSE STATISTIQUE

Le traitement des données a permis de produire des fichiers d'analyse et de créer les tableaux requis pour l'analyse, selon les objectifs de l'étude.

Les données quantitatives étaient exprimées par leurs moyennes $\pm$ écart-types alors que les données qualitatives étaient exprimées par leur fréquences (%). Toutes les analyses ont été réalisées avec un risque d'erreur $\alpha=5\%$ ou un intervalle de confiance (IC) de 95% en utilisant le logiciel SPSS 21.0.

III RÉSULTATS

Nous avons inclus 1008 patients, 515 (51%) hommes et 493 (49%) femmes, ayant un âge moyen de $53,24 \pm 15,564$ ans, sans différence significative entre les deux sexes (F: 53 ± 16 ans, H: 54 ± 15 ans, $p=0,9$). Seuls 6.5% des patients étaient âgés de moins de 30 ans tandis que 58% étaient âgés entre 30 et 60 ans et 35% dépassaient 60 ans (Tableau 1). Seuls 25% des patients avaient reçu des soins à l'hôpital avec une durée moyenne d'hospitalisation de 10 jours alors que les autres étaient pris en charge en ambulatoire. Nous avons retrouvé la notion de contact avec une personne infectée dans 33% des cas et 77% des patients ont avoué ne pas avoir respecté les mesures barrières. La symptomatologie clinique était dominée par la présence d'une toux sèche (56%) et des signes généraux à type d'asthénie (71,6%), d'anorexie (36%) et de myalgies (33%). Des manifestations digestives à type de diarrhée étaient notées chez 259 patients (26%) alors que l'anosmie et l'agueusie étaient notées dans 32% et 35% des cas respectivement. L'ensemble des symptômes cliniques est résumé dans le Tableau 2. Nous avons noté un diabète dans 23,4% des cas, une HTA dans 31% et une cardiopathie ischémique dans 3,5%. Seuls 20 patients présentaient une maladie inflammatoire chronique et 12 un cancer (Tableau 3). Les anomalies biologiques étaient dominées par une lymphopénie (61%), une thrombopénie (70%), une VS accélérée (44%) et une CRP élevée (28,4%). Nous avons noté une cytolysé hépatique minime chez 21,5% des patients. Le test sérologique rapide (IgM/IgG) était positif chez 113 des 244 patients testés tandis que la PCR était positive chez 529 patients parmi 581 testés. La TDM thoracique, pratiquée chez 935 patients, n'avait montré aucune lésion chez 57 patients (5,7%) ; elle a objectivé des lésions minimales à modérées chez 809 patients (86,5%) et sévères chez 64 patients (6,8%) (Tableau 5). A l'inclusion, l'ECG avait montré un intervalle QT moyen de 411 ± 32 ms ; il était élevé (>450 ms) chez 65 patients justifiant la non-prescription de l'HCQ. Ses valeurs moyennes étaient de 416 ± 28 ms le cinquième jour et 413 ± 27 ms le dixième jour du traitement.

Nous avons appliqué le protocole national de lutte contre la Covid 19 en prescrivant l'HCQ (62,5%) et l'azithromycine (92%) dans toutes les formes bénignes à modérées. Une antibiothérapie supplémentaire (céfotaxime 4g/j et/ou ciprofloxacine 400mg/j) était prescrite chez 185 patients pour raison de surinfection. Le recours à une corticothérapie de courte durée et à l'oxygénothérapie était enregistré dans 8,6% et 6,2% des cas respectivement. L'évolution clinique était favorable chez la quasi-totalité des patients, nous avons enregistré 10 (0,1%) décès et 15 transferts en réanimation. En cours d'évolution, 31 patients avaient présenté un QT allongé et 23 patients une hépatite médicamenteuse justifiant l'arrêt définitif de l'association HCQ et Azithromycine. Nous avons noté aussi une complication métabolique chez les diabétiques dans 6,3% des cas, une maladie thromboembolique dans 0,5% des cas, le passage en fibrillation auriculaire dans 0,3% des cas et enfin une complication psychiatrique mineure dans 0,4% des cas.

Tableau 1 : Répartition des patients selon le sexe et les tranches d'âge

	Femme		Homme		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
< 20 ans	5	1	5	1	10	1
20-29 ans	34	7	22	4.3	56	5.6
30-39 ans	69	14	74	14.4	143	14.2
40-49 ans	89	18	106	20.6	195	19.3
50-59 ans	138	28	112	21.6	250	24.8
60-69 ans	80	16	119	23	199	19.7
≥ 70 ans	78	16	77	15	155	15.4
Total	493	100,0	515	100,0	1008	100,0

Tableau 2 : Prévalence des symptômes cliniques par ordre de fréquence

SYMPTÔMES	EFFECTIF	%
Asthénie	722	71,6
Toux	565	56,1
Agueusie	355	35,2
Céphalées	343	34
Anorexie	361	35,8
Myalgies	332	32,9
Anosmie	323	32
Diarrhée	259	25,7
Dyspnée	190	18,8
Irritation de la gorge	164	16,3
Douleurs thoraciques	145	14,4
Nausée	118	11,7
Douleurs abdominales	104	10,3
Vomissements	97	9,6
Dysphagie	22	2,2
PROFIL DES PATIENTS		
Poids (kg)	79,9±14,5	
Pas (mmhg)	120,2±16,9	
Pad (mmhg)	75,7±11,7	
Fc (b/mn)	89±14	
Fr (c/mn)	21±4	
Sao2 (%)	96,17±4,03	

IMC : indice de masse corporelle PAS : pression artérielle systolique
PAD : pression artérielle diastolique FC :fréquence cardiaque
FR : fréquence respiratoire Sao2 : saturation artérielle en oxygène

Tableau 3 : Prévalence des co-morbidités par ordre de fréquence

	EFFECTIF	%
Hypertension artérielle	311	30,9
Diabète	236	23,4
Maladie respiratoire chronique	59	5,9
Dyslipidémie	36	3,6
Cardiopathie ischémique	35	3,5
Maladie inflammatoire chronique	20	2
Maladie rénale chronique	24	2,4
Arythmie cardiaque	23	2,3
Cancer	12	1,2

IV. DISCUSSION

Les profils cliniques des patients Covid peuvent être très variables allant d'une infection asymptomatique à une détresse respiratoire [7-9]. La symptomatologie clinique est dominée par des signes généraux, une atteinte ORL, des signes respiratoires (toux et /ou dyspnée) et des symptômes gastro-intestinaux, mais la séméiologie peut être plus riche, et différente d'une population à une autre [10,11]. Notre étude a décrit les profils des patients infectés durant la première vague de l'épidémie à Alger, tous pris en charge dans un service de médecine interne. La symptomatologie était dominée par des signes généraux, une toux et une atteinte ORL ; les signes digestifs étaient peu fréquents et la dyspnée plus rare. L'âge moyen de nos patients était plus jeune que celui rapporté par des auteurs tunisiens [12] et chinois [8]. Seuls 60% parmi eux dépassaient 50 ans contre 75% en Tunisie [12] et 75% en Chine [13]. Bien que la prédominance masculine était nette dans plusieurs séries publiées [11, 14-16], probablement en rapport avec une prévalence plus élevée des facteurs de risque cardiovasculaire chez l'homme, nous avons enregistré autant d'hommes que de femmes dans notre population, sans différence d'âge entre les deux groupes. Les comorbidités cardio-métaboliques ont touché près de la moitié des patients dans différentes séries publiées [7,17] et certains auteurs avaient même rapporté que la mortalité était élevée parmi ces patients [18]. Dans notre série, cette prévalence se situait aux alentours de 30%, et parmi les 10 décès enregistrés nous avons constaté la présence d'une HTA chez 07 patients, d'un diabète

Tableau 4 : Résumé des valeurs des biologiques

PARAMÈTRES	VALEURS MOYENNES
Hémoglobine (g/dl)	12,9±1,7
Leucocytes (103 /mm3)	7135±3366
Lymphocytes (103 /mm3)	1038±813
Plaquettes (103 /mm3)	250311±104168
Natrémie (mmol/l)	155,5±474,2
kaliémie (mmol/l)	3,86±0,53
Créatinémie	10,95±5,54
VS (mm) (1ere h)	60±31
CRP (mg/l)	41,40±59,15
ASAT (u/l)	32,6±22,3
ALAT (u/)	28,0±32,9
PROFIL DES PATIENTS	
Anémie (N %)	203 (20,2)
Neutropénie (N %)	62 (6,2)
Lymphopénie (N %)	612 (61)
Thrombopénie (N %)	701 (70)
Hypokaliémie (N %)	54 (5,4)
VS augmentée (N %)	445 (44,1)
CRP augmentée (N %)	284(28,4)
Cytolyse hépatique (N %)	215(21,5)
VS: vitesse de sédimentation. CRP: C-réactive protéine. LDH: lactico-deshydrogénase. ASAT: aspartate amino-transférase. ALAT: alanine amino-transférase.	

Tableau 5 : Anomalies radiologiques à la TDM thoracique

LÉSIONS	EFFECTIF	%
Pas de lésions	57	5,7%
Minimes <10%	270	26,8%
Légères 10-25%	354	35,1%
Modérées 25-50%	185	18,4%
Sévères 50- 70%	56	5,6%
Critique >70%	8	0,8%
TDM non faite	73	7,2
Total	1008	100

chez 05 patients et d'une cardiopathie ischémique chez 03 patients ; 80% de nos décès avaient un âge qui dépassait 70 ans. Concernant la pathologie cancéreuse, sa fréquence se situait à 1,2% chez nos patients, plus élevée que celles rapportées dans les études chinoises (<1%) [14,15]. Les anomalies biologiques les plus fréquentes dans les études semblent être la lymphopénie, le syndrome inflammatoire et la cytolys hépatique [8,19,20], ces prévalences étaient également élevées dans notre population (61%, 44% et 21,5% respectivement). La RT-PCR, considérée comme l'élément clé dans le diagnostic de la Covid 19 [21,22], n'a été pratiquée que chez 581 patients (58%) en raison de sa non disponibilité durant les premiers mois de l'épidémie, elle a été positive dans 91% des cas tandis que le test sérologique rapide (IgM/IgG) n'a été contributif que chez 113 patients. Le diagnostic positif de l'infection Covid dans notre étude s'est fait essentiellement grâce à la tomodensitométrie (TDM) thoracique (95% des cas), en objectivant des opacités en verre dépoli et des condensations parenchymateuses [5,23]. L'extension des lésions a permis de classer la majorité des patients dans la catégorie formes minimales à modérée (80%), ce qui rejoint le chiffre publié par l'hôpital de Rouïba (88%) [24]. Les performances de la TDM sont très variables en fonction des séries avec une sensibilité qui avoisine 90% et une spécificité moyenne inférieure à 50% [25-27], toutefois, une TDM normale n'exclut pas une infection Covid-19, notamment dans les premiers jours de la maladie [28], ce qui était le cas chez 5,7% de nos patients.

L'évolution sous traitement a été favorable chez 97,5% des patients (seuls 10 décès enregistrés) avec une bonne tolérance de l'HCQ (5,4% d'effets secondaires). Ce caractère d'efficacité et d'innocuité a été rapporté dans plusieurs publications et le traitement, ainsi, recommandé initialement par plusieurs institutions [12,24, 29-31]. Cependant, son utilité reste contestée par l'OMS ainsi que par certaines études et méta-analyses [32,33] en raison de son inefficacité contre les formes sévères et du risque d'effets délétères cardiaques.

Une limitation de cette étude est le nombre important de données manquantes quant au diagnostic virologique (début de l'épidémie en Algérie, données manquantes acquises dans des conditions de crise).

V. CONCLUSION

Notre étude monocentrique de 1008 patients pris en charge pendant les premiers mois de la pandémie Covid à Alger a montré que les formes cliniques étaient majoritairement bénignes, comme en témoigne le taux élevé des patients pris en charge en ambulatoire (75% des cas) avec succès. Le protocole thérapeutique appliqué a été bien toléré chez la majorité des patients avec très peu d'effets secondaires et une faible mortalité (1%) malgré la fréquence élevée des comorbidités cardio-métaboliques. La situation épidémiologique semble ainsi peu alarmante durant la première vague, comparée à celle des autres pays, dans l'attente de l'analyse des données de la deuxième vague qui d'ailleurs fait l'objet d'un prochain travail.

VI. RÉFÉRENCES

1. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19-01May-2021>
2. Carte épidémiologique. <https://web.archive.org/web/20200318221246/http://covid19.sante.gov.dz/carte/> (in Arabic). Archived from the original (<http://covid19.sante.gov.dz/carte/>) on 18 March 2020. Retrieved 25 June 2020
3. Borsini F et al. In vitro cardiovascular effects of dihydroartemisin-piperaquine combination compared with other antimalarials. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Jun;56(6):3261-70. doi: 10.1128/AAC.05688-11. Epub 2012 Mar 5.
4. Yan-Rong G, Qing-Dong C, Zhong-Si H et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (Covid-19) outbreak – an update on the status . *Military Medical Research*. (2020) 7:11
5. A.Mahsouli, M. Grillo, N. Amini et al. imagerie thoracique du COVID-19. *Louvain Med* 2020 mai-juin; 139 (05-06) : 360-367
6. Plan de preparation et de riposte à la menace de l'infection coronavirus covid-19. <http://www.sante.gov.dz/images/Prevention/coronavirus/Plan-de-preparation.pdf>
7. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJ-Moa2001316>. [published online ahead of print January 29, 2020].
8. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>. [published online ahead of print February 7, 2020].
9. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513
10. Borges do Nascimento IJ, Cacic N, Abdulazeem HM, von Groote TC, Jayarajah U, Weerasekera I, et al. Novel Coronavirus infection (COVID-19) in humans: A scoping review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2020;9(4). Epub 2020/04/03. doi: 10.3390/jcm9040941.
11. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
12. Louhaichi S, Allouche A, Baili H, Jrad S, Radhouani A, Greb D, et al. Features of patients with 2019 novel coronavirus admitted in a pneumology department: The first retrospective Tunisian case series. *Tunis Med*. 2020;98(4):261-5
13. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020. Epub 2020/02/23. doi: 10.1111/all.14238
14. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020. Epub 2020/03/14. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994

15. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20
16. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-81
17. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223): 514-523
18. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>. [published online ahead of print February 24, 2020]
19. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513.
20. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223): 497-506
21. Binnicker MJ. Emergence of a novel coronavirus disease (COVID-19) and the importance of diagnostic testing: why partnership between clinical laboratories, public health agencies, and industry is essential to control the outbreak. *Clin Chem*. 2020. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa071>. [published online ahead of print March 12, 2020].
22. Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020;25(3): 2000045
23. Placais L, Richier Q. COVID-19: clinical, biological and radiological characteristics in adults, infants and pregnant women. An up-to-date review at the heart of the pandemic. *Rev Med Interne*. 2020;41(5):308-18
24. A.Ketfi, O.Chabati, S.Chemali et al. Profil clinique, biologique et radiologique des patients Algériens hospitalisés pour Covid-19: données préliminaires. *PAMJ vol 35 (2) :77.15 Jun2020/10.11604/pamj .supp.2020.35.2.23807*
25. Ai T, Yang Z, Hou H et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020 Feb 26 : 200642. doi: 10.1148/radiol.20200642.
26. Caruso D, Zerunian M, Polici M et al. Chest CT Features of COVID-19 in Rome, Italy. *Radiology*. 2020 Apr 3:201237. doi: 10.1148/radiol.202001237. Epub ahead of print. PMID: 32243238.
27. Simpson S, Kay FU, Abbata S et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *J Thorac Imaging*. 2020 Apr 28. doi: 10.1097/RTI.0000000000000524. Epub ahead of print. PMID: 32324653
28. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*. 2020 Feb 20:200463. doi: 10.1148/radiol.20200463. Epub ahead of print. PMID: 32077789
29. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020:105949.
30. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Bioscience trends*. 2020;14(1):72- 3.
31. Audio transcript of the news briefing held by the State Council of China on February 17, 2020. The National Health Commission of the People's Republic of China. http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqfkd/202002/f12a62d10c2a4_8c6895cedf2faea6e1f.shtml (accessed February 18, 2020) (in Chinese)
32. Mehra M, Desai S, Ruschitzka F et Patel A. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6).
33. Fiolet T, Guihur A, Rebeaud M, Mulot M, Peiffer-Smadja N, Mahamat-Saleh Y : Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis, *Clinical Microbiology and Infection*, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.022>

Caractéristiques cliniques et évolutives des patients diabétiques atteints de COVID-19 : une étude prospective

Clinical profile and evolution of diabetic patients with COVID-19: a prospective study

M.Lebdjiri¹, A. Mammeri¹, N.Aitsaid¹, S. Grine¹, I.Bradaia¹, L.Hadjene¹, N.Toudji¹, M.Ammi¹, O. Hocine¹, F.Hamrou¹, D.Tagzout¹, S.Driad¹, S.Gheddab¹, M.Meziani¹, Y.Benjama¹, H.Mansouri¹, W.Mobarki¹, M.Aouadi¹, A.Hamdi¹, R.Guergour¹, Merdaci¹, H.Bouaziz¹, H.Brahimi², A.Tebaibia¹

(1) Service de médecine interne, EPH ELBIAR.

(2) Institut National de Santé Publique (INSP)



RÉSUMÉ

INTRODUCTION

Le diabète est l'une des comorbidités les plus notées chez les patients atteints de COVID-19. Il apparaît comme un facteur de risque d'évolution vers des formes sévères, voir critiques de la maladie. Le but de notre étude est d'analyser les caractéristiques cliniques, et évolutives d'une cohorte de patient diabétiques infectés par le SARS CoV2.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Etude prospective, monocentrique, ayant inclus 1008 patients sur une période de six mois (Avril-Septembre 2020). Le diagnostic étant retenu sur un test RT-PCR positif et/ou des lésions à la TDM thoracique compatibles.

RÉSULTATS

Nous avons inclus 236 diabétiques (23%) avec un sex-ratio de 1.05 et un âge moyen de 63±12ans. Le diabète type I était rare (1%), et 4% des diabétiques de type II étaient méconnus. La présence de comorbidités était fréquente : HTA (63.6%), dyslipidémie (9.3%), cardiopathie ischémique (9.3%), arythmie cardiaque (4.2%) et insuffisance rénale chronique (5.1%). Nous avons noté l'existence d'une maladie respiratoire chronique dans 8% des cas, tandis que les cancers et les maladies inflammatoires chroniques étaient plus rares (0.8% dans chaque groupe). Les signes cliniques les plus fréquents étaient l'asthénie (77.5%), la toux sèche (62%), l'anorexie (39%) et les myalgies (35%). L'agueusie et l'anosmie étaient notées chez 35% et 26% des patients respectivement, tandis que la dyspnée était moins fréquente (20%). Une lymphopénie était retrouvée dans 56.7% des cas, une CRP élevée dans 36.9%, et une VS accélérée dans 47%. Une cytolysé hépatique était notée chez 62% des diabétiques. La moitié des patients avaient une PCR positive tandis que la TDM thoracique a objectivé une atteinte sévère dans 7.2% des cas. L'azithromycine et l'hydroxychloroquine ont été prescrits dans 90.5% et 70% des cas respectivement alors que le recours à la corticothérapie était plus rare (12.7%). La prescription d'un traitement anticoagulant était fréquente, à visée préventive (70%) ou curative (14.4%), alors que celle d'une oxygénothérapie l'était moins (9%). Certains patients ont développé une complication métabolique à type de déshydratation (4%), de cétose diabétique (2.5%) ou de coma hyperosmolaire (1.3%). L'évolution était favorable chez la plupart des patients (96.18%), nous avons noté 5 décès et 4 transferts en soins intensifs.

CONCLUSION

Nos patients diabétiques semblent être particulièrement vulnérables à l'infection COVID-19, avec un risque non négligeable de développer une forme sévère et des complications métaboliques. Le suivi de ces patients durant l'année qui suit leur hospitalisation fait l'objet d'un travail en cours.

MOTS CLÉS

COVID-19, diabète, prévalence, complications.

ABSTRACT

INTRODUCTION

Diabetes is one of the most noted comorbidities in patients with COVID-19. It appears to be a risk factor for progression to severe, even critical, forms of the disease. The aim of our study is to analyze the clinical and evolutionary characteristics of a cohort of diabetic patients infected with SARS CoV2.

METHOD

Prospective single-center study including 1008 patients over six-months (April-September 2020) based on clinical, radiological and/or immunological criteria.

RESULTS

We included 236 diabetics (23%) with a sex ratio of 1.05 and a mean age of 63 ± 12 years. Type I diabetes was rare (1%), and 4% of type II diabetics were unrecognized. The presence of comorbidities was frequent: hypertension (63.6%), dyslipidemia (9.3%), ischemic heart disease (9.3%), cardiac arrhythmia (4.2%) and chronic renal failure (5.1%). We noted chronic respiratory diseases in 8% of cases, while cancers and chronic inflammatory diseases were rarer (0.8% in each group). The most frequent clinical signs were asthenia (77.5%), dry cough (62%), anorexia (39%) and myalgia (35%). Ageusia and anosmia were noted in 35% and 26% of patients respectively, while dyspnea was less common (20%). Lymphopenia was found in 56.7% of cases, elevated CRP in 36.9%, and accelerated sedimentation rate in 47%. Hepatic cytolysis was noted in 62% of diabetics. Half of patients had a positive PCR while the thoracic CT revealed severe damage in 7.2% of cases. Azithromycin and hydroxychloroquine were prescribed in 90.5% and 70% of cases respectively, while the use of corticosteroid was rarer (12.7%). The prescription of anticoagulant treatment was frequent, for preventive (70%) or curative (14.4%), while that of oxygen was less (9%). Some patients developed metabolic complications such as dehydration (4%), diabetic ketosis (2.5%) or hyperosmolar coma (1.3%). The outcome was favorable in most patients (96.18%), we noted 5 deaths and 4 transfers to intensive care.

CONCLUSION

Our diabetic patients seem to be particularly vulnerable to COVID-19 infection, with a significant risk of developing a severe form and metabolic complications. The follow-up of these patients during the year following their hospitalization is the subject of a work in progress.

KEYWORDS

COVID-19, diabetes, prevalence, complications.

I- INTRODUCTION

La COVID-19 est une pandémie mondiale qui ne provoque chez la plupart des personnes infectées qu'une forme clinique asymptomatique ou des symptômes bénins^[1] alors que les personnes avec des comorbidités, tel que le diabète, sont plus à risque de mauvais pronostic et développent plus fréquemment une forme grave^[2-3].

À l'échelle mondiale, la prévalence du diabète parmi les patients atteints de COVID19 est estimée à environ 10%^[4-5], ce qui rend le diabète une comorbidité fréquente et souligne l'importance d'un bon contrôle glycémique des patients diabétiques durant cette pandémie, afin de réduire le risque d'infection COVID-19 et la gravité de la maladie^[6-7].

Le but de notre étude est d'analyser les caractéristiques cliniques, radiologiques et évolutives de patients diabétiques atteints de COVID-19.

II- PATIENTS ET MÉTHODE

POPULATION D'ÉTUDE

Il s'agit d'une étude descriptive de type prospectif, monocentrique, réalisée à l'hôpital d'El Biar à Alger. Nous avons inclus sur une période de six mois (Avril- Septembre 2020), 1008 patients parmi lesquels 236 patients étaient diabétiques. Le sexe, l'âge, les antécédents, les signes cliniques, les données de l'examen physique ainsi que les données des examens complémentaires ont été analysés.

CRITÈRES D'INCLUSION

Nous avons inclus tous les patients adultes diabétiques, chez qui le diagnostic positif de COVID-19 était confirmé par un test RT-PCR (Reverse transcription polymerase chain reaction) positif et/ou une sérologie (IgM, IgG) positive et/ou des lésions à la TDM thoracique compatibles avec l'infection, hospitalisés ou traités à domicile. Les femmes enceintes et les enfants n'ont pas été pris en charge.

DONNÉES CLINIQUES

Les comorbidités existantes associées au diabète (hypertension artérielle, dyslipidémie, cardiopathie, maladies respiratoires, maladies rénales, maladies inflammatoires chronique, et cancer), ainsi que les manifestations cliniques (signes généraux, troubles respiratoires et troubles digestifs.) ont été recueillis par un questionnaire préétabli. La température, la fréquence respiratoire, la fréquence cardiaque et la saturation en oxygène en air ambiant étaient mesurées systématiquement. Le test sérologique rapide de l'infection COVID-19 et la mise en évidence du matériel génomique du SARS-CoV2 par la RT-PCR se faisaient à l'inclusion, si possible, chez tous les patients.

TEST RT-PCR ET TESTS SÉROLOGIQUES DE L'INFECTION COVID-19

Des prélèvements nasopharyngés étaient prélevés à l'admission au niveau du service de médecine interne dédié à la prise en charge des patients suspects de COVID-19. La mise en évidence du matériel génomique du coronavirus était réalisée au niveau de l'institut Pasteur d'Alger par la PCR en temps réel (RT-PCR, méthode de référence du diagnostic moléculaire du SARS-CoV-2)^[8]. Le test sérologique de l'infection COVID-19 permet une détection qualitative des IgG et/ou des IgM dans le sang total en 10 à 15 minutes avec une sensibilité de 88,66% et une spécificité de 90,63% ; l'utilisation simultanée de la PCR et des tests sérologiques permet un diagnostic aux différents stades de la pathologie^[8-9].

PARAMÈTRES BIOLOGIQUES

Un bilan biologique comportant : une numération formule sanguine (NFS), une CRP (C réactive protein), une vitesse de sédimentation (VS), une créatininémie, un ionogramme et un bilan hépatique, était systématiquement demandé, parfois complété par un taux des D-dimères, un taux des LDH (lactates déshydrogénases), et un dosage de ferritinémie en fonction de l'état clinique du patient.

DONNÉES TOMODENSITOMÉTRIQUES (TDM)

La TDM thoracique sans injection de produit de contraste, en présence de signe d'appel respiratoire, était l'examen clé du diagnostic de l'infection COVID, elle permettait de mettre en évidence : des opacités en verre dépoli (multifocales, bilatérales, et asymétriques), qui évoluent secondairement vers un aspect de « crazy paving », et des aspects de condensation parenchymateuses [10]. Ces atteintes radiologiques ont été classées en minime (atteinte < 10%), légère (atteinte de 10-25%), modérée (atteinte de 25-50%), sévère (atteinte de 50-70%), et critique (>70%) en fonction de l'étendue de la lésion^[11].

TRAITEMENT

Après avoir réalisé un bilan pré-thérapeutique (NFS, bilan rénal, bilan hépatique) et un ECG, l'association azithromycine et hydroxychloroquine était prescrite en absence de contre-indication chez tous les patients ; le recours à une céphalosporine de troisième génération (C3G) était réservé aux cas de surinfection, et la corticothérapie en association avec l'oxygénothérapie en présence de complication respiratoire. L'indication de l'héparinothérapie et sa posologie étaient discutées en fonction de la sévérité de la maladie et de la présence ou non de facteurs de risque thrombo-embolique.

ANALYSE STATISTIQUE

Les données quantitatives étaient exprimées par leurs moyennes ± écart-types alors que les données qualitatives étaient exprimées par leur fréquences (%). Toutes les analyses ont été réalisées avec un risque d'erreur α =5%, un test de significativité $p<0.05$ et un intervalle de confiance (IC) de 95% en utilisant le logiciel SPSS 21.0.

III- RÉSULTATS

Au total 1008 patients ont été inclus dont 236 (23.4%) diabétiques, 119 hommes et 117 femmes ayant un âge moyen de 63±12 ans, tous âgés de plus de 30ans et 58% au-delà de 60 ans (Tableau 1). Le diabète de type 2 était majoritaire (99%) dont 4% de cas méconnus. Les patients étaient traités par antidiabétiques oraux dans 62,8% des cas, associés à l'insuline dans 28% des cas, ou par insuline seule dans 11% des cas. Plus de 80% des patients avait au moins une comorbidité, représentée principalement par l'hypertension artérielle (63,6%) suivie de la dyslipidémie et de la cardiopathie ischémique (9,3% chacune) de façon significativement plus élevée que chez les non diabétiques (Tableau 2).

La symptomatologie clinique était dominée par l'asthénie (77,5%) et la toux sèche (62,3%), les manifestations digestives étaient représentées par les diarrhées (29,7%), les nausées (14%) et les douleurs abdominales (9%), tandis que l'anosmie et l'agueusie étaient notées dans 25,8% et 34,7% des cas respectivement (Tableau 3).

Sur le plan biologique, la lymphopénie était présente chez 134 patients (56,7%), tandis que la thrombopénie était notée chez 9.3% des patients. La CRP était élevée dans 36.9% des cas et la VS était accélérée dans 47% des cas. Près de 65% des patients avaient une glycémie à jeun à l'inclusion supérieure à 1,26 g/l, une altération de la fonction rénale (clairance à la créatinine <60 ml/mn) chez 22.9 % des patients, tandis que l'hypokaliémie était moins fréquente (5.9%), une cytolysé hépatique chez 62% des diabétiques avant de débuter tout traitement (tableau 4).

La PCR était positive chez **135** diabétiques parmi 152 testés (89%) et le test sérologique rapide était positif chez 18 patients parmi 54 testés (33%). La TDM thoracique a confirmé le diagnostic de pneumonie COVID chez 220 patients (93,2 %) en objectivant des lésions minimales à modérées chez 205 patients et sévères chez 17 patients (tableau 5).

Concernant le traitement, l'azithromycine et l'hydroxychloroquine ont été prescrits dans 90.5% et 70% des cas respectivement et une céphalosporine de troisième génération était prescrite chez 59 patients pour traiter une surinfection bactérienne. La prescription d'un traitement anticoagulant était significativement plus fréquente chez les diabétiques, à visée préventive (68,2% vs 58,8%, $p=0.007$) ou curative (14,4% vs 6,2%, $p<10^{-3}$). Une corticothérapie était indiquée dans 12,7 % des cas (contre 7% chez les non diabétiques, $p=0.005$) alors que le recours à une oxygénothérapie n'était nécessaire que dans 9% des cas contre 5,2% chez les non diabétiques, $p=0.019$ (tableau 6). Les complications métaboliques n'étaient notées que chez 7.8% des patients à type de déshydratation (4%), cétose diabétique (2.5%) ou coma hyperosmolaire (1.3%). L'évolution était favorable chez la plupart des patients (96.18%), nous avons noté 5 décès et 4 transferts en service de réanimation.

Tableau 1 : Répartition des patients selon les tranches d'âge

	Diabétiques		Non diabétiques		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
< 20 ans	0	0.0	10	1.3	10	1.0
20-29 ans	0	0.0	56	7.3	56	5.6
30-39 ans	9	3.8	134	17.4	143	14.2
40-49 ans	15	6.4	180	23.3	195	19.4
50-59 ans	75	31.8	174	22.6	249	24.7
60-69 ans	73	30.9	126	16.3	199	19.8
≥70 ans	64	27.1	91	11.8	155	15.4
Total	236	100,0	772	100,0	1008	100,0

Tableau 2 : Comorbidités par ordre de fréquence

	Diabétiques		Non diabétiques		P	Total	
	Effectif	%	Effectif	%		Effectif	%
HTA	150	63.6	161	20.9	<0.000	311	30.9
Dyslipidémie	22	9.3	14	1.8	<0.000	36	3.6
Coronaropathie	22	9.3	13	1.7	<0.000	35	3.5
M Rsc	19	8.1	40	5.2	0.100	59	5.9
MRC	12	5.1	12	1.6	0.002	24	2.4
Arythmie	10	4.2	13	1.7	0.022	23	2.3
MIC	2	0.8	18	2.3	0.065	20	2
Cancer	2	0.8	10	1.3	0.57	12	1.2
Total	236	100,0	772	100,0		1008	100,0

HTA: hypertension artérielle, MRSc: maladie respiratoire chronique, MRC : maladie rénale chronique, MIC : maladie inflammatoire chronique

Tableau 3 : Symptomatologie cliniques par ordre de fréquence

SYMPTÔMES	EFFECTIF	%
Asthénie	183	77.5
Toux	147	62.3
Anorexie	93	39.4
Myalgie	83	35.2
Agueusie	82	34.7
Céphalées	71	30.1
Diarrhées	70	29.7
Anosmie	61	25.8
Dyspnée	48	20.3
Irritation gorge	36	15.3
Douleurs thoraciques	35	14.8
Nausée	33	14.0
Douleurs abdominales	21	8,9
Vomissements	17	7,2
Dysphagie	04	1.7

PROFIL DES PATIENTS

Poids (Kg)	81±13
PAS (mmHg)	126±19
PAD (mmHg)	76±12
FC (b/mn)	87±17
FR (c/mn)	21±4
SaO2 (%)	96±4

IMC : indice de masse corporelle PAS : pression artérielle systolique
PAD : pression artérielle diastolique FC : fréquence cardiaque
FR : fréquence respiratoire SaO2 : saturation artérielle en oxygène

IV- DISCUSSION

Considérée comme une infection bénigne dans la plupart des cas, la COVID-19 peut évoluer vers une forme sévère, un syndrome de détresse respiratoire aiguë, ou une défaillance multiviscérale, ce qui fait d'elle une maladie potentiellement mortelle [12]. L'âge avancé, le sexe masculin, les comorbidités telles que les maladies cardiovasculaires, l'obésité et le diabète ont été identifiées comme facteurs de risque de gravité de la COVID-19 [13].

L'analyse des caractéristiques, cliniques, biologique et évolutives des patients diabétiques atteints de COVID-19 est nécessaire, afin d'identifier les facteurs pronostiques et les protocoles thérapeutiques de cette catégorie de patient.

D'après les données Chinoises et Italiennes [14-15-16], la prévalence des diabétiques parmi les patients atteints de COVID-19 peut être égale ou parfois même inférieure à celle de la population générale ; dans notre série le nombre de patients diabétiques représentait près du quart de la population incluse (23%), ce qui donne un chiffre plus élevé que la prévalence du diabète dans la population générale estimée à 14.4% [17]; le patient diabétique serait ainsi plus à risque de contracter la maladie qu'un non diabétique.

Les données de la littérature, ne font pas de distinction entre les deux types du diabète, elles s'intéressent essentiellement au diabète de type 2 en raison de sa forte prévalence. La prévalence masculine est plus importante [18] du fait de l'augmentation de l'incidence du diabète avec l'âge, cette donnée manque chez nos patients (sex-ratio=1) du fait d'un recrutement monocentrique.

Les diabétiques atteints de COVID-19 ne semblent pas avoir un profil clinico-biologique différent des autres catégories de patients ; la fièvre, la dyspnée et les troubles digestives sont les maîtres symptômes [19]. Concernant nos malades, la symptomatologie à l'admission était dominée par la triade asthénie-fièvre-toux, une atteinte ORL, puis une sémiologie digestive variée, la dyspnée et les douleurs thoraciques étaient moins fréquentes.

La lymphopénie, l'hyperglycémie à jeun et la cytolysé hépatique étaient retrouvées chez plus de la moitié de nos patients, la lymphopénie étant

Tableau 4 : Anomalies biologiques

	DIABÉTIQUES		NON DIABÉTIQUES		P	TOTAL	
	Effectif	%	Effectif	%		Effectif	%
Hyperleucocytose	17	7.2	77	10	0.216	94	9.3
Lymphopénie	134	56.7	293	37.9	0.114	427	42.7
Thrombopénie	22	9.3	51	6.6	0.426	73	7.2
CRP (>6mg/l)	87	36.9	194	25.1	0.753	281	27.9
VS (>25mm)	111	47	431	55.8	0.163	542	53.8
GAJ >1.26	153	64.8	13	1.7	0.019	166	16.5
Hypokaliémie	14	5.9	59	7.6	0.426	73	7.2
ASAT>35	133	56.3	361	46.8	0.050	494	49
ALAT>35	147	62.3	400	51.8	0.036	547	54.3

CRP : C réactive protein, VS : vitesse de sédimentation, GAJ : glycémie à jeun,
ALAT : Alanine aminotransférase, ASAT : Aspartate aminotransférase

Tableau 5 : Anomalies à la TDM thoracique

	DIABÉTIQUES		NON DIABÉTIQUES		P	TOTAL	
	Effectif	%	Effectif	%		Effectif	%
TDM normale	8	3.4	47	6.1	0.323	57	5.7
Minimes <10%	66	28	204	26.4	0.749	270	26.8
Légères 10-25%	89	37.7	265	34.3	0.340	354	35.1
Modérées 25-50%	50	21.2	135	17.5	0.199	185	18.3
Sévères 50- 70%	16	6.7	40	5.18	0.773	56	5.5
Critique >70%	1	0.4	7	0.9	0.464	8	0.8

Tableau 6 : Moyens thérapeutiques

	DIABÉTIQUES		NON DIABÉTIQUES		P	TOTAL	
	Effectif	%	Effectif	%		Effectif	%
Azithromycine	225	95.3	699	90.5	0.003	924	91.7
Hydroxychloroquine	165	69.9	465	60.2	0.012	630	62.5
Corticoïdes	30	12.7	54	7	0.005	84	8.3
Isocoagulant	161	68.2	454	58.8	0.007	615	61
Hypocoagulant	34	14.4	48	6.2	<0.000	82	8.1
C3G	59	25	126	16.3	0.003	185	18.4
Oxygénothérapie	22	9.3	40	5.2	0.019	62	6.2

C3G : céphalosporine de troisième génération.

considérée dans plusieurs études [20] comme un paramètre de gravité et un facteur de risque de mortalité. L'hyperglycémie observée chez des patients atteints de COVID-19 est probablement en rapport avec une altération transitoire de la fonction des cellules des îlots pancréatiques [21], elle est associée d'une part à la réplication et la prolifération virale, et d'autre part au déséquilibre du contrôle glycémique et du besoin accru en insuline provoqués par le virus [22]. Concernant la cytolysé hépatique, l'effet cytopathique directement provoqué par le virus n'a pas pu être établi, du fait de la fréquence de comorbidités chez les patients diabétiques et la polymédication et de la toxicité médicamenteuse. L'utilisation de médicaments potentiellement toxiques et le risque de développer une insuffisance hépatique aigue au cours de l'évolution de la COVID-19, impose une surveillance stricte de la fonction hépatique.

La survenue de formes sévères, notamment pulmonaires chez les patients diabétiques a été rapportée dans plusieurs études [23-24], probablement du fait de l'état proinflammatoire et prothrombotique plus marqué [25], du déséquilibre glycémique et de l'existence de complications liées au diabète [26-27]. Ceci a été également observé dans notre série puisque le nombre de formes pulmonaires sévères chez les diabétiques était plus important que celui retrouvé chez les non diabétiques (7.2% vs 6.1%), de même pour le recours à l'oxygénothérapie (9.3% vs 5.2%, p=0.019) et à la corticothérapie (12.7% vs 7% , p=0.005) ;

Le nombre de complications métaboliques était également plus élevé (7.6 vs 2.4%, p<0.05).

Le patient diabétique atteint de COVID-19 est susceptible de développer un

état d'hypercoagulabilité, associé à une réponse inflammatoire accrue^[28-29-30], considérés comme des facteurs de risque de sévérité qui justifient le traitement anticoagulant et le recours à la corticothérapie, chez nos patients diabétiques la prescription de ces derniers été plus fréquente par rapport aux non diabétiques. Les états d'hyperglycémie aggravés par cette corticothérapie, sont généralement traités efficacement avec de l'insuline. Grâce à son effet immunomodulateur et métabolique (augmenter la sécrétion endogène d'insuline), l'hydroxychloroquine faisait partie du protocole nationale du traitement de la COVID-19 appliqué dans notre service, et a été utilisé chez plus de 65% de nos patients avec succès.

Dans la littérature, le diabète est désigné comme le meilleur prédicteur de mortalité liée à la COVID-19^[31] surtout lorsqu'il est associé à d'autres comorbidités et à un âge avancé, faisant ainsi des diabétiques âgés une population à haut risque. Cette association a été établie chez nos patients, vu le nombre de décès parmi nos patients diabétiques par rapport au non diabétiques (2.1% versus 0.6%, p=0.046)

V- CONCLUSION

Cette étude nous a permis d'identifier le profil clinique et les caractéristiques évolutives des patients diabétiques atteints de COVID-19, et de faire le point sur les complications que peuvent présenter ces patients à court terme. Un accompagnement de ses patients diabétiques dans l'année qui suit leur hospitalisation serait essentiel afin de connaître leur évolution à long terme.

VI- RÉFÉRENCES

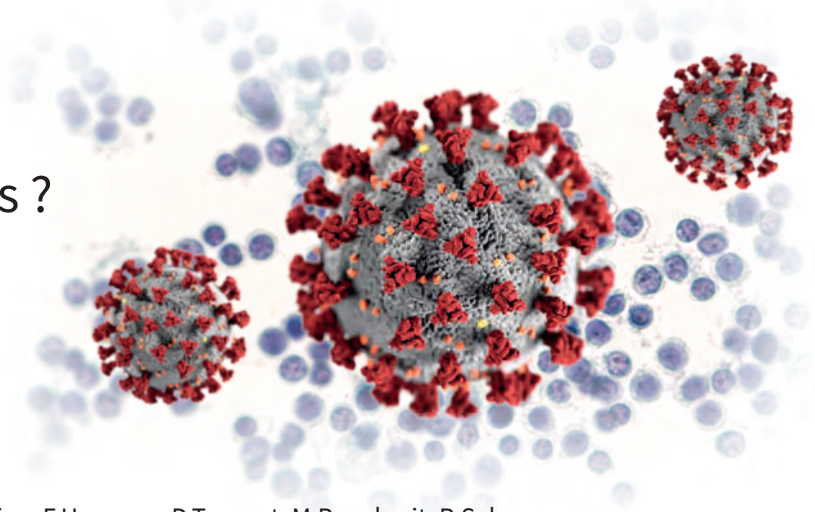
1. Pascarella G, Strumia A, Piliago C et al. COVID19 diagnosis and management: A comprehensive review. *J. Intern. Med.* 2020, 288, 192–206.
2. Xu L, Mao Y, Chen G et al. Risk factors for 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) patients progressing to critical illness: A systematic review and meta-analysis. *Aging* 2020, 12, 12410–12421.
3. Zaki N, Alashwal H, Ibrahim S et al. Association of hypertension, diabetes, stroke, cancer, kidney disease, and high-cholesterol with COVID-19 disease severity and fatality: A systematic review. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 2020, 14, 1133–1142.
4. Singh A.K, Gupta, R, Ghosh, A et al. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 2020, 14, 303–310.
5. Wang X, Wang S, Sun, L et al. Prevalence of diabetes mellitus in 2019 novel coronavirus: A meta-analysis. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020, 164, 108200.
6. Pal, R et Bhansali, A. COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: The conundrum. *Diabetes Res. Clin. Pr.* 2020, 162, 108132.
7. Wang A, Zhao W, Xu, Z et al. Timely blood glucose management for the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) is urgently needed. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020, 162, 108118.
8. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020 May 6. Epub 2020/05/07.
9. Pan Y, Li X, Yang G et al. Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients. *J Infect.* 2020 Apr 10;81(1):e28-e32.
10. Fatima S, Ratnani I, Husain M, Surani S. Radiological findings in patients with COVID-19. *Cureus.* 2020;12(4):e7651.
11. A.Mahsouli, M.Grillo, N.Amini et al. Imagerie thoracique du COVID-19. *Louvain Med* 2020 mai-juin; 139 (05-06): 360-367.
12. Wu Z. et McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the

coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323:1239–1242.

13. Zhou F, Yu T, Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054–1062. [Erratum in: *Lancet* 2020; 395:1038]
14. Wang L, Gao P, Zhang M, Huang Z, Zhang D, Deng Q, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013. *JAMA* 2017;317:2515–23.
15. Wang L, Gao P, Zhang M et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013. *JAMA* 2017;317:2515–23.
16. Longato E, Di Camillo B, Sparacino G et al. Diabetes diagnosis from administrative claims and estimation of the true prevalence of diabetes among 4.2 million individuals of the Veneto region (North East Italy). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020;30:84–91.
17. <https://www.afro.who.int/fr/media-centre/events/enquete-stepwise-algerie-2016-2017-meilleure-connaissance-du-profil-de-sante>
18. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA.* 2020;323(16):1574–81.
19. B.Cariou, P. Gourdy, S. Hadjadj et al. « Diabète et COVID-19 : les leçons de CORONADO » *Médecine des Maladies Métaboliques.* 2021 Feb ; 15(1) : 15–23
20. Guozhen Li, Qin Deng, Jiali Feng et al. Caractéristiques cliniques des patients diabétiques atteints de COVID-19. *J Diabetes Res.* 2020 Jul 16;2020:1652403. doi:10.1155/2020/1652403. eCollection 2020.
21. Ilias I , Zabulienne L. Hyperglycémie et la nouvelle infection Covid-19: mécanismes physiopathologiques possibles. *Hypothèses Med .* 2020; 139 : 109699.
22. Wu L , Girgis CM, Cheung NW. COVID-19 et diabète: les besoins en insuline correspondent à la gravité de la maladie chez les patients gravement malades. *Clin Endocrinol (Oxf)* . 2020; 93 : 390-393
23. Matsushita K, Ding N, Kou M, Hu X, Chen M, Gao Y, et al. The relationship of COVID-19 severity with cardiovascular disease and its traditional risk factors: A systematic review and meta analysis. *medRxiv* 2020. doi:10.1101/2020.04.05.20054155.
24. Liang W, Wei Jie G, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21(3):3357.
25. Guo W, Li M, Dong Y et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev* 2020;e3319. doi:10.1002/dmrr.3319
26. Societe francophone du diabete. *etude CORONADO: CORONAVirus disease 2019 and Diabetes Outcomes.* <https://www.sfdiabete.org/actualites/medical/etude-coronado-coronavirusdisease-2019-and-diabetes-outcomes>.
27. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648.
28. Gupta R., Hussain A., Misra A. Diabète et COVID-19: preuves, état actuel et questions de recherche sans réponse. *Eur J Clin Nutr.* 2020 doi: 10.1038 / s41430-020-0652-1.
29. Huang I., Pranata R., Lim MA et al. Protéine C-réactive, procalcitonine, D-dimère et ferritine dans la maladie à coronavirus sévère-2019: une méta-analyse. *Ther Adv Respir Dis.* 2020; 14 doi: 10.1177 / 1753466620937175. 1753466620937175.
30. Wang Z., Du Z., Zhu F. L'hémoglobine glycosylée est associée à une inflammation systémique, une hypercoagulabilité et un pronostic des patients COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020; 164 : 108214. doi: 10.1016 / j.diabres.2020.108214.
31. A.Pizzocaro ,W.Vena , G.Rastrelli et al. Diabetes-is-most-important-cause-for-mortality-in-COVID-19-hospitalized-patients-Systematic-review-and meta-analysis: *Rev Endocr Metab Disord* 2021 06 22;22(2):275-296.

Maladies inflammatoires chroniques et COVID-19, le pronostic est-il plus mauvais ?

Chronic inflammatory diseases and COVID-19, is the prognosis worse?



N.Ait Said, A.Mammeri, M.Lebdjiri, S.Grigne, M.Ammi, O.Hocine, F.Hamrou, D.Tagzout, M.Boucherit, R.Sahnoune, I.Khedairia, L.Tarhini, B.Kletin, A.Diah, Belhimer, N.Abdelghafour, K.Elfatemi, R.Beddai, S.Belkadi, A.Tebaibia.

Service de médecine interne, EPH ELBIAR
Email : aitsaidnesrine@gmail.com

RÉSUMÉ

INTRODUCTION

Les maladies inflammatoires chroniques (MIC) sont classiquement associées à un risque accru d'infection, avec des évolutions parfois compliquées comme rapporté lors de la grippe saisonnière. Néanmoins, elles n'ont jusqu'à présent pas été rapportées comme facteurs de mauvais pronostic dans le cadre de la COVID-19.

OBJECTIF

Décrire le profil clinique et évolutif des patients infectés par le SARS COV2 et porteurs de MIC.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Étude prospective monocentrique sur six mois (Avril-septembre 2020) ayant inclus 1008 malades infectés par la COVID-19. Le diagnostic était retenu sur des critères immunologiques et/ou radiologiques. Un questionnaire préétabli a recueilli les antécédents des patients, les données de l'examen clinique ainsi que les paramètres paracliniques.

RÉSULTATS

Nous avons recensé 19 patients déjà suivis pour MIC (1,8%), 15 femmes et 4 hommes, ayant un âge moyen est de 52 ± 13 ans et une fréquence élevée de comorbidités : HTA (36%), diabète (10%), maladie respiratoires chroniques (5%) et cancers (5%). Une polyarthrite rhumatoïde était connue chez 4 patients, une sarcoidose chez 3 patients, de même pour les maladies inflammatoires de l'intestin et les spondylarthrites. Nous avons recensé aussi 04 cas de connectivites et deux cas de vascularite. Tous nos malades ont bénéficié d'une TDM thoracique qui a objectivé une atteinte minime à modérée dans 88% des cas. La symptomatologie clinique était dominée par la toux (63%), l'asthénie (57%), les diarrhées (52%), les douleurs abdominales (31%), les céphalées (31%) et les myalgies (26%). Une anosmie était retrouvée chez le tiers de nos patients, de même pour la dyspnée associée à des douleurs thoraciques. Un syndrome inflammatoire était présent dans 42% des cas, tandis que la PCR était positive dans 68% des cas. Nous avons arrêté les traitements immunosuppresseurs et biologiques, et prescrit de l'Azithromycine chez tous les patients, associée à l'hydroxychloroquine dans 70% des cas. Le recours à la corticothérapie et à l'oxygénation ont été enregistrés chez 20% et 15% des patients respectivement, entraînant une évolution favorable chez tous les patients sans aucun transfert en réanimation.

CONCLUSION

Nos résultats ont montré que les personnes atteintes de MIC ne sont pas particulièrement plus exposées à l'infection Covid, ni à une évolution plus sévère de cette infection.

MOTS CLÉS

Maladies inflammatoires chroniques, pandémie COVID-19

ABSTRACT

INTRODUCTION

Chronic inflammatory diseases (CID) are classically associated with an increased risk of infection, sometimes with complicated developments as reported in seasonal influenza. However, they have so far not been reported as a poor prognosis factor in COVID-19.

Aim: to describe the clinical profile and the evolution of patients infected with SARS COV2 and carriers of CID.

Method: six-month single-center prospective study (April-September 2020) including 1008 patients infected with COVID-19. The diagnosis was made on the basis of immunological and / or radiological criteria. A pre-established questionnaire collected patient history, clinical examination data as well as paraclinical parameters

Results: we identified 19 patients already followed for MIC (1.8%), 15 women and 4 men, with an average age of 52 ± 13 years and a high frequency of comorbidities: hypertension (36%), diabetes (10 %), chronic respiratory disease (5%) and cancers (5%). Rheumatoid arthritis was known in 4 patients, sarcoidosis in 3 patients, the same for inflammatory bowel disease and spondyloarthritis. We also identified 04 cases of connectivitis and two cases of vasculitis. All of our patients underwent a thoracic CT which revealed minimal to moderate impairment in 88% of cases. Clinical symptoms were dominated by cough (63%), asthenia (57%), diarrhea (52%), abdominal pain (31%), headache (31%) and myalgia (26%). Anosmia was found in a third of our patients, as was dyspnea associated with chest pain. Inflammatory syndrome was present in 42% of cases, while PCR was positive in 68% of cases. We stopped immunosuppressive and biological treatments, and prescribed Azithromycin in all patients, combined with hydroxychloroquine in 70% of cases. The use of corticosteroid therapy and oxygenation were recorded in 20% and 15% of patients respectively, leading to a favorable outcome in all patients without any transfer to intensive care.

Conclusion: Our results showed that people with MIC are not particularly more exposed to Covid infection, or to a more severe course of this infection.

KEY WORDS

Autoimmune diseases, COVID-19 outbreak

I. INTRODUCTION

L'infection COVID-19, associée à l'émergence du nouveau coronavirus le SARS-CoV2, s'est rapidement propagée à travers le monde, devenant une urgence internationale de santé publique. L'évolution constante de cette pandémie soulève de nombreuses questions dont la protection et la prise en charge des personnes considérées à risque. De nombreuses études ont permis de définir certains facteurs de risque associés aux atteintes sévères tels l'âge, les maladies cardiovasculaires, les maladies respiratoires, le diabète et l'hypertension artérielle, tandis que les données concernant les MIC restent encore limitées^{1, 2,3}. Le but de notre travail est de décrire le profil clinique et évolutif des patients suivis pour MIC et infectés par le SARS COV2.

II. MATÉRIEL ET MÉTHODE

C'est une étude prospective monocentrique sur six mois (Avril-septembre 2020) ayant inclus 1008 malades infectés par la COVID-19. Le diagnostic était retenu sur des critères immunologiques et/ou radiologiques. Nous avons individualisé le sous-groupe des patients suivis pour MIC et avons établi un questionnaire qui a recueilli les antécédents des patients, les données de l'examen clinique, les paramètres paracliniques ainsi que les modalités thérapeutiques et le mode évolutif.

Des prélèvements nasopharyngés étaient prélevés à l'admission au niveau du service et la mise en évidence du matériel génomique du coronavirus était réalisée au niveau de l'institut Pasteur d'Alger par la PCR en temps réel (RT-PCR). Un bilan biologique comportant : une numération formule sanguine (NFS), une CRP (C réactive protéine), une vitesse de sédimentation (VS), une

créatininémie, un ionogramme et un bilan hépatique, était systématiquement demandé. La TDM thoracique sans injection de produit de contraste, en présence de signe d'appel respiratoire, était l'examen clé du diagnostic de l'infection COVID. les atteintes radiologiques ont été classées en minime (atteinte < 10%), légère (atteinte de 10-25%), modérée (atteinte de 25-50%), sévère (atteinte de 50-70%), et critique (>70%) .

III. RÉSULTATS

Caractéristiques de la population

Nous avons identifié 19 patients déjà suivis pour MIC (1,8%), 15 femmes et 4 hommes, ayant un âge moyen est de 52±13 ans et une fréquence élevée de comorbidités : HTA (36%), diabète (10%), maladies respiratoires chroniques (5%) et cancers (5 %). Une polyarthrite rhumatoïde était connue chez 4 patients (dont deux sous méthotrexate, une patiente sous corticoïdes seuls et une autre sous biothérapie), une sarcoïdose chez 3 patients tous sous corticoïdes ; trois patients étaient suivis pour une maladie inflammatoire de l'intestin (MICI) dont deux sous azathioprine, et trois autres pour une spondylarthrite, sous anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Nous avons recensé aussi 04 cas de connectivites dont un lupus systémique et un syndrome de Sjögren, tous deux sous hydroxychloroquine, et deux cas de vascularites (maladie de takayasu et maladie de Horton) sous corticoïdes et méthotrexate. Tous nos malades étaient en rémission. Leurs caractéristiques sont détaillées dans le tableau 1

PROFIL CLINIQUE, BIOLOGIQUE ET RADIOLOGIQUE DES PATIENTS

La symptomatologie clinique était dominée par la toux (63%), l'asthénie (57%), les diarrhées (52%), les douleurs abdominales (31%), les céphalées (31%), les myalgies et la fièvre (26%). Une anosmie était retrouvée chez le tiers de nos patients, de même pour la dyspnée associée à des douleurs thoraciques. Un syndrome inflammatoire était présent dans 42% des cas. La PCR était positive dans 68% des cas tandis que la TDM thoracique a objectivé une atteinte minime à modérée dans 88% des cas. Toutes les données sont résumées dans le tableau 2

Tableau1 : Caractéristiques démographiques et comorbidités des patients

	Effectif	%
Age (années)		
18-54	12	63
55-64	2	10
65-74	4	21
≥75	1	5
Sexe		
Homme	4	21
femme	15	79
Comorbidités		
HTA	7	36
Diabète	2	10
MRC	1	5
cancer	1	5
MIC		
LES	1	5
Sjogren	1	5
PR	4	21
Sclérodémie	1	5
Sarcoïdose	3	15
MICI	3	15
SPA	3	15
Psoriasis	1	5
Takayashu	1	5
Horton	1	5

HTA : hypertension artérielle, MRC : maladie respiratoire chronique,
 LES : lupus systémique, PR : polyarthrite rhumatoïde,
 MICI : maladie inflammatoires chroniques de l'intestin,
 SPA : spondylarthrite ankylosante

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Nous avons arrêté les traitements immunosuppresseurs et biologiques et prescrit de l'azithromycine chez tous les patients, associée à l'hydroxychloroquine dans 70% des cas. Près d'un tiers de nos patients avaient reçu une céphalosporine de troisième génération. Tous nos patients avaient bénéficié d'une héparinothérapie à dose préventive associée à une vitaminothérapie D et C. Le recours à la corticothérapie et à l'oxygénation ont été enregistrés chez 04 et 03 patients respectivement, un seul parmi ces patients était traité par le méthotrexate. L'évolution était favorable chez tous les patients sans aucun décès ni transfert en réanimation. Les modalités de prise en charge sont résumées dans le tableau 3.

Tableau2 : Profil clinique, biologique et radiologique des patients

	Effectif	%
Clinique		
Toux	12	63
Asthénie	11	57
Fièvre	5	26
Diarrhée	10	52
Douleurs abdominales	6	31
Céphalées	6	31
Myalgies	5	26
Anosmie	6	31
Dyspnée	6	31
Douleurs thoraciques	6	31
Biologie		
Lymphopénie	9	47
VS accélérée	6	31
CRP élevée	7	36
PCR positive	13	68
TDM thoracique		
Normale	1	5
Atteinte <10%	7	36
Atteinte 10-25%	6	31
Atteinte 25-50%	4	21
Atteinte 50-75%	1	5

Tableau3 : Traitements utilisés

Traitement	n	%
Azithromycine	19	100
Hydroxychloroquine	14	70
C3G	5	26
Corticoïdes	4	20
Oxygénothérapie	3	15

C3G : Céphalosporine de troisième génération

IV. DISCUSSION

Nos résultats ont montré que les personnes atteintes de MIC ne sont pas particulièrement plus exposées à l'infection Covid, moins de deux pour cent de nos patients infectés. La majorité de nos patients ont présenté une forme modérée de l'infection Covid (70% des cas) avec une évolution favorable dans tous les cas indépendamment du type de la maladie sous-jacente et du traitement prescrit antérieurement pour maintenir les malades en rémission. Une étude française multicentrique⁴ a inclus 694 patients dans l'objectif de définir la fréquence et les facteurs prédictifs de formes sévères et de décès de la Covid chez les personnes atteintes de MIC ; les auteurs ont conclu que seuls 12% des patients avaient développé une forme sévère et que l'âge et les co-morbidités classiques (obésité, diabète, HTA...) avaient un impact important dans le développement de ces formes sévères. Ils avaient précisé aussi l'effet de certains immunosuppresseurs et traitement biologique sur le pronostic de l'infection Covid. Le Méthotrexate, les AntiTNF et les anti-IL⁶ ne semblaient pas être pourvoyeurs de formes sévères à la différence du Mycophénolate Mofetil (MMF) et du Rituximab. La mortalité était plus élevée chez les patients atteints de MIC mais de façon non significative. Une autre étude américaine⁵ avait inclus 4 patients suivis pour MIC : un lupus systémique sous Hydroxychloroquine, une polyarthrite rhumatoïde sous Methotrexate et Etanercept, une spondylarthropathie sous Secukinumab et une granulomatose avec polyangéite sous Rituximab. Deux autres qui avaient présenté une forme modérée de la Covid alors que les deux autres qui étaient sous biothérapie avaient développé des formes sévères nécessitant une ventilation mécanique. Les auteurs ont suggéré que les agents immunosuppresseurs et biologiques affecteraient différemment l'évolution de l'infection COVID, le Rituximab et le Secukinumab exposeraient à des formes sévères à la différence de l'Hydroxychloroquine et des antiTNF. Nous ne pouvons pas comparer nos résultats à ces données vu la faible prévalence de la biothérapie (5%). Alexis Mathian et al⁶ ont aussi observé durant l'année dernière l'évolution de dix-sept patients lupiques sous Hydroxychloroquine et infectés par le SARS CoV2 ; 14 patients ont été hospitalisés dont 7 en unité de soins intensifs et deux décès ont été enregistrés. Selon les auteurs, l'Hydroxychloroquine n'a pas pu protéger les patients ni de la forme commune de la Covid ni de sa forme sévère. Un registre international de la Global Rheumatology Alliance⁷ a été créé dès au début de la pandémie dans le but de recenser les cas de MIC infectés par le SRAS COV2 et de déterminer les facteurs prédictifs de décès chez ces patients. En effet, 3729 cas étaient déclarés au 1 juillet 2020 et 390 décès (10.5%) ont été enregistrés, liés principalement à des facteurs généraux déjà connus (âge

Tableau4 : Résultats des études MIC et Covid4

AUTEURS	EFFECTIF	MIC	TRAITEMENT	FORME CLINIQUE
Gianfrancesco et al9	110	PR(40) SPA(19) LES (19) SPA (7) Vascularite (7) Sd Sjogren (5) Autres (17)	DMARDs (69) BBMARD (49) Inhibiteur JAK (5) AINS (28) Corticoïdes (27) Autres (5)	39 hospitalisations 9 décès
Guilpain et al10	1	GPA	Rituximab	Sévère
Favalli et al11	3	Sarcoidose SPA RP	Adalimumab Secukinumab Secukinumab	Modérée
Haberman et al12	59	Psoriasis RP PR crohn SPA	Azathioprine Methotrexate Infliximab.....	Modérée 1 décès
Monti et al13	4	PR	Etanercept 2 Tofacitinib Abatacept	Modérée

MIC : maladie inflammatoire chronique, GPA : granulomatoses avec poly angéite, SPA : spondylarthrite ankylosante, RP : rhumatisme psoriasique, PR : polyarthrite rhumatoïde, LES : lupus érythémateux systémique

avancé, sexe masculin et comorbidités spécifiques) et à des facteurs spécifiques à la maladie (activité de la maladie et médicaments spécifiques). Les auteurs ont souligné l'importance d'un contrôle adéquat de la maladie inflammatoire et de l'utilisation prudente de certains traitements biologiques, notamment le Rituximab.

Quant aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), plusieurs résultats d'études⁸ semblent confirmer que les patients recevant des immunomodulateurs, des agents biologiques ou des inhibiteurs de JAK, malgré leur état immunodéprimé, n'ont pas un risque accru de contracter une infection par le SRAS-CoV-2 ou de développer une forme grave de la maladie. Plusieurs autres études ont été menées à travers le monde, les résultats sont résumés dans le tableau 4

V. CONCLUSION

Nos résultats n'ont pas démontré une vulnérabilité supérieure des patients atteints de MIC pour l'infection Covid-19, ce qui rejoint les résultats des différentes études réalisées à travers le monde ; ces dernières n'ont pas mis en évidence un sur risque d'infection pour ces personnes, mais elles ont souligné le rôle non négligeable des facteurs de risque classiques (cardio métaboliques) et de certains traitements biologiques dans la survenue de formes sévères. D'autres travaux semblent nécessaires pour aboutir à des résultats plus précis permettant d'élaborer des directives claires de la prise en charge de ces patients potentiellement vulnérables.

VI. RÉFÉRENCES

- 1-A.Horisberger, L. Moi, D. Comte et al. Maladies autoimmunes dans le contexte de la pandémie COVID-19. Rev Med Suisse 2020 ; 16 :827-30.
- 2- WJ.Guan, ZY.NI, WH. Liang et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020; 382:1708-17203- Toe Chen, DI WU, Huilong Chen et al. Clinical Characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019. BMJ 2020; 386:m1091
- 4- F Aeschlimann, N Ait-Abdallah, A.Jean-David et al. Severity of COVID-19 and survival in patients with rheumatic and inflammatory diseases: data from the French RMD COVID-19 cohort of 694 patients. Ann Rheum Dis 2020 Dec 2; 80(4):527-538 .
- 5- Saika Sharmeen, Ahmed Elghawi, Fnu Zarlasht. COVID-19 in rheumatic disease patients on immunosuppressive agents. Semin Arthritis Rheum. 2020 Aug;50(4):680-686.
- 6- Alexis Mathian , Matthieu Mahevas, 2 Julien Rohmer et al. Clinical course of coronavirus disease 2019(COVID-19) in a series of 17 patients with systemic lupus erythematosus under long-term treatment with hydroxychloroquine. Ann Rheum Dis 2020 Jun;79(6):837-839
- 7-Anja Strangfeld , Martin Schafer, Milena A Gianfrancesco et al. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported. Ann Rheum Dis 2021 Jan 27;
- 8- Maria Lia Scribano. Why Do Immunosuppressed Patients with Inflammatory Bowel Disease Not Seem to Be at a Higher Risk of COVID 19? Digestive Diseases and Sciences October 2020. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06624-5>
- 9- Gianfrancesco MA, Hyrich KL, Gossec L et al. Rheumatic disease and COVID-19: initial data from the COVID-19 global rheumatology alliance provider registries. Lancet Rheumatol 2020. Apr 16.
- 10- P Guilpain ,C Le Bihan ,V Foulongne et al. Rituximab for granulomatosis with polyangiitis in the pandemic of covid-19: lessons from a case with severe pneumonia. Ann Rheum Dis. 2021 Jan;80(1)
- 11- EG Favalli , F Ingegnoli , R Cimaz et al . What is the true incidence of COVID-19 in patients with rheumatic diseases? Ann Rheum Dis. 2021 Feb;80(2)
- 12-R Haberman , J Axelrad , A Chen et al. Covid-19 in immune-mediated inflammatory diseases - case series from New York. N Engl J Med. 2020 Jul 2; 383(1):85-88.
- 13- Monti S, Balduzzi S, Delvino P et al. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. Ann Rheum Dis.2020 May; 79(5):667-668

La prévalence des facteurs de risque cardiovasculaires chez le nomade du sud Algérien

The prevalence of cardiovascular risk factors among nomads in southern Algeria

Abdelhalim Taleb, N.Dammene Debbih, A.Bachir Cherif, M.T.Bouafia

Service de médecine interne & cardiologie CHU Blida



RÉSUMÉ

INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires, première cause de mortalité dans le monde sont aujourd'hui un problème majeur de santé publique.

OBJECTIF

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 Oases du Sud Algérien.

PATIENTS ET METHODES

L'étude a porté sur 605 nomades des deux sexes âgés d'au moins 40 ans répartis en deux groupes, 303 nomades et 302 nomades sédentarisés sans distinction de sexe ou de couleur de la peau.

L'identification des facteurs de risque cardiovasculaires a été effectuée chez l'ensemble de la population. Les méthodes statistiques utilisées sont les standards de l'analyse descriptive (moyennes, écart-types, médianes, quartiles, pourcentage) et comparative (test χ^2 student, Anova). Le logiciel SPSS 20.0 a été utilisé à cet effet.

RESULTATS

Il n'y a pas de différence significative entre les deux populations dans le BMI, le tour de taille moyen, et dans l'obésité. Une hypertension artérielle est retrouvée prévalente chez la population nomade avec une différence statistique selon le milieu, en faveur du groupe sédentarisé. Il existe aussi une différence statistique significative selon le milieu en faveur de la population nomade sédentarisée concernant les glycémies moyennes, et la dyslipidémie, celle du diabète est par contre prévalente chez le nomade sédentarisé, mais sans différence statistique. La prévalence globale du syndrome métabolique est pratiquement similaire au niveau des deux groupes. Enfin, les habitudes alimentaires entre les deux groupes nomades n'ont pas beaucoup changé malgré le changement de leur milieu.

CONCLUSION

Cette enquête nous a permis d'avoir des données importantes chez la population nomade sur les facteurs de risque cardiovasculaire qui 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

sédentarité, hypertension artérielle, diabète sucré de type 2, dyslipidémie, obésité, nomade, habitudes alimentaires.

ABSTRACT

INTRODUCTION

The cardiovascular diseases are the first cause of death in the world; we attend an explosion of the number of people reached by cardiovascular diseases, what brings us today to consider these affections as a major problem of public health.

Our study estimates the effect of the settled way of life in the appearance of cardiovascular risk factors in a population of nomads settled for more three (03) years in the Oases of the Algerian South.

OBJECTIVES OF THE STUDY:

- Main Objective: has been to assess the impact of the physical inactivity in former nomads on the Cardiovascular risk factors (High blood pressure, diabetes mellitus type II, dyslipidemia, obesity). - Secondary Objective: has been to assess the prevalence of metabolic syndrome in a population of nomadic, and to study the food habits among nomads.

PATIENTS AND METHODS

The study concerned 605 at least 40-years-old nomads, who were distributed in two groups, 303 nomads and 302 nomads settled without distinction of sex or skin color, recruited between June 2011 in December 2015.

To all this population, was proceeded an interrogation, anthropometric, biological and blood pressure measurements, as well as of the identification of the cardiovascular risk factors (arterial high blood pressure, diabetes, obesity, metabolic syndrome, habits toxins, food consumption, and settled way of life.

The used statistical methods are the standards of the descriptive analysis (averages, standard deviations, medians, quartiles, percentage) and comparative clause (test χ^2 student, Anova). Le SPSS 20.0 software has been used to this effect.

RESULTS

There is no significant difference between the two populations in BMI, mean waist circumference and obesity. High blood pressure is found to be prevalent in the nomadic population with a statistical difference depending on the environment, in favor of the sedentary group. There is also a significant statistical difference depending on the environment in favor of the nomadic sedentary population concerning the average blood sugar levels, and dyslipidemia, that of diabetes is on the other hand prevalent among the nomadic sedentary population, but with no statistical difference. The overall prevalence of metabolic syndrome is similar at the level of the two groups. Finally, the eating habits between the two nomadic groups have not changed much despite the change in their environment.

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, diabetes mellitus type 2, dyslipidemia, obesity, Nomad, eating habits

I/ INTRODUCTION

Selon l'organisation mondiale de la santé ⁽¹⁾, les maladies cardio-vasculaires restent la première cause de mortalité dans le monde, l'HTA en est la pathologie chronique la plus fréquente. 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, en outre l'HTA. Il est possible de limiter ces 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'indice de masse corporelle (IMC) 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 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).

Tous ces facteurs favorisent l'incidence croissante des maladies non transmissibles, et particulièrement la sédentarité qui est responsable de la prise de poids ^(6, 7, 8) et de nombreuses conséquences cardio-vasculaires ⁽⁹⁾.

L'OMS en 2002 a estimé que la sédentarité pourrait figurer parmi les dix principales causes de mortalité et d'incapacité dans le monde et que 60 à 85 % de la population mondiale, dans les pays développés comme dans ceux en développement, ont un mode de vie sédentaire ⁽⁵⁾.

Aux États-Unis, on estime que 25% des adultes sont sédentaires et que plus de 60% ne réalisent pas le minimum d'activité physique recommandé.

II/ PATIENTS ET METHODES.

II.1. Objectif du travail.

Evaluer l'impact de la sédentarité chez d'anciens nomades sur les facteurs de risque cardiovasculaires.

II.2. Méthodologie

Etude de type transversale descriptive, comparative menée dans les wilayates du sud Algérien.

II.2.1. Echantillonnage / Population d'étude.

II.2.1.1. Echantillonnage.

La taille de l'échantillon représentatif de notre étude mené auprès de la population nomade a été un facteur déterminant pour obtenir des données fiables. Nous avons pu colliger 605 nomades.

II.2.1.2. Population d'étude :

Notre population d'étude comporte les sujets nomades âgés de 40 ans et plus, des wilayates de Djelfa, de Ghardaïa, et de Tamanrasset, en s'inspirant des études SAHA(2), et Oasis (10) ou le plus grand nombre de population était âgé d'au moins 40 ans.

III.2.1.3 Critères d'inclusion :

Ont été inclus à l'étude, tout nomade adulte âgé de 40 ans et plus, acceptant de participer à l'enquête, sélectionné selon nos critères d'inclusion, après un consentement éclairé lu et approuvé, identifié sur liste électorale, ou au hasard suivant les personnes qui se présenteraient spontanément sur terrain jusqu'à atteindre le nombre prévu sans tenir compte des statistiques démographiques et sociales de la région, des deux sexes et des deux couleurs de peau, blanche et noire habitants les quatre ⁽⁰⁴⁾ Oasis des wilayas de Ghardaïa et de Tamanrasset (Guerara, Metlili, Menia et oasis Tamanrasset) ainsi que les nomades de la wilaya de Djelfa.

A été considéré nomade sédentarisé tout nomade qui habite la ville depuis au moins trois (03) années.

II.2.1.4. Critères de non inclusion :

- Nomade moins de 40 ans.
- Femme nomade enceinte.

II.3. Protocole de l'étude.

Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive, analytique, et comparative, réalisée sur un échantillon de 605 personnes, tous nomades adultes, Il ont été recrutés durant 5 ans, répartis en deux (2) groupes, 302 nomades sédentarisés versus 303 nomades qui sont toujours nomades. Nous avons adopté comme plan de suivi, celui de l'enquête nationale TAHINA ⁽¹¹⁾.

Le recueil des données sur le terrain, s'est fait en deux étapes, par des enquêteurs formés pour ce type d'enquête (médecins, et paramédicaux), aidés par des employés communaux des communes suscitées, ainsi que par la présence d'un guide, et d'un traducteur Targui pour faciliter l'identification, et l'accès aux campements.

Dans le cadre de la mise en œuvre de cette enquête, plusieurs réunions préparatoires se sont tenues auparavant: l'appropriation de l'échantillonnage, l'identification des enquêteurs, l'élaboration du planning de l'enquête, l'adaptation du questionnaire, la formation des enquêteurs, l'organisation de l'enquête sur le terrain, le contrôle de la saisie, le traitement et analyse des données.

Première étape :

- Le travail consiste à se rendre aux campements des nomades, et à sensibiliser les nomades sédentarisés afin de les inviter à se présenter au niveau des structures de soins les plus proches pour qu'ils soient interrogés, examinés, puis programmer leur prélèvement, et puis remplir un questionnaire de quatre (04) pages.

Ce questionnaire comprend les paramètres suivants:

- Identité du sujet
- Paramètres généraux
- Antécédents de maladies cardiovasculaires
- Facteurs de risque cardiovasculaires
- Hospitalisation pour maladies cardiovasculaires
- Durée de marche dans la journée
- Traitement en cours
- Hygiène alimentaire suivie.

- Mesurer les paramètres morphologiques (le poids, la taille, tour de taille et tour de hanche).

- Prendre la pression artérielle et la fréquence cardiaque qui se fera avec des tensiomètres type Omron 705 CP homologués. Elle sera prise trois fois, la moyenne des deux dernières mesures sera retenue pour l'étude statistique.

- Enfin, prélever à jeûn les sujets, pour analyse (bilan lipidique, et glycémie).

Pour les nomades sédentarisés, ils seront appelés à se présenter au centre de soins le plus proche de leur localités où ils bénéficieront d'un examen physique complet, puis ils seront pesés et toisés.

Deuxième étape:

Le bilan sanguin prévu pour tous les sujets nomades, se fait à jeûn depuis au moins douze (12) heures comprenant un dosage du cholestérol total, du HDL cholestérol, du LDL cholestérol calculé à partir de la formule Friedwald-Fredrickson, un dosage des triglycérides, et une glycémie. Le dosage se fait par la technique de colorimétrie à l'aide d'un spectrophotomètre.

Les prélèvements sont acheminés le jour même, dans une glacière, vers un laboratoire d'analyse centralisé. Les patients sont informés de leurs résultats plus tard.

II.3.1. Moyens.

II.3.1.1. Personnels.

Une équipe faite d'une quinzaine de personnes a été sensibilisée, et mobilisée pour la réalisation de cette enquête, composée de médecins généralistes, spécialistes (cardiologue, gynécologue, urologue, pédiatre, biologiste, hématologue), et de paramédicaux, afin de réaliser l'enquête, et de faire bénéficier la population locale d'une consultation multidisciplinaire.

Il y a lieu de noter le rôle important joué par les guides touristiques et par les fonctionnaires d'APC dans la réalisation de cette enquête.

II.3.1.2. Logistiques.

L'apport financier pour la réalisation de cette enquête était personnel, aucune source financière ne nous a été allouée pour couvrir les frais de ce dur travail mené sur terrain.

II.3.1.3. Répartitions des tâches :

Les tâches étaient clairement réparties, chacun des groupes (médecin et infirmier) connaissait la tâche qui lui était allouée.

II.3.1.3.1. Rôle du médecin.

- Mesure de la tension artérielle avec un appareil validé type tensiomètre électronique Omron 705 CP (trois prises successives).
- Consigner les données recueillies sur la fiche technique préétablie.
- Recueillir les données anthropométriques (poids, taille, tour de taille, tour de hanche) par pèse personne, mètre ruban et toise.
- Analyser l'intoxication tabagique.
- Noter les prises médicamenteuses.
- Analyser les documents disponibles, et mis à sa disposition (ordonnance, bilan, fiche d'hospitalisation).
- Noter les causes cardiovasculaires d'hospitalisation.

II.3.1.3.2. Rôle de l'infirmier

Réaliser les prélèvements sanguins.

- Par voie veineuse, un bilan lipidique comprenant (Cholestérol total, HDL cholestérol, LDL cholestérol, taux de triglycérides), et une glycémie.
- Etiquetage des prélèvements sanguins.
- Acheminement des prélèvements sanguins pour analyse tout en respectant les conditions de transport.

III. RESULTATS

Il n'y a pas de différence significative entre les deux populations ($p=NS$) dans la prévalence des BMI ($N:22.10 \pm 4,3 \text{ Kg/m}^2$; $NS:22,3 \pm 4,5 \text{ Kg/m}^2$), dans le tour de taille moyen ($N:81,1 \pm 12,2 \text{ cm}$; $NS:80,9 \pm 13,2 \text{ cm}$), ni dans la fréquence de l'obésité ($N:5,6\%$; $NS:7,3\%$). Une hypertension artérielle est retrouvée dans 32% chez la population nomade, et dans 44,7% dans le groupe de nomade sédentarisé. La différence statistique selon le milieu est nettement significative en faveur du groupe sédentarisé. Il existe une différence statistique significative selon le milieu ($p<0,01$) en faveur de la population nomade sédentarisée dans les fréquences des glycémies moyennes ($N:1 \pm 0,34 \text{ g/l}$; $NS:1,15 \text{ g/l} \pm 0,52$), et dans celle de la dyslipidémie ($N:11,2\%$; $NS:17,9\%$).

Le diabète est prévalent chez le nomade sédentarisé (13,2 % vs 8,9%), mais sans qu'il existe une différence statistique significative. La prévalence globale du syndrome métabolique est de 24,4% dans le groupe nomade, et 25,8 % dans le groupe nomade sédentarisé, sans qu'il y ait aussi une différence statistique selon les groupes ($p=0,6$). Enfin, les habitudes alimentaires entre les deux groupes nomades n'ont pas beaucoup changé malgré le changement de leur milieu.

IV. DISCUSSION ET COMMENTAIRES

Notre grand intérêt pour ce projet émanait du fait que dans le sud algérien, vivent encore des dizaines de milliers de nomades dont l'état de santé, en terme de statut cardiovasculaire, n'a jamais été étudié.

Il faut dire aussi, que nous n'avons pas retrouvé de travaux similaires dans la littérature, qu'elle soit nationale ou internationale, et la bibliographie nous a énormément fait défaut.

La comparaison en international s'est faite surtout avec l'étude réalisée chez les indiens PIMA. Autres études publiées récemment en 2013 nous ont paru intéressantes à être comparées, notamment celle qui s'est intéressée au profil des lipides sériques des peuls adultes nomades du Nord-Bénin, mais aussi avec des études de quelques pays voisins et arabes.

La comparaison en national s'est faite avec l'étude de référence TAHINA réalisée en 2005⁽¹¹⁾, l'étude SAHA 2004⁽²⁾, enquête El Ménia réalisée en 2010⁽¹²⁾, étude de Ain Salah⁽¹⁰⁾, étude Ain Taya en 2007⁽¹³⁾, et enquête Tlemcen réalisée en 2007.⁽⁴⁾

Notre plan de discussion se propose de répondre aux objectifs de notre thèse, à savoir l'analyse des résultats de la population nomade étudiée selon son milieu, puis comparer les données entre les groupes étudiés, et enfin apprécier l'effet de la sédentarité dans l'apparition des facteurs de risque cardiovasculaires chez le nomade sédentarisé.

IV.1 PRESENTATION GENERALE DE LA POPULATION A L'INCLUSION ET SES PARTICULARITES PAR RAPPORT AUX POPULATIONS DE REFERENCES CHOISIES :

IV.1.1. Caractéristiques démographiques de la population d'étude.

L'échantillon de notre population nomade globale étudié est très représentatif.

Il était composé de 605 nomades répartis en deux groupes. Un groupe comprenant 303 nomades, et un autre groupe comprenant 302 nomades sédentarisés. Nous avons pu atteindre notre effectif échantillonnal en visitant trois wilayates que sont, Tamanrasset, Djelfa, et Ghardaïa.

IV.1.1.1. Groupe nomade :

303 nomades âgés de 40 ans ou plus à la date de passage des enquêteurs ont été colligés. Toutes les classes d'âge sont représentées, avec cependant un petit effectif pour la tranche d'âge des plus de 80 ans ($n=27$) estimé à 8,9%, 6,6% pour les hommes ($n=20$), et 2,3% pour les femmes ($n=7$). Cela restait assez fidèle à la démographie de la population nomade.

- L'âge moyen global était de 61,22 ans $\pm 13,5$ ans.
- L'âge variait : 40-101 ans.
- 167 étaient de sexe masculin (55,1%) d'âge moyen 62,03 ans $\pm 14,047$ ans.
- 136 étaient de sexe féminin (44,9%) d'âge moyen 60,23 ans $\pm 12,7$ ans

V.1.1.2. Groupe nomade sédentarisé :

302 nomades sédentarisés âgés de 40 ans ou plus ont été colligés à la date de passage des enquêteurs.

La répartition était uni modale avec un maximum de fréquence pour la tranche d'âge 60-69 ans, identique pour les deux sexes, toutes les classes d'âge sont représentées, avec toutefois un petit effectif aussi pour la tranche d'âge des plus de 80 ans ($n=15$) estimé à 4,9%, 4% pour les hommes ($n=12$), et 1% pour les femmes ($n=3$).

- L'âge moyen global était de 58,4 $\pm 13,7$.
- L'âge variait : 40 - 95 ans.
- 158 étaient de sexe masculin (51%) d'âge moyen 62,03 ans $\pm 14,04$ ans.
- 144 étaient de sexe féminin (49%) d'âge moyen 60,23 ans $\pm 12,7$ ans.

Il n'y a pas de différence statistique d'âge moyen chez les groupes étudiés ($p=0,8$).

La répartition selon le sexe était presque comparable à celle de l'enquête TAHINA, avec une fréquence 41,55% pour le sexe masculin et 58,45% pour le sexe féminin. Le sex-ratio trouvé était 1,2 pour le groupe nomade, et 1,04 pour le groupe des sédentarisés. Ce qui explique que les deux sexes étaient consentants. Ce qui est par contre différent de la sex-ratio trouvée chez les nomades du Bénin lors d'une étude sur le Profil des lipides sériques des peuls adultes nomades du Nord.⁽¹⁴⁾ ou le sex-ratio était 0,70 et 0,90 respectivement pour le groupe peul et le groupe des non peuls adultes nomades, ceci révèle que les femmes étaient plus consentantes à participer à l'étude que les hommes.

L'âge moyen trouvé dans notre population était presque similaire à celui trouvé dans l'étude de prévalence de l'HTA et des facteurs de risque cardiovasculaires réalisée à El Ménia en 2010(12), où il était 58,85 $\pm 13,5$ pour une population de 636 sujets enquêtés.

Concernant les niveaux d'instruction, nous avons constaté que 1,3% sujets dans le groupe nomade seulement avaient un niveau d'instruction moyen, alors que 12,6% l'étaient dans le groupe sédentarisé, une différence statistique significative est notée ($p<0,01$), 81% étaient analphabètes coté nomades, et 69,5% coté nomades sédentarisés, sans différence statistique significative ($p=NS$). Cette tendance n'était pas trouvée dans l'enquête TAHINA⁽¹¹⁾, où le taux d'analphabètes était évalué à 45,4% chez la population des hauts plateaux, et 36 % dans la région du sud. L'enquête Steps OMS 2003 réalisée à Sétif et Mostaganem en milieu rural et urbain avait trouvé que 47,5% de la population étaient analphabètes, 37% avaient un niveau primaire, et 15,5 % avaient au moins le niveau moyen. Ceci peut être expliqué par la difficulté de scolarisation des enfants en milieu nomade qui se heurte à plusieurs contraintes, notamment l'absence d'encadrement en matière d'infrastructures scolaires, mais aussi il y a le rôle économique joué par les enfants au sein de l'unité de production pastorale qui semble être l'entrave principale. En effet, filles et garçons nomades ont des tâches bien délimitées dans lesquelles les enfants ne peuvent pas être facilement remplacés par d'autres membres de la famille. Mais la question n'est pas uniquement économique. Il y a aussi Les parents qui doivent également faire un choix entre l'école formelle, avec tout ce que cela implique pour l'avenir de l'enfant, et une socialisation dans la culture dite traditionnelle, et l'absence d'encadrement en matière d'infrastructures scolaires chez la population nomade. (tableau1)

Tab 1:Caractéristiques démographiques de la population étudiée.

Caractéristiques	N		NS		P
	N	%	N	%	
Sexe					
Hommes	167	55,1%	154	51%	NS
Femmes	136	44,9%	148	49%	NS
Age moyen $\pm$ DS,ans	61,2 $\pm$ 13,5		58,4 $\pm$ 13,7		NS
Hommes	62,0 $\pm$ 14		60,7 $\pm$ 13,8		NS
Femmes	60,3 $\pm$ 2,8		56 $\pm$ 13,3		NS
Niveau d'instruction	246	81,2%	210	69,5%	NS
Analphabète	53	17,5%	54	17,9%	NS
Primaire	4	1,3%	38	12,6%	$P<0,01$
Autres (moyen)					

L'enquête nous a révélé aussi que plus de 9/10 des nomades et ¾ des nomades sédentarisés de la population étudiée sont sans emploi, bénéficiant des minimas sociaux. Ils ne possédaient pas tous une couverture médicale. Ces données reflètent la précarité sociale et financière dont fait l'objet cette population.

Nous avons constaté dans notre enquête que 9 nomades sédentarisés avaient déjà présenté un événement cardiovasculaire dont cinq traduit par un syndrome coronarien aigu ou un angor réalisant une prévalence de 2,98%, et un nomade avait fait un syndrome coronaire aigu réalisant une fréquence de 0,33%, la différence est très significative ($p<0,01$). (Tableau 2)

Tab2:Fréquence des événements cardiaques selon les groupes étudiés.

	Nomade		Nomade sédentarisé		P
	N	%	n	%	
Evenements cardiaques	1	0,33	9	2,98	$<0,001$

V.1.2 Caractéristiques anthropométriques.

V.1.2.1. Répartition des poids moyens chez les groupes étudiés.

Le poids moyen de la population nomade était 60,6 kg $\pm 12,9$, celui de la population nomade sédentarisée était 61,12 kg $\pm 12,9$, il n'y a pas de différence significative ($p=NS$).

Le surpoids était presque identique dans les deux groupes, il était 18,8 % chez le groupe nomade, et 18,9% chez le groupe sédentarisé, il n'y avait pas de différence statistique significative ($p=0,8$).

La répartition des poids moyens en fonction de la couleur de la peau, et du sexe restait homogène chez les groupes étudiés, sans pour autant qu'il existe des différences statistiques significatives ($P=NS$). Cette répartition du poids moyen selon la couleur de la peau n'était pas tellement différente que celle trouvée dans le travail du professeur Bachir chérif ($69 \pm 15,2$ Kg, et 67 ± 14)⁽¹⁵⁾, respectivement pour les noirs, et pour les blancs (Tableau 3)

Tab2: Répartition des poids moyens chez les groupes étudiés selon le sexe, et la couleur de la peau

Poids	Nomade	Nomade sédentarisé	P
Globale,	$60,6 \pm 12,87$	$61,2 \pm 12,94$	NS
N	303	302	
Hommes,	$63 \pm 12,85$	$65,3 \pm 12,35$	NS
N	167	154	
Femmes,	$57,6 \pm 12,27$	$57 \pm 12,2$	NS
N	136	148	
Peau noire,	$58,2 \pm 11,99$	$61,9 \pm 13,45$	NS
N	51	104	
Peau blanche,	$61 \pm 13,02$	$60,9 \pm 12,68$	NS
N	252	198	

V.1.2.2. Répartition des BMI chez les groupes étudiés.

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 ($p=0,8$). Il était moins élevé que celui $24,9 \pm 5,5$ trouvé dans l'enquête du professeur Temmar (10). Nos valeurs des BMI étaient un peu plus élevées que celles trouvées chez les nomades peuls du Bénin qui étaient $19,1 \pm 2,9$, par contre celles trouvées chez les nomades peuls sédentaires étaient plus élevées que celles trouvées dans notre travail, elles étaient $25,8 \pm 5,13$ (14). La différence statistique est très significative ($p<0,01$), ceci peut être expliqué par la consommation d'une qualité d'alimentation riche en graisse par les peuls sédentaires, et l'adoption d'une activité physique réduite.

L'obésité était légèrement plus marquée chez les nomades sédentarisés avec un taux 7,3%, alors qu'elle était 5,6% chez la population restée encore nomade, sans qu'il existe une différence statistique significative ($p=NS$). Cette répartition de l'obésité suivait celle du syndrome métabolique qui était 24,4% chez les nomades, et 25,8% chez les sédentarisés, sans différence statistique significative ($p=NS$).

Là également, les différentes enquêtes notamment TAHINA, Steps OMS 2003, étude SAHA, étude Oasis 1, étude Méria, ont observé cette tendance à l'excès pondéral et à l'obésité, ce qui nous fait rejoindre aux mêmes données sus citées. En somme, la différence du volume corporel dans notre étude n'était pas trouvée entre les groupes de nomades selon leur milieu. (Tableau 4)

Tab 4 : Répartition des IMC moyens selon le milieu et le sexe

IMC	Nomade	Nomade sédentarisé	P
Globale	$21,1 \pm 4,34$	$22,3 \pm 4,45$	NS
N	303	302	
Homme	$22 \pm 4,27$	$22,3 \pm 4,18$	NS
N	167	154	
Femme	$22,3 \pm 4,44$	$22,3 \pm 4,73$	NS
N	136	148	

V.1.2.3. Épartition du TT moyen chez les groupes étudiés.

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 ($p=NS$). De même selon le sexe, où il était $82,7 \pm 12,1$ cm et $82,7 \pm 12,7$ cm chez les hommes, respectivement nomades et nomades sédentarisés, sans différence statistique significative ($p=NS$).

Chez les femmes, il était $83 \pm 12,02$ cm chez les nomades, et $81 \pm 13,25$ chez les nomades et nomades sédentarisés sans différence statistique significative ($p=NS$), (tableau 5)

Tab 5 : Répartition du TT moyen selon le milieu et le sexe

TT (cm)	Nomade	Nomade sédentarisé	P
Globale	$81,1 \pm 12,2$	$80,9 \pm 13,2$	NS
N	303	302	
Hommes	$82,7 \pm 12,1$	$82,7 \pm 12,7$	NS
N	167	154	
Femmes	$83,7 \pm 12,02$	$81 \pm 13,25$	NS
N	136	148	

V.1.2.4. Épartition des Tailles moyennes chez les groupes étudiés.

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 ($p=NS$). Il n'en était pas de même selon le sexe, où elle était $169,4 \pm 8,19$ cm et de $171,3 \pm 6,80$ cm chez les hommes, respectivement chez les nomades et nomades sédentarisés, avec une différence statistique significative ($p<0,04$). Chez les femmes, elle était $160,6 \pm 8,98$ cm et de $160,3 \pm 8,18$ cm, respectivement chez les nomades et nomades sédentarisés, sans différence statistique ($p=NS$). (Tableau 6)

Tab6: Répartition des tailles moyennes (cm) selon le milieu et le sexe.

Taille (cm)	Nomade	Nomade sédentarisé	P
Globale	$165,4 \pm 9,59$	$165,8 \pm 9,23$	NS
N	303	302	
Hommes	$169,4 \pm 8,19$	$171,3 \pm 6,80$	NS
N	167	154	
Femmes	$160,6 \pm 8,89$	$160,3 \pm 8,18$	NS
N	136	148	

V.1.3. Paramètres hémodynamiques.

À l'inclusion, la moyenne des PAS et des PAD de la population globale étudiée, était respectivement $134,3$ mm hg $\pm 23,5$, et $80,4$ mm hg $\pm 11,9$ pour le groupe nomade. Pour le groupe nomade sédentarisé, la moyenne était $134,3$ mm hg $\pm 23,5$ pour la PAS et $84,1$ mm hg $\pm 13,5$ pour la PAD. La différence statistique n'est pas significative pour la PAS, par contre statistiquement significative pour la PAD ($p<0,03$).

V.1.3. 1. Répartition des FC moyennes chez les groupes étudiés.

La fréquence cardiaque moyenne globale de la population chez le groupe nomade, était $78,7 \pm 11,9$, alors qu'elle était $78,5 \pm 14$ chez le groupe nomade sédentarisé, la différence statistique n'est pas significative ($p=NS$) (tableau 7). De même, si on comparait les fréquences selon la présence ou non d'hypertension artérielle, là aussi nous avons noté l'absence de différence statistique ($p=NS$).

Tab 7 : Répartition des FC, des PAS, des PAD chez les groupes étudiés

Paramètres	Nomades N=303	Nomades sédentarisés N=302	P
FC Bat/mn	78,7	78,5	NS
PAS mmHg	134,3	134	NS
PAD mmHg	80,4	84,1	< 0.03

V.1.3.2. Répartition des fréquences cardiaques chez les groupes étudiés selon le milieu, et la présence ou non d'HTA. (Tableau 8)

La répartition des fréquences cardiaques chez les hypertendus selon le milieu était presque identique, 80 bat/mn et 79 bat/ mn, respectivement pour le nomade et le nomade sédentarisé. Il n'existe pas de différence statistique ($p=NS$).

Tab 5 : Répartition du TT moyen selon le milieu et le sexe

Fréquence cardiaque	Hypertendus			Non hypertendus		
	Nomade	N.sédentarisé	P	Nomade	N.sédentarisé	P
	80,4	79,8	NS	77,9	77,4	NS
FC, bat/mn						

V.1.3. 3. Répartition de l'HTA chez les groupes étudiés selon les âges. Des enquêtes de prévalence réalisées en Algérie ont observé une relation croissante entre le niveau de pression systolique et l'âge, et ce quel que soit le sexe.

Dans l'étude SAHA, la prévalence de l'HTA passait de 13,6% dans la tranche d'âge 25-35 ans à 57,7% dans les tranches d'âge des 55-64 ans, sans qu'il y ait une différence significative selon le sexe⁽²⁾.

La prévalence de l'HTA par tranches d'âge selon NHANES 2005-2006 est 31% pour la tranche d'âge 45-54 ans, 48% pour celle des 55-64 ans, 65,1% pour les 65-74 ans, et 77,6% pour les personnes âgées de plus de 75 ans.⁽¹⁶⁾

L'HTA systolique isolée survient surtout chez les sujets plus âgés, ceci n'était pas nouveau, et était connue depuis les données de l'étude de Framingham. Les résultats obtenus en Algérie confirment la même tendance à l'hypertension systolique, nettement apparentée au-delà de 40 ans, ainsi que les résultats obtenus dans notre enquête, avec une tendance de fréquence de pression systolique qui augmentent avec l'âge, aussi bien chez le nomade que le nomade sédentarisé, pour atteindre une fréquence de 38% chez la population nomade, et de 35% chez les sédentarisés.

V.2. Impact de la sédentarité sur l'apparition des fdr cardiovasculaires chez le nomade sédentarisé.

La prévalence de la sédentarité dans la population nomade sédentarisée est trouvée dans 47,7%.Les hommes sont plus sédentaires que les femmes (52% vs 43,2%), sans différence statistique significative. (Tableau 9)

Tableau 9 : Prévalence de la sédentarité chez le nomade sédentarisé selon sexe et âge.

Sédentarité	Effectif total N=302	Prévalence n (%)
Population globale	302	144 (47,7)
Sexe		
Masculin	154	80 (51,9)
Féminin	148	64 (43,2)
Age en années		
40-49	100	40 (40)
50-59	66	28 (42,4)
60-69	62	31 (50)
70-79	49	30 (61,2)
≥80	25	15 (60)

La question que nous nous sommes posée était la suivante : y aurait-il un lien entre la durée de sédentarisation et l'apparition des facteurs de risque cardiovasculaires chez le nomade sédentarisé ?

La réponse est sans doute oui, car ceci a été démontré par l'existence de nombreuses relations dose-effet entre la durée de sédentarisation et la fréquence d'apparition des facteurs de risque cardiovasculaires, c'est-à-dire que plus la sédentarisation était plus importante, plus les facteurs de risques seraient présents, et ceci est d'autant plus vrai que lorsque les nomades sédentarisés sont en plus sédentaires.

V.2.1. Fréquence des nomades sédentaires selon la durée de sédentarisation Il existait une relation étroite entre la durée de sédentarisation et la fréquence d'apparition de la sédentarité chez la population nomade sédentarisée. Ce risque était multiplié par 3 après 20 ans de sédentarisation, ce qui nous prouve qu'un lien de causalité existe entre la durée de sédentarisation et l'apparition de la sédentarité. (Tableau 10)

Tableau 10 : Relation dose-effet : sédentarité – durée de la sédentarisation.

Durée de sédentarisation	%	RR
< 5ans	10%	1
5-10ans	13%	1,3
10-15ans	20%	2
15-20ans	25%	2,5
>20ans	30%	3

V.2.2. Fréquence de l'HTA selon la durée de sédentarisation. Il existait aussi une relation étroite entre la durée de sédentarisation et la fréquence d'apparition de l'HTA chez les nomades sédentaires, marquée par un risque relatif qui était multiplié par 2,13 après 20 ans de sédentarisation, ce qui nous a conforté dans l'idée qu'il existe bel et bien un lien de causalité entre ces deux parametres (Tableau 11).

Tableau 11 : Relation dose-effet : l'HTA – durée de sédentarisation

Durée de sédentarisation	%	RR
< 5ans	31%	1,3
5-10ans	35%	1,3
10-15ans	35%	1,3
15-20ans	51,2%	1,5
>20ans	66%	2,13

V.2.3. Fréquence du diabète selon la durée de sédentarisation. Si on prend en considération toutes les fréquences réunies, on serait aperçu qu'il n'existe pas de relation dose- effet selon la durée de sédentarisation et l'apparition du diabète, ceci est expliqué par la présence d'un pourcentage important de diabétiques dans la tranche de sédentarisation des moins de 5 ans (15%).Par contre, si on prenait en considération les fréquences réunies à partir de 10 ans de sédentarisation, la courbe devenait ascendante et linéaire, et la différence statistique est significative avec un risque relatif multiplié par 3,6. (Tableau 12)

Tableau 12 : Relation dose-effet : Diabète – durée de sédentarisation

Durée de sédentarisation	%	RR
< 5ans	1%	1
5-10ans	5%	5
10-15ans	6%	6
15-20ans	14%	14
>20ans	24%	24

V.2.4. : 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 13)

Tableau 13 : Relation dose-effet : Syndrome métabolique – durée de sédentarisation

Durée de sédentarisation	%	RR
< 5ans	15%	1
5-10ans	15%	1
10-15ans	32%	2,1
15-20ans	31%	2,1
>20ans	30%	2

V.3. COMMENTAIRES CONCERNANT LES OBJECTIFS. V.3.1.OBJECTIF PRINCIPAL.

V.3.1.1. Prévalence de l'HTA

La prévalence de l'hypertension artérielle est trouvée dans 32% chez le groupe nomade, et dans 44,7% chez le groupe sédentarisé. La différence statistique selon le milieu est nettement significative en faveur du groupe sédentarisé ($p < 0,01$).

l'HTA chez les hommes était prédominante dans le groupe sédentarisé avec une fréquence de 47,4% vs 33,5% pour le groupe nomade .Chez les femmes sédentarisées, elle était de 42% vs 30% chez le groupe nomade , les différences statistiques sont respectivement très significatives ($p < 0,01$,et $p < 0,01$).

Le taux trouvé chez le nomade se rapproche de celui rapporté par certaines études nationales, notamment le taux 35,3% trouvé dans l'étude SAHA ⁽²⁾, le taux 37,1% trouvé dans l'étude Ain Taya ⁽¹³⁾, et le taux 36,2% trouvé dans l'enquête de Tlemcen ⁽⁴⁾. Nos prévalences quel que soit le groupe étudié, étaient plus élevées que celles trouvées dans l'étude TAHINA avec un taux 24,58% ⁽¹¹⁾.

Une fois ces taux ajustés aux mêmes âges que ceux de la population de notre travail (âge ≥ 40ans), ils deviendraient nettement plus élevés, respectivement 58,8% pour l'étude SAHA, 58,3% pour l'enquête Ain Taya, et 57,3% pour l'enquête Tlemcen.

Le taux trouvé chez le groupe nomade sédentarisé se rapproche du taux 44% trouvé dans l'étude de Ain Salah du professeur Temmar ⁽¹⁰⁾, et du taux 50,2% trouvé dans l'enquête El Ménia 2010 .Ces taux sont plus proches de la réalité car il s'agit de taux réalisés chez le même type de population ⁽¹²⁾. (Tableau 14)

Tableau 14 : Prévalence de l'HTA vs d'autres études nationales

	SAHA 2004	TAHINA 2005	AINAYA 2007	TLEMCCEN 2008	IN SALAH 2001/08	EL- MENIA 2010	Nomades	Nomades sédentarisés
Population	1478	4818	1511	1088	1346	727	303	302
Age (année)	≥ 18	35-70	≥ 20	35-70	≥ 40	≥ 40	≥ 40	≥ 40
HTA (%)	35,3% (56,8%)	25,9%	37,1% (56,3%)	36,1% (57,3%)	44,2%	50,2%	32%	44,7%

Nos résultats selon la couleur de la peau ont trouvé des prévalences globales plus élevées dans le groupe nomade sédentarisé quel que soit le sexe, avec respectivement des fréquences de 48,1% vs 21,6% pour le nomade de couleur de peau noire ,et des fréquences de 42,9% vs 34,1% pour le nomade de couleur de peau blanche. Les différences statistiques sont significatives selon les groupes étudiés, respectivement ($p < 0, 01$, $p < 0,01$) (Tableau 15). Nos résultats rejoignent ceux de l'étude SAHA où la prévalence était 45,8% chez le sujet de couleur noire, et 34,2% chez le sujet de couleur blanche.

La prévalence de l'HTA selon la couleur de peau dans les groupes sédentarisés est trouvée dans 42, % chez les nomades de couleur de peau blanche, et dans 48,1% chez ceux de couleur de peau noire. Ces résultats sont beaucoup moins importants que ceux trouvés dans le travail de thèse du professeur Bachir chérif sur le devenir à long terme des hypertendus de la population noire des oasis du sud algérien qui étaient de 75% chez les noirs, et 66% chez les blancs, la différence était significative ($p<0,01$).

La prévalence de l'HTA était plus importante chez les femmes noires (78%) que les hommes noirs (66%), avec une différence significative ($p<0,05$). Il n'y avait pas de différence entre hommes blancs et femmes blanches, pour des taux respectivement de 67%, et 65%.

Tableau 15 : Tableau comparatif des prévalences de l'HTA chez les groupes étudiés selon le sexe, le milieu, et la couleur de la peau.

Couleur de peau	Sexe	Nomade		Nomade sédentarisé		P
		N	%	N	%	
Globale	H	56	33,5	73	47,4	< 0,01
	F	41	30,1	62	41,9	<0,01
	Totale	97	32	135	44,7	<0,01
Noire	H	5	19,2	34	55,7	< 0,01
	F	6	24	16	37,2	NS
	Totale	11	21,6	50	48,1	< 0,01
Blanche	H	51	36,2	39	41,9	NS
	F	35	31,5	46	43,8	<0,04
	Totale	86	34,1	85	42,9	<0,03

Fréquence de l'HTA chez les groupes étudiés selon les tranches d'âge. Selon les tranches d'âge, les différences des taux de prévalences trouvées entre les groupes étudiés étaient nettes. Elles étaient prévalentes dans le groupe nomade sédentarisé, 20% vs 32% dans la tranche d'âge 40-49 ans, 23% vs 38% dans la tranche d'âge 50-59 ans, 33% vs 50% chez les 60-69 ans, et un taux de 41% vs 67% chez les 70-79 ans.

Elles étaient toutes significatives statistiquement ($p<0,01$), sauf dans la tranche d'âge des plus de 80 ans où les fréquences étaient pratiquement égales et non significatives statistiquement (56% vs 59%) ($P=NS$). (Tableau 89)

Tab 89 : Fréquence de l'HTA chez les groupes étudiés selon les tranches d'âge.

Tranches d'âge	Nomade		Nomade sédentarisé		P
	N	%	N	%	
40-49 ans	15	20%	32	32%	NS
50-59 ans	51	23%	41	38%	NS
60-69 ans	25	33%	31	53%	0,05
70-79 ans	22	41%	33	67%	< 0,01
80ans	20	59%	14	56%	NS

FClassification de l'HTA selon le grade de sévérité.

L'HTA est trouvée sévère chez 4,6% dans le groupe nomade, et 6,3% dans le groupe sédentarisé, sans qu'il n'existe de différence statistique significative selon les groupes.

Les taux de l'HTA Grade I étaient largement en faveur du groupe nomade sédentarisé (33,1% vs 21,5%), la différence statistique est significative ($p<0,01$). Les prévalences de l'HTA Grade II sont trouvées similaires dans les deux groupes (15,2% vs 15,2%). Les HTA grade III chez les groupes n'étaient pas beaucoup différentes, 4,6% chez le nomade et 6,3% chez le nomade sédentarisé. (Tableau 16)

Tableau 16: Classes de sévérités de l'HTA chez les groupes étudiés

Grade d'HTA	Nomade	Nomade sédentarisé	P
Grade I	21,5%	33,1%	<0,01
Grade II	15,2%	15,2%	NS
Grade III	4,6%	6,3%	NS

Statuts tensionnels des groupes nomades hypertendus selon leur milieu.

Nous rappelons que les prévalences de l'hypertension artérielle trouvées chez les groupes étudiés étaient de 32% dans le groupe nomade, et de 44,7% dans le groupe nomade sédentarisé.

Parmi les hypertendus, 47,4% nomades et 35,6% nomades sédentarisés, se savaient hypertendus. Les femmes nomades hypertendues avaient une meilleure connaissance de leur hypertension artérielle, 56,1% vs 41,1% pour les hommes.

Les femmes sédentarisées hypertendues avaient aussi une meilleure connaissance de leur hypertension artérielle, 45,2% vs 27,4 % pour les hommes.

Nos résultats se rapprochent de la moyenne rapportée par Kearney et al. Dans une revue systématique internationale où l'état de connaissance du statut d'hypertendu était en moyenne de 46%, allant de 74,8% à 25% selon les différents pays ⁽¹⁷⁾. Toutefois, nos résultats restent faibles par rapport aux pays industrialisés avec 68,6% en Espagne, dont 62,4% hommes et 76,6% femmes ⁽¹⁸⁾, en Corée 60,1% dont 54,2% hommes et 65,1% femmes ⁽¹⁹⁾. Cependant notre taux de connaissance reste supérieur à celui observé dans d'autres études nationales et internationales, telles que l'étude SAHA, et l'enquête réalisée à Tlemcen avec 35,5% dont 40,7% femmes et 30,0% hommes ^(4,20), en Tunisie 38,8% dont 44,8% femmes vs 28,8% hommes ⁽²¹⁾, en Egypte 38% ⁽²²⁾ et en Chine 30% ⁽²³⁾.

Les hypertendus nomades étaient traités dans 73,8 %, les nomades sédentarisés étaient dans 96,9 %.

Le contrôle tensionnel a été obtenu dans 33,1 % des nomades traités et dans 25,4 % des nomades sédentarisés traités. (Tableau 91).

Nos chiffres de contrôle tensionnel chez les hypertendus se rapprochent de ceux trouvés par le docteur Hamida dans l'enquête El Ménia 2010 avec un contrôle obtenu dans 20,4%, et de celui de 25% obtenu par le professeur Temmar dans l'étude Ain Salah, mais ils étaient par contre meilleurs que les 6% obtenus dans l'étude SAHA, ceci peut être en partie expliqué par le fait que la majorité de nos nomades hypertendus avaient une HTA grade1 (21,5% chez la population nomade, et 33,1% chez la population sédentarisée), en plus ils étaient plus actifs.

Nos résultats rejoignent les données nationales rapportées par l'étude PACT réalisée en 2007 (Prévalence de l'atteinte de la cible tensionnelle chez l'hypertendu traité) ⁽²⁴⁾. Sur un échantillon de 2425 patients hypertendus traités âgés de plus de 18 ans ; elle a montré que près d'un quart soit 23,5% de la population hypertendue traitée n'était pas équilibrée. Le meilleur contrôle a été observé chez les femmes avec 24,90% vs 21,10% des hommes. Nos chiffres rejoignent aussi les données de l'enquête réalisée à DAKAR dans le cadre de Prévalence, connaissance, traitement et contrôle de l'HTA chez les adultes de 50 ans qui avait trouvé pratiquement des résultats similaires à ceux trouvés dans notre enquête, avec un taux de 49,5% d'hypertendus connus, et un contrôle tensionnel obtenu chez 17,4% des sujets traités. ⁽²⁾

Nos chiffres restent bien faibles comparés à d'autres pays. En Tunisie grâce à un système de santé performant, 42,9% des hypertendus étaient contrôlés ⁽²⁶⁾.

Ce taux est estimé dans la revue de la littérature de Pereira et al. ⁽²⁷⁾, en moyenne à 32 % chez les hommes et 37% chez les femmes. En outre, les dernières évaluations issues de 6 pays occidentaux, montrent que le contrôle de l'HTA chez les sujets traités est compris selon les pays entre 31 et 66% ⁽²⁸⁾.

L'Étude Nationale Nutrition Santé a montré que le taux de contrôle tensionnel en France est de 50,9%, (41,8% des hommes et 58,5% des femmes) (29). L'objectif de la Société Française de l'HTA pour 2015 est d'atteindre 70% des hypertendus contrôlés ⁽³⁰⁾.

Au Burkina Faso 45,8% des hypertendus traités étaient contrôlés ⁽³¹⁾. Aux USA 65,7% des hommes et 62,5% des femmes étaient contrôlés, et 72,4% au Canada ^(32,33).

Ces résultats ont été expliqués en partie par le haut niveau d'instruction et l'application de programmes de lutte contre l'HTA ⁽³⁴⁾.

Les données de la littérature rapportent une répartition inégale en termes de niveau de connaissance, de traitement, et surtout de contrôle de l'HTA entre les différentes populations. Les facteurs incriminés dans cette disparité seraient : l'âge des hypertendus, le sexe, l'ethnie, le statut socio-économique, le niveau d'instruction et la qualité des soins. Cette situation ne se pose pas pour certains pays occidentaux, et notamment pour la France, car en effet, l'Étude Nationale Nutrition Santé avait montré en 2006 chez des sujets de 18 à 74 ans que parmi les hypertendus traités (80%) 50,9% avaient une pression artérielle normalisée par le traitement.

Tab 17 : Statuts des nomades hypertendus selon leur milieu

Statuts	Nomade			Nomade sédentarisé		
	N	%	IC (95%)	N	%	IC (95%)
HTA	97	32	26,6-35,2	135	44,7	39,1-50,5
HTA méconnue	51	52,6	44,1-54,9	87	64,4	58-75,3
HTA traitée	48	73,8	63-84	63	96,9	92,2-99,9
HTA contrôlée	15	33,1	17,4-44,7	16	25,4	15,4-36,9

A partir de ce recueil des données sur l'hypertension artérielle dans la population nomade, on pourra dire que la prévalence de l'HTA est aussi élevée que celle trouvée au niveau national, et que son impact sur la santé de cette population nomade doit constituer l'un des axes prioritaires de santé publique pour notre pays. Cette enquête nous a permis aussi d'avoir une idée sur l'état sanitaire méconnu jusqu'à là de cette frange de notre population. Les mesures de lutte et de prévention devraient tenir compte des disparités régionales et cibler la population à risque élevé et défavorisée géographiquement et socio économiquement afin de réduire la morbidité et la mortalité attribuables à cette maladie.

CONCLUSION

Les maladies cardio-vasculaires constituent la première cause de mortalité dans le monde et sont également responsables chaque année, de l'incapacité ou de l'invalidité de millions de personnes. Les déterminants de ces affections sont aujourd'hui en majorité connus, notamment l'HTA qui ressort comme le facteur cardiovasculaire le plus fréquemment retrouvé dans notre contexte. Ce présent travail nous a permis d'étudier l'effet de la sédentarité dans l'apparition des autres facteurs de risque cardiovasculaires, et d'avoir une idée sur leurs prévalences chez une population nomade sédentarisée du Sud du Sahara Algérien. Il ressort que ces facteurs de risque cardiovasculaires étaient largement répandus chez cette frange de la population, notamment l'HTA

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, and Ziari.D:Hypertension in Algeria: an epidemiological overview. Fourteen Européen 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 Brouiri.M : Dépistage des facteurs de risque de maladies cardio-vasculaire à Tlemcen. Diabètes & Metabolism, Volume 35, Supplement 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
- Lakka TA, Laaksonen DE. Physical activity in prevention and treatment of the metabolic syndrome. Appl Physiol Nutr Metab 2007;32:76–88
- Jakicic JM, Otto AD. Treatment and prevention of obesity: what is the role of exercise? Nutr Rev 2006; 64:S57
- Fletcher GF. The value of exercise in preventing coronary atherosclerotic heart disease.993 May- Jun;2(3):183-7.
- Temmar M, et al.Prevalence of arterial hypertension in In-Salah. J Hypertens2003; 19:1948-53
- INSP (Institut National de Santé publique) (2010). Project TAHINA (Transition épidémiologique et impact sur la santé en Afrique du Nord, enquête nationale de Santé contact N° ICA3- CT 2002-10011
- Hamida.F,AtifaM.L. Temmar.M. Chibane.A. Bezzaoucha.A. Bouafia.M.T. Prevalence of hypertension in El-Menia oasis, Algeria, and metabolic characteristics in population 2010.
- Chibane. A and al. Etude de la prévalence de l'hypertension artérielle dans la banlieue d'Alger : étude Ain Taya 2007.service de médecine interne hôpital Ain Taya)
- Gomina AM, Djaliri K, Akpona A. Profil des lipides sériques des peuls adultes nomades du Nord-Benin. Faculté de Médecine, Université de Parakou, volume 62: 4620 – 4627.February 27, 2013.

- Bachir Cherif.A : Devenir à long terme des hypertendus de la population noire des OASIS du sud Algérien, thèse soutenue en juillet 2013
- Parakou J. Appl. Biosci en 2013 Prevalence of hight blood pressure in Adults by Ages and sex NHANES 2005-2006
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide Prevalence of Hypertension: a systematic review. J Hypertens. 2004; 22: 11-19).King H, Rewers M. On behalf of the ad Hoc diabetes reporting group. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. Diabetes Care, 1993, 16
- Perez-Fernandez R, Mari AF, Cadarso-Suarez C, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Galicia (Spain) and association with related diseases. J Hum Hypertens 2007; 21: 366-373
- Lee HS, Park YM, Kwon HS, Lee JH, Park YJ, Lim SY, et al. prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among people over 40 years old in a rural area of south Korea: the Chungju Metabolic Disease Cohort (CMC) study. Clin Exper Hypertens. 2010; 32: 166-781
- Boukli H L, Meguenni K. Facteurs de risque cardio-vasculaire dans la communauté urbaine De Tlemcen (Algérie) Cahiers Santé vol. 17, 3, juillet-août-septembre 2007
- Elasmi M, Feki M, Sanhaji H, Jemaa R, Haj Taeib S, Omar S, and al.Prévalence des facteurs de risque cardiovasculaires conventionnels dans la population du Grand Tunis.Revue d'Epidémiologie et de Sante Publique. 2009; 57: 87-92
- Mohsen I M. Problem of hypertension in Egypt. The Egyptian Heart Journal 2013; 65: 233–234
- Gu D, Reynolds K, Wu X, Chen J, Duan X, Muntner P, Huang G, and al. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in China, for the Inter ASIA Collaborative Group Hypertension. 2002; 40: 920-927
- Nibouche DE, and al. (PACT) prévalence de l'atteinte de la cible tensionnelle chez l'hypertendu traité. Archives of cardiovascular Diseases.109 special issue-Jan 2009.
- Enguerran M.Hypertension artérielle chez les adultes de 50 ans et plus à Dakar : Prévalence, connaissance, traitement et contrôle. Université Gaston Berger, Saint Louis, DAKAR Avril 2015.
- Ben Romdhane H ; Hajer S ; Souha B; Samir E; Donia G; Chahed MK ; Nouredine A; Laboratoire de recherche en épidémiologie et prévention des maladies cardiovasculaires en Tunisie, Institut National de Santé Publique, mai 2015
- Pereira M, Lunet N, Azevedo A and Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. Journal of Hypertension. 2009; 27: 963–975
- Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense H, Joffres M,etal. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. JAMA. 2003; 289: 2363-2369
- Godet-Thobie H, Vernay M, Noukpoape A, Salanave B, Malon A, Castetbon k, De Peretti C. Niveau tensionnel moyen et prévalence de l'hypertension artérielle chez les adultes de 18 à 74 ans, ENNS 2006-2007
- Mourad J-J, Girerd X. Objective for 2015: 70% of treated and controlled hypertensive patients.Seven key points to reach this goal in practice. A joint call for action of the French League Against Hypertension and the French Society of Hypertension. Journal des Maladies vasc ulaires. 2012; 37: 295-299
- Niakara A, Nebie LVA, Zagre NM, Ouedraogo NA & Megnigbeto AC.Connaissances d'une population urbaine sur l'hypertension artérielle : enquête prospective menée à Ouagadougou, Burkina Faso. Bull Soc Pathol Exot. 2003; 96(3): 219-222).
- Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988–2000. JAMA. 2003; 290: 199-206
- Joffres MR, Hamet P, Rabkin SW, Gelskey D, Hogan K, Fodor. Prevalence, control and awareness of high blood pressure among Canadian adults. CMAJ. 1992; 146: 1997-2005
- Ong KL, Cheung BMY, Man YB, Lau CP, Lam KSL. Prevalence, awareness, treatment, and control of Hypertension among United States adults 1999–2004. Hypertension 2007; 49: 69-75).

Basalog one[®]

Insuline glargine (ADNr) injection

Basalog one[®]
est un biosimilaire
de l'insuline glargine,
approuvé par l'EMA
depuis Mars 2018¹

- Autorisation pour une commercialisation dans tous les pays de l'Union Européenne





SOCIÉTÉ ALGÉRIENNE
DE MÉDECINE INTERNE

REVUE ALGÉRIENNE DE MÉDECINE INTERNE

ORGANE D'EXPRESSION DE LA SOCIÉTÉ ALGÉRIENNE DE MÉDECINE INTERNE

ISSN 139-2335X