



Algerian Journal of Health Sciences

Numéro 2

Juin 2020

EDITORIAL

Bouziati Mustapha

ARTICLES ORIGINAUX

LA DENUTRITION CHEZ UN GROUPE DE PATIENTS ATTEINTS D'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE : ETUDE PROSPECTIVE

Azouaou Leila, Toulbi Chahine, Ballouti Wafa, Arab Medina, Benyhia Amel, Seba Atmane

LA PARATHYROIDECTOMIE DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERPARATHYROIDIE SECONDAIRE CHEZ LES DIALYSES CHRONIQUES

Nouikes Zitouni Souad, Bouzid Sabiha

BIOPSIE HEPATIQUE TRANSJUGULAIRE : QUELLES PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DES AIGUILLES A ASPIRATION ET QUICK-CORE DANS LES HEPATITES CHRONIQUES ?

Kaci Malika, Bassaid Toufik, Baghdadi Malika, Bouakline Houssein

TROUBLES DU SOMMEIL ET CONDUITES SUICIDAIRES

Messaoudi Abdelkrim, Hammache Nadia, Saidene Kamel

REVUES GENERALES

PRISE EN CHARGE DE LA FEMME EPILEPTIQUE PENDANT LA GROSSESSE

Chentouf Amina

LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE AU COURS DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Gourine Mouna

MISES AU POINT

TECHNIQUES HYBRIDES CARDIO-VASCULAIRES

Bouhroume Djamel

ROLE DES FACTEURS ALIMENTAIRES DANS LES MALADIES RESPIRATOIRES

Aissani Samia, Zitouni Ali



Présentation de la revue AJHS

L Algerian Journal of Health Sciences (AJHS) est une revue scientifique d'accès libre en ligne et à comité de lecture national et international. Aucun paiement n'est exigé pour les travaux soumis. L'AJHS est régi par la convention « Creative Commons » Attribution-Non Commercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).

AJHS est une revue semestrielle (deux numéros par an), dédiée à publier des articles innovants et de haute qualité, en Français, en Anglais ou en Arabe, permettant une meilleure compréhension des progrès en Sciences de la Santé.

La revue publie des mises au point, des articles originaux, des cas cliniques, des notes techniques, des communications brèves, des lettres à l'éditeur ainsi que des articles de synthèse/revue dans le domaine des Sciences de la Santé au sens large.

Des numéros spéciaux sont publiés selon les événements ou les séminaires ou workshops organisés par l'Agence Thématique de Recherche en Sciences de la Santé (ATRSS).

Étant l'organe de publication officiel de l'ATRSS, la revue est soutenue par la Direction Générale de la Recherche Scientifique et du Développement Technologique (DGRSDT) sous tutelle du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique (MESRS).

L'AJHS est publié sous sa version électronique sur le site de l'ATRSS à la page <https://ajhs.atrss.dz/ajhs-accueil.php>.

L'AJHS, avec son caractère pluridisciplinaire et transsectoriel, est au carrefour de nombreuses spécialités dans le domaine des Sciences de la Santé. La revue se veut un véritable forum de discussions et d'échanges entre les chercheurs concernés.

Les objectifs étant de :

- Publier à périodicité régulière les résultats récents des travaux de recherche qui lui sont soumis ;
- Fournir une information fiable et accessible aux chercheurs et utilisateurs;
- Valoriser et archiver les avancées significatives des savoirs scientifiques.

About AJHS

The Algerian Journal of Health Sciences (AJHS) is an international, open access and peer-reviewed journal. No payment is required for the research work submitted. AJHS is governed by the Creative Commons Attribution-Non Commercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) convention.

AJHS is a biannual journal (two issues per year), dedicated to publishing innovative and high-quality articles, in French, in English or in Arabic, allowing a better understanding of progress in Health Sciences.

The journal publishes updates, original articles, clinical cases, technical notes, short communications, letters to the editor as well as review articles in the field of Health Sciences.

Special issues are published according to events or seminars or workshops organized by the Thematic Agency for Research in Health Sciences (ATRSS).

Being the official publication organ of ATRSS, the journal is supported by the Directorate General of Scientific Research and Technological Development (DGRSDT) under the supervision of the Ministry of Higher Education and Scientific Research (MESRS).

The AJHS is published electronically on the ATRSS website at <https://ajhs.atrss.dz/ajhs-accueil.php>.

The AJHS, with its multidisciplinary and cross-sectoral character, is at the crossroads of many specialties in the field of Health Sciences. It is therefore intended to be a real forum for discussions and exchanges between concerned researchers.

The scopes being to:

- Publish regularly the recent results of the submitted research work;
- Provide reliable and accessible information to researchers and users;
- Promote and archive significant advances in scientific knowledge.

ATRSS : Cité du Chercheur (Ex : IAP) Route de l'Aéroport Ahmed Ben Bella, Es-Sénia, Oran, Algérie.

BP 1801/08-31000 Oran El M'Naouar. Adresse électronique : ajhs@atrss.dz

Site de la revue : <https://ajhs.atrss.dz>



Algerian Journal of Health Sciences

Numéro 2
Juin 2020

**Edition de l'Agence Thématique de Recherche en Sciences de la Santé
(ATRSS)**

<https://www.atrss.dz>

Algerian Journal of Health Sciences

Directeur de publication

AOUFFEN Nabil : Université Oran 1- Algérie

Éditeur en chef

BOUZIANI Mustapha : Université Oran 1- Algérie

Éditeurs associés

AOUFFEN Nabil : Université Oran 1- Algérie

BOUDJEMA Abdallah : USTO- MB Université Oran1- Algérie

BOUGHRARA Wefa : Ecole Supérieure en Sciences Biologiques d'Oran -Algérie

BOUZID Abdelmalek : Université Alger1 - Algérie

CHENTOUF Amina : Université Oran1- Algérie

GOURINE Mouna : Université Oran1- Algérie

HAMITOUCHE Chafiaa : Institut Mines Télécom / IMT Atlantique, Brest- France

KHALED Meghit Boumediene : Université Sidi Belabbes- Algérie

MERGHOUB Taha: Memorial Sloan Ketering Cancer Center, New York- USA

MERZOUK Hafida : Université de Tlemcen- Algérie

ZAIDI Zoubida : Université Sétif 1- Algérie

Secrétariat

LALAOUI Amel

ZIRMI DJEBBOURI Messaouda

Sommaire

Editorial

Bouziani Mustapha

Articles Originaux

LA DENUTRITION CHEZ UN GROUPE DE PATIENTS ATTEINTS D'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE : ETUDE PROSPECTIVE.....	8
<i>Azouaou Leila, Toulbi Chahine, Ballouti Wafa, Arab Medina, Benyhia Amel, Seba Atmane</i>	<i>8</i>
LA PARATHYROÏDECTOMIE DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERPARATHYROÏDIE SECONDAIRE CHEZ LES DIALYSES CHRONIQUES	14
<i>Nouikes Zitouni Souad, Bouzid Sabiha</i>	<i>14</i>
BIOPSIE HEPATIQUE TRANSJUGULAIRE : QUELLES PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DES AIGUILLES A ASPIRATION ET QUICK-CORE DANS LES HEPATITES CHRONIQUES ?	26
<i>Kaci Malika, Bassaid Toufik, Baghdadi Malika, Bouakline Housseem</i>	<i>26</i>
TROUBLES DU SOMMEIL ET CONDUITES SUICIDAIRES	33
<i>Messaoudi Abdelkrim, Hammache Nadia, Saidene Kamel</i>	<i>33</i>

Revue Générale

PRISE EN CHARGE DE LA FEMME EPILEPTIQUE PENDANT LA GROSSESSE	41
<i>Chentouf Amina</i>	<i>41</i>
LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE AU COURS DE LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE.....	52
<i>Gourine Mouna.....</i>	<i>52</i>

Mises au Point

TECHNIQUES HYBRIDES CARDIO-VASCULAIRES	60
<i>Bouhroume Djamel</i>	<i>60</i>
ROLE DES FACTEURS ALIMENTAIRES DANS LES MALADIES RESPIRATOIRES.....	74
<i>Aissani Samia, Zitouni Ali.....</i>	<i>74</i>

Contents

Editorial

Bouziani Mustapha

Original articles

MALNUTRITION IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE: A PROSPECTIVE STUDY	8
<i>Azouaou Leila, Toualbi Chahine, Ballouti Wafa, Arab Medina, Benyhia Amel, Seba Atmane</i>	<i>8</i>
PARATHYROIDECTOMY IN THE TREATMENT OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM IN CHRONIC DIALYSIS PATIENTS.....	14
<i>Nouikes Zitouni Souad, Bouzid Sabiha Souad Nouikes</i>	<i>14</i>
TRANSJUGULAR LIVER BIOPSY: WHAT DIAGNOSTIC PERFORMANCE OF ASPIRATION AND QUICK-CORE NEEDLES IN CHRONIC HEPATITIS?.....	26
<i>Kaci Malika, Bassaid Toufik, Baghdadi Malika, Bouakline Housseem</i>	<i>26</i>
SLEEP DISORDERS AND SUICIDAL BEHAVIOR	33
<i>Messaoudi Abdelkrim , Hammache Nadia, Saidene Kamel</i>	<i>33</i>

Reviews

MANAGEMENT OF WOMEN WITH EPILEPSY DURING PREGNANCY	41
<i>CHENTOUF Amina.....</i>	<i>41</i>
Cardiovascular risk in Rheumatoid Arthritis	52
<i>GOURINE Mouna</i>	<i>52</i>

Updates

CARDIOVASCULAR HYBRID TECHNIQUES.....	60
<i>Bouhroume Djamel.....</i>	<i>60</i>
DIETARY FACTORS ROLES IN RESPIRATORY DISEASES.....	74
<i>Aissani Samia, Zitouni Ali.....</i>	<i>74</i>

Editorial

Ce troisième numéro de la Revue Algerian Journal of Health Sciences (AJHS), regroupe les résultats d'expériences de plusieurs cliniciens sur des pathologies chroniques à morbidité élevée dans notre pays. Ce numéro comprend aussi une rubrique de revue générale, et deux mises au point d'actualité.

En premier, la question de la dénutrition chez les patients en insuffisance rénale chronique, est présentée comme un problème de santé publique majeur selon les auteurs qui montrent que la dénutrition est l'une des principales causes de morbi-mortalité chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, surtout après une épuration extra rénale, notamment l'hémodialyse. La dénutrition affecte 35% des patients au début de la dialyse. A ce titre, les auteurs soulignent l'intérêt d'étudier le statut nutritionnel des patients en insuffisance rénale chronique.

Le deuxième article partage une expérience dans la prise en charge de l'hyperparathyroïdie secondaire, une autre complication grave de l'insuffisance rénale chronique. Les résultats de cette étude montrent que la parathyroïdectomie est un moyen efficace pour réduire la morbi-mortalité dans les cas de l'hyperparathyroïdie secondaire réfractaire au traitement médical.

L'article suivant présente une évaluation du taux de succès diagnostique de la biopsie hépatique par voie transjugulaire au cours des hépatopathies chroniques. Les auteurs analysent

aussi les facteurs influençant la qualité du prélèvement réalisé avec deux types d'aiguille.

Dans le quatrième article, les auteurs étudient les liens entre les conduites suicidaires et les troubles du sommeil à travers une étude descriptive effectuée à Tizi-Ouzou. Les auteurs retrouvent une association entre les tentatives de suicide et les troubles du sommeil, en particulier les anomalies des rythmes circadiens.

Dans la rubrique revue générale, le premier article expose les données les plus récentes sur la prise en charge de la femme épileptique pendant la grossesse, en faisant référence à des Registres Européens et Américains ; le deuxième aborde la question du risque cardiovasculaire au cours de la polyarthrite rhumatoïde qui est responsable de graves complications cardiovasculaires, selon l'auteur, qui souligne aussi la nécessité de prendre en charge les facteurs de risque cardiovasculaires des patients.

Les mises au point dans ce numéro présentent des données de la littérature relatives, d'une part, aux techniques hybrides cardio-vasculaires, qui sont de nouvelles thérapies hybrides qui intègrent des procédures percutanées moins agressives dans la chirurgie, d'autre part, aux rôles attribués aux facteurs alimentaires dans la multiplication des maladies respiratoires. En effet, certains aliments sont de plus en plus suspectés dans les allergies respiratoires et dans le dysfonctionnement du microbiote respiratoire, selon littérature.

Pr M. Bouziani



Article Original

La dénutrition chez un groupe de patients atteints d'insuffisance rénale chronique : Etude prospective

Malnutrition in patients with chronic renal failure: A prospective study

Azouaou Leila¹, Toualbi Chahine², Ballouti Wafa³, Arab Medina⁴, Benyahia Amel⁵, Seba Atmane⁶

¹Service de néphrologie CHU Nafissa Hamoud, Faculté de médecine Université d'Alger

²Faculté de médecine Université de Bejaia

³Service de biochimie CHU Nafissa Hamoud, Faculté de médecine Université d'Alger

⁴Service de biochimie CPMC Mustapha, Faculté de pharmacie Université d'Alger

⁵Service d'immunologie CHU Nafissa Hamoud, Faculté de médecine université d'Alger

⁶Service de Néphrologie CHU Tizi Ouzou

RESUME

Introduction : La dénutrition est fréquente chez les patients en insuffisance rénale chronique. Elle affecte 35% des patients au début de la dialyse et représente une des causes de morbi-mortalité. L'objectif de ce travail est de déterminer la fréquence de la dénutrition chez des patients à différents stades d'Insuffisance rénale chronique.
Matériels et méthodes : Une étude longitudinale descriptive portant sur 162 patients en insuffisance rénale chronique à différents stades (2, 3,4, 5 et 5D) a été réalisée au service de Néphrologie du CHU Nafissa Hamoud à Alger. Nous avons étudié les paramètres nutritionnels biologiques et anthropométriques chez les patients en IRC à différents stades.
Résultats : L'âge moyen des patients est de 56,5±17 ans avec un sex-ratio de 1,43. Les taux de l'indice de masse corporelle, de l'albumine et de la pré-albumine moyens sont respectivement : (21,98 ± 0,28), (37,84g/l ± 0,47) et (302, 93 mg/l ± 5,4). Les trois paramètres diminuent significativement (p<0,05) avec la dégradation de la fonction rénale (du stade 2 vers le stade 5D). Les patients les plus dénutris se retrouvent aux stades 5 et 5D. La dénutrition est plus importante chez les patients avec IRC grave et chez les hémodialysés.
Conclusion : L'insuffisance rénale chronique représente un véritable problème de santé publique. La dénutrition est l'une des causes de morbi-mortalité chez ces patients surtout après l'épuration extra rénale notamment l'hémodialyse, ce qui nous incite à nous intéresser au statut nutritionnel des patients en IRC.

Mots clés : insuffisance rénale chronique, dénutrition, albumine, pré-albumine, hémodialysés

ABSTRACT:

Introduction: Malnutrition being common in patients with chronic kidney disease is affecting 35% of this population at earlier stage of dialysis and represents one of the causes of morbidity and mortality. The aim of this work was to determine the frequency of malnutrition in patients at different stages of chronic kidney disease.
Materials and methods: A longitudinal descriptive study was carried out on 162 patients with chronic renal failure at different stages (2,3,4,5 and 5D). We studied the biological and anthropometric nutritional parameters in chronic kidney disease patients at different stages.
Results: The average age of the patients was 56.5 ± 17 years with a sex ratio of 1.43. The mean Body mass index, Albumin and Pre-albumin rates were: 21.98 ± 0.28, 37.84 g/l ± 0.47 and 302.93 mg/l ± 5.4 respectively. The three parameters significantly decrease with the deterioration of renal function (from stage 2 to stage 5D) (p <0.05). The most undernourished patients were found in stage 5 and 5D.



Undernutrition is greater in patients with severe chronic kidney disease and in hemodialysis patients. **Conclusion:** Chronic kidney disease is a real public health problem. Malnutrition is one of the causes of morbidity and mortality in these patients, especially after purification, which prompts us by this work to focus on the nutritional profile of patients with chronic kidney disease.

Keywords: chronic renal failure, undernutrition, albumin, pre-albumin, hemodialysis

Azouaou Liela. Tel.: 0661790913; fax:023703130.
Adresse E-mail: azouaouliela@yahoo.

Date de soumission : 27/04 /2020
Date de révision : 25/05/2020
Date d'acceptation : 17/06/2020

Introduction

La dénutrition est fréquente chez les patients hémodialysés [1]. Elle touche 35% des patients au début de la dialyse et l'on commence à repérer les premiers signes cliniques de dénutrition à partir d'un débit de filtration glomérulaire (DFG) ≤ 30 ml/mn [2]. La malnutrition est considérée comme un facteur de risque important pour le développement du syndrome métabolique des maladies cardiovasculaires [3], des maladies rénales chroniques avec une augmentation du risque de la morbidité voire même la mortalité dans l'année qui suit la dialyse [4]. Il existe deux types de malnutrition au cours de l'insuffisance rénale chronique (IRC) : l'insuffisance des apports nutritionnels et les anomalies du métabolisme des nutriments [5]. La séance d'hémodialyse est une des causes de dénutrition des patients [6]. Au cours de la séance, le phénomène inflammatoire est amplifié par la bio-incompatibilité de la membrane de dialyse en stimulant l'activation du complément par la voie alterne [7]. L'inflammation peut aussi être augmentée lors de la dialyse suite à la contamination du dialysat par des endotoxines [8]. Une séance conventionnelle de dialyse durant 4h induit une perte d'acides aminés de 10 à 13 g ainsi qu'une perte de glucose de 20 à 30 g lorsque le dialysat n'en contient pas [9]. Finalement, la dialyse provoque aussi une perte de vitamines hydrosolubles et d'oligoéléments : l'acide folique, les vitamines B₆ et C, le zinc, et le sélénium qui doivent être remplacés [10].

L'objectif de ce travail est de déterminer la fréquence de la dénutrition chez des patients à différents stades d'IRC suivis au service de Néphrologie du CHU Nafissa Hamoud à Alger.

Matériels et Méthodes

Il s'agit d'une étude longitudinale descriptive à recueil prospectif, portant sur des patients en insuffisance rénale chronique (IRC) suivis au service

de Néphrologie du CHU Nefissa Mahmoud à Alger sur une durée de deux ans. Nous avons pris un échantillon exhaustif, c'est-à-dire tous les patients en insuffisance rénale chronique qui remplissent les conditions de recrutement.

Tous les patients ont bénéficié d'un prélèvement sanguin pour doser les paramètres biologiques qui ont été mesurés à l'aide d'un SIEMENS dimension, ainsi qu'un examen clinique (périmètre brachiale, calcul de la masse musculaire, calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) via la taille (T) et le poids (P) du patient en utilisant la formule suivante : $IMC = P/T^2$ où le P est exprimé en Kg et la T en mètres. Trois niveaux d'IMC sont distingués :

1. $18,5 < IMC < 24,9$ kg/m² : poids idéal.
2. $25 < IMC < 29,9$ kg/m² : surcharge pondérale
3. $IMC > 30$ kg/m² : obésité.

Nous avons inclus dans l'étude tous les patients âgés de plus de 18 ans, présentant une insuffisance rénale chronique d'étiologies diverses, et à différents stades d'évolution de l'IRC ainsi que les malades hémodialysés. Les patients exclus de l'étude sont les patients présentant une maladie rénale chronique avec un DFG supérieur à 90 ml/mn ainsi que les patients en dialyse péritonéale. Nous avons classé nos groupes de patients selon la classification KDGO 2012 [11] de maladies rénales chroniques. Cependant, nous avons exclu de l'étude les patients du stade 1 (DFG 90 ml/mn). Le stade de l'IRC a été estimé par la clairance de la créatinine, que nous avons calculée par la formule de MDRD [12].

Analyse statistique

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel Statistical Package of Social Sciences « SPSS version 22.0 ». La comparaison de deux moyennes a été faite par le test t de Student. La comparaison de plus de deux moyennes des variables continues a été faite par le test Anova pour les tests paramétriques et pour les tests non paramétriques les tests Welch et Brown – Forsythe ont été utilisés, par contre nous

avons utilisé le test de Tukey et de Hartmann pour les comparaisons multiples. Le test X2 a été utilisé pour les variables qualitatives. Pour tous les tests, une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme significative. Le test de Pearson a été utilisé pour les corrélations linéaires.

Résultats

Durant la période de l'étude, 162 patients atteints d'IRC ont été recrutés. Nos patients ont été répartis comme suit : 31 patients ayant une IRC légère stade 2, 41 patients ayant une IRC modérée stade 3, 31 patients ayant une IRC sévère stade 4 et 59 patients ayant une IRC très sévère avec une clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/mn, dont 27 patients ont été recrutés avant la dialyse et 32 étaient en hémodialyse ou stade 5D.

Les caractéristiques générales de la population étudiée sont résumées dans le tableau 1.

L'âge moyen des patients est de $56,5 \pm 17$ ans. Le taux moyen de l'indice de masse corporelle (IMC) est de 21,98 ; il diminue avec la dégradation de la fonction rénale. Concernant les troubles lipidiques, on constate que le taux de triglycéride augmente avec la dégradation de la fonction rénale alors que les taux de cholestérol et d'HDLc diminuent.

Tableau 1 : Les caractéristiques générales de chaque groupe de la population étudiée (n= 162)

	Stade 2	Stade 3	Stade 4	Stade 5	Stade 5d
Effectif	31	41	31	27	32
Age (années)	58,5 ± 13,4	62,0 ± 16	66,1 ± 13,9	50,2 ± 12,8	43,3 ± 12,8
IMC	25,1 ± 2,5	24,1 ± 3,31	22,2 ± 2,06	20,1 ± 1,74	17,6 ± 1,12
Cholestérol (g/l)	1,84 ± 0,06	1,74 ± 0,08	1,69 ± 0,08	1,64 ± 0,08	1,58 ± 0,08
HDL -c (g/l)	0,5 ± 0,02	0,43 ± 0,02	0,41 ± 0,03	0,4 ± 0,03	0,34 ± 0,02
Triglycérides (g/l)	1,21 ± 0,11	1,45 ± 0,02	1,57 ± 0,03	1,75 ± 0,01	2,02 ± 0,13
CRPus (mg/l)	0,79 ± 0,08	2,34 ± 0,14	3,29 ± 0,16	4,66 ± 0,22	7,53 ± 0,47
Albumine (g/l)	44,2 ± 0,4	42,33 ± 0,42	36,98 ± 0,65	33,11 ± 0,84	30,75 ± 0,39
Pré-albumine (mg/l)	395,35 ± 10,79	340,05 ± 5,77	295,35 ± 3,17	256,81 ± 4,59	227,28 ± 3,19

IMC : indice de masse corporelle, HDL-c : lipoprotéines de haute densité cholestérol, CRPus : Protéine C réactive ultrasensible.

Les taux des IMC, albumine et pré-albumine moyens sont respectivement : $(21,98 \pm 0,28)$, $(37,84 \pm 0,47$ g/l) et $(302,93 \pm 5,4$ mg/l). Les trois paramètres ont montré une baisse significative ($p < 0,05$) avec la dégradation de la fonction rénale (du stade 2 vers le stade 5D).

Nous avons ensuite analysé le profil nutritionnel de nos patients en fonction des différents stades d'IRC (figure 1). Il en ressort que les IMC des patients diminuent avec la dégradation de la fonction rénale. Les deux paramètres biochimiques (albumine et pré-albumine) sont plus bas chez les patients avec IRC grave voir hémodialysés.

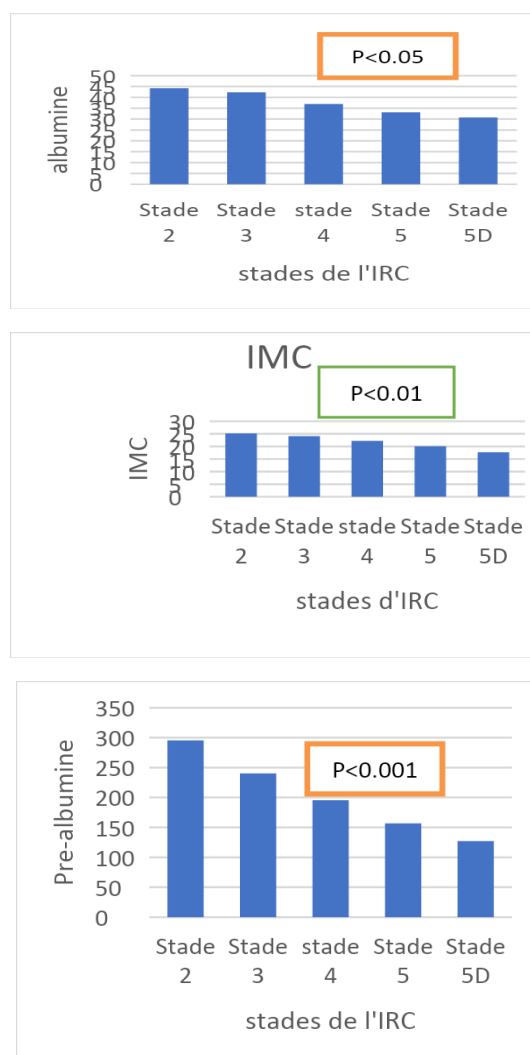


Figure 1 : Le profil nutritionnel selon les différents stades d'IRC dans la population d'étude

Nous avons classé nos patients selon les recommandations de nutrition des patients en insuffisance rénale chronique de L'ESPEN 2016 [13] et nous avons obtenu : Le pourcentage de patients avec des taux d'albumine < 38 g/l et de pré-albumine < 300 mg/l augmente avec la dégradation de la fonction rénale. Nous constatons que les patients avec des IMC < 20 et avec des pertes musculaires >5% se voient aux stades pré et per dialyse.

Les résultats du tableau 2 montrent que les patients les plus dénutris se retrouvent dans le stade 5 et 5D selon les guidelines 2019 [14].

Tableau 2 : Critères de dénutrition selon les différents stades d'IRC

	Stade 2	Stade 3	Stade 4	Stade 5	Stade 5D
Albumine < 38g /l	6,17%	8,64%	14,80%	19,75%	23,45%
Pre-albumine < 300 mg/l	3,08%	5,55%	14,81%	22,23%	24,07%
IMC <20				12,34%	29,62%
Perte de masse musculaire >5% par 3 mois (BCM)				9,87%	21,60%

IMC : indice de masse corporelle, **BCM** : Body Composition Monitor

Discussion

Dans notre étude nous avons constaté que les trois paramètres de l'état nutritionnel baissent significativement avec la dégradation de la fonction rénale (du stade 2 vers le stade 5D) ($p < 0,05$) avec des taux moyens de l'indice de masse corporelle (IMC), d'albumine et de pré-albumine du stade 2 versus stade 5D qui sont respectivement : ($25,15 \pm 0,45$ VS $17,63 \pm 0,23$ kg/m²), ($44,2 \pm 0,4$ vs $30,75 \pm 0,39$ g/dl), ($395,35 \pm 10,79$ vs $227,28 \pm 3,19$ mg/dl). Dans une étude menée aux Etats Unis regroupant 1785 patients en insuffisance rénale chronique (IRC) [15] et dont le but était d'établir la relation entre l'état nutritionnel et le débit de filtration glomérulaire, plusieurs paramètres de l'état nutritionnel ont été comparés aux débits de filtration glomérulaires de ces patients. Les résultats de l'étude concluaient que plus

le débit de filtration glomérulaire baissait plus le sujet est exposé à la dénutrition.

Les patients de l'étude ont été répartis en 3 groupes d'insuffisance rénale chronique (IRC): le groupe 1 avec IRC modérée dont les paramètres de l'état nutritionnel dosés sont : la moyenne de l'IMC qui était estimée à $28,1 \pm 4,11$ kg/m², la valeur moyenne d'albumine estimée à $4,10 \pm 0,39$ g/dl et de pré albumine dont la valeur moyenne était de $280 \pm 45,9$ mg/dl. Concernant le groupe d'IRC sévère, les moyennes des IMC, d'albumine et de pré-albumine étaient respectivement: $27,4 \pm 4,33$ kg/m², $4,03 \pm 0,38$ g/dl et $270 \pm 48,3$ mg/dl alors que dans le groupe où l'IRC est terminale, les moyennes des IMC, d'albumine et de pré-albumine étaient respectivement : $26,4 \pm 3,71$ kg/m², $3,99 \pm 0,40$ g/dl et $260,4 \pm 3,71$ mg/dl. Nous constatons que la dénutrition chez nos patients est plus prononcée que celle des patients cités dans l'étude américaine. Une autre étude menée par Tayem *et al* a trouvé que 60% des patients dialysés avaient des complications de malnutrition modérées alors que 6 % avaient des complications sévères [16].

Cette dénutrition est expliquée par le fait que le rein joue un rôle centrale dans le métabolisme azoté : élimination des déchets azotés [17] et contrôle de l'équilibre acide-base [18].

Il existe deux types de dénutrition au cours de l'IRC : l'insuffisance des apports nutritionnels [19] qui est due à plusieurs causes tels que : le régime pré-dialytique restrictif, dialyse insuffisante, troubles digestifs, gastroparésie, hospitalisation répétées, comorbidités, statut dentaire et problèmes psychosociaux [20, 21,22]. Le deuxième type est l'anomalie du métabolisme des nutriments [23] qui est secondaire à de multiples causes qui sont : la déperdition per-dialytique des nutriments, l'altération du métabolisme protéique, l'acidose métabolique, l'inflammation, la modification hormonale, le stress oxydant et MIA (Malnutrition Inflammation Athérosclérose) syndrome. [24-26]. Nous pensons qu'une étroite collaboration entre néphrologues et nutritionnistes est nécessaire pour améliorer la prise en charge des patients atteints d'insuffisance rénale chronique.

Les limites de cette étude doivent être soulignées car l'échantillon n'est pas très large et ne peut donc être représentatif de la population générale. Par ailleurs la durée de l'étude n'est pas très

importante. Plus de recul est nécessaire pour tirer les conclusions sur l'étude de la dénutrition des patients en insuffisance rénale chronique en Algérie.

Conclusion

L'insuffisance rénale chronique (IRC) représente un véritable problème de santé publique qu'il convient de prendre en considération vu que sa fréquence augmente d'année en année. La dénutrition représente une des causes de morbi-mortalité chez ces patients, ce qui nous a poussé à réaliser ce travail et à essayer de cerner ce phénomène connu dans notre quotidien professionnel. Dans la présente étude, le taux le plus important de dénutrition concernait les patients du stade 5 d'IRC ainsi que ceux hémodialysés. La dénutrition s'accroît dans cette cohorte de patients en rapport avec les toxines urémiques, l'inflammation et l'anorexie, d'où l'intérêt de la collaboration avec les nutritionnistes pour améliorer leur qualité de vie.

Conflits d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts ».

Références

- 1.Lorember, F.M. (2018). Malnutrition in Chronic Kidney Disease. *Front. Pediatr*,6:161
- 2.Teta, D., Wang, A.Y., Wanner, C. (2013). Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney. Int.* 84:1096-1107
- 3.Levey, A.S., Atkins, R., Coresh, J. (2007). Chronic kidney disease as a global public health problem: Approaches and initiatives – A position statement from kidney disease improving global outcomes. *Kidney. Int.* 72:247-59
- 4.Yashpal, P.J., Vijay, K. (2012). Protein energy wasting in chronic kidney disease: An update with focus on nutritional interventions to improve outcomes. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 16(2): 246–251.
- 5.Noël, C. (2000). Dénutrition et insuffisance rénale chronique. *Annales de médecine interne*, 7:563-567.
- 6.De Mutsert, R., Grootendorst, D.C., Boeschoten, E.W. (2009). Subjective global assessment of nutritional status is strongly associated with mortality in chronic dialysis patients. *Am. J. Clin. Nutr.* 89:787-93
- 7.Prasad, N., Gupta, A., Sinha, A., Sharma, R.K., Kumar, A., Kumar, R. (2008). Changes in nutritional status on follow-up of an incident cohort of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Journal of Renal Nutrition*,18:195-201
- 8.Zha, Y., Qian, Q. (2017). Protein Nutrition and Malnutrition in CKD and ESRD. *Nutrients*, 9(3):208
- 9.Freitas, A.T.B., Vaz, I.M.F., Filizola, I.M., Ferraz, S.F., Peixoto, M.R.G., Campos, M.I.V.M. (2014). Prevalence of malnutrition and associated factors in hemodialysis patients. *Revista de Nutrição*, 27: 357-366
- 10.Locatelli, F., Fouque, D., Heimbürger, O. (2002). Nutritional status in dialysis patients : A European consensus. *Nephrol Dial Transplant*,17:563-72
- 11.Levin, A., Stevens, P. E., Bilous, R. W., Coresh, J., De Francisco, A. L. M., De Jong, P. E., Griffith, K. E., Hemmelgarn, B. R., Iseki, K., Lamb, E. J., Levey, A. S., Riella, M. C., Shlipak, M. G., Wang, H., White, C. T., & Winearls, C. G. (2013). Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*, 3(1), 1-150
- 12.Klahr, S., Levey, A.S., Beck, G.J. (1994). The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. *N. Engl. J. Med*, 330 (7):877-84
- 13.Pironi, L., Boeykens, K., Bozzetti, F. (2020) ESPEN practical guideline Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clinical Nutrition*, 39: 632-653
- 14.Wright, M., Southcott, E., MacLaughlin, H., and Wineberg, S. (2019). Clinical practice guideline on undernutrition in chronic kidney disease. *BMC Nephrology* 20:370
- 15.Joel, D., Kopple, M.D. Tom Greene, W., Cameroon, C., Donna Hr,Bradley J. (2000).

- Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: Results from the MDRD Study. *Kidney. Int.*,57(4):1688-1703
16. Tayyem, R.F., Mrayyan, M.T. (2008). Assessing the prevalence of malnutrition in kidney disease patients in Jordan. *J. Ren. Nutr.*,18(2):202-9
17. Ilkizer, T.A., Greene, J.H., Wingard, R.L. (1995). Spontaneous dietary intake during progression of chronic renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.*,6:1386-91.
18. Aparicio, M., de Précigout, V., Lasseur, C., Chauveau, Ph., Combe, C. (1997). Malnutrition au cours de l'insuffisance rénale chronique. *Presse Méd.*, 26 : 389-395.
19. Berg, A.H., Drechsler, C., Wenger, J. (2013). Carbamylation of serum albumin as a risk factor for mortality in patients with kidney failure. *Sci. Transl. Med.*,5:175-179
20. Siew, E.D., Pupim, L.B., Majchrzak, K.M. (2007). Insulin resistance is associated with skeletal muscle protein breakdown in non-diabetic chronic hemodialysis patients. *Kidney. Int.*, 71: 146-152
21. Campos-Collado, A.X., Reyes-López, M.A., Orozco-Guillén, A., Muñoz-Manrique, C., Perichart-Perera, O. (2016). Medical nutrition therapy for chronic kidney disease in pregnancy: a case report. *J Acad Nutr Diet.*,116:213–8
22. Attini, R., Leone, F., Parisi, S., Fassio, F., Capizzi, I., Loi, V. (2016). Vegan-vegetarian low-protein supplemented diets in pregnant CKD patients: fifteen years of experience. *BMC Nephrol.*,17:1–23
23. Piccoli, G., Leone, F., Attini, R., Parisi, S., Fassio, F., Deagostini, M. (2014). Association of low-protein supplemented diets with fetal growth in pregnant women with CKD. *Clin. J Am. Soc. Nephrol.*,9:864–73
24. Iseki, K., Yamazato, M., Tozawa, M., Takishita, S. (2002). Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.*,61:1887-93
25. Ash, S., Campbell, K., MacLaughlin, H., McCoy, E., Chan, M., Anderson, K. (2006). Evidence based practice guidelines for nutritional management of chronic kidney disease. *Nutr Diet.*,63 Suppl 2:S35-45
26. Gao, X., Wu, J., Dong, Z. (2010). A low-protein diet supplemented with ketoacids plays a more protective role against oxidative stress of rat kidney tissue with 5/6 nephrectomy than a low-protein diet alone. *Br J Nutr.*,103: 608



Article original

La parathyroïdectomie dans le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire chez les dialysés chroniques

Parathyroidectomy in the treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients

Nouikes Zitouni Souad¹, Bouzid Sabiha²

¹Faculté de médecine d'Annaba, boulevard Seddik Benyahia, Annaba, Algérie. Service ORL, Centre Hospitalier Universitaire Ibn Rochd d'Annaba, route de Seraidi, Annaba, Algérie

²Unité De Recherche Dans Le Cancer, Chu Ibn Rochd Annaba

RÉSUMÉ

Introduction: L'hyperparathyroïdie secondaire est une complication grave de l'insuffisance rénale chronique, ayant un impact négatif sur la morbi-mortalité. La parathyroïdectomie trouve toute son indication en cas d'échec du traitement médical. Le but de cette étude était de partager notre expérience dans la prise en charge de l'hyperparathyroïdie secondaire et de présenter les caractéristiques démographiques, biochimiques, cliniques et thérapeutiques des patients opérés dans notre service. **Matériels et Méthodes :** Etude d'une série de cas consécutifs opérés entre janvier 2002 et décembre 2013. Etaient inclus tous les patients ayant présenté une hyperparathyroïdie secondaire prouvée biologiquement et remplissant les critères d'opérabilité. **Résultats :** La série était composée de 69 patients (35 femmes, 34 hommes). La moyenne d'âge était de $37,7 \pm 13$ ans. Le tableau clinique était dominé par les signes osseux et cutanés. En préopératoire, la valeur moyenne de la PTH était de $1727 \pm 1380,10$ pg/mL et celle de la calcémie de $2,39 \pm 0,28$ mmol/L. Sur le plan chirurgical, la parathyroïdectomie était subtotale chez 60 patients (87%) et totale chez 9 patients (13%) dont 7 avec auto transplantation et 2 sans autotransplantation. En post opératoire, la valeur de la PTH avait baissé significativement par rapport à la valeur préopératoire ($p < 0,01$).

Conclusion : Les résultats de cette étude suggèrent que la parathyroïdectomie entre les mains d'experts est un moyen efficace pour réduire la sécrétion de PTH avec une faible morbi-mortalité dans le cadre de l'hyperparathyroïdie secondaire réfractaire au traitement médical.

Mots clés : insuffisance rénale chronique, hyperparathyroïdie secondaire, parathormone, parathyroïdectomie, valeurs cibles.

ABSTRACT

Introduction: Secondary hyperparathyroidism is a serious complication of chronic kidney disease, which has a negative impact on morbidity and mortality. Parathyroidectomy finds its full indication when medical treatment fails. The aim of this study was to share our experience in the management of secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients and to present the demographic, biochemical, clinical and therapeutic characteristics of patients who underwent surgery in our department. **Patients and Methods:** Data of consecutive cases operated between January 2002 and December 2013 were examined. We included patients with biologically proven



diagnostic of secondary hyperparathyroidism, fulfilling the operability criteria. **Results:** The series consisted of 69 patients (35 women, 34 men). The average age was 37.7 ± 13 years. Symptoms were dominated by bone and skin signs. Prior to a surgery, the average value of PTH was 1727 ± 1380.10 pg / mL and that of calcemia 2.39 ± 0.28 mmol / L. Sixty patients (87%) had subtotal parathyroidectomy and 9 patients (13%) had total parathyroidectomy including seven with auto transplantation and two without self-transplantation. In postoperative stage, the value of PTH had dropped significantly compared to the preoperative value ($p < 0.01$). **Conclusion:** The results of this study suggest that parathyroidectomy, according to experts, is an effective procedure to reduce the secretion of PTH with low morbidity and mortality in the context of refractory secondary hyperparathyroidism.

Keywords: chronic renal failure, secondary hyperparathyroidism, parathyroidectomy, target values.

* Auteur correspondant. Tel.: +213 670 36 06 77
Adresse E-mail : zitouni_chudorban@yahoo.fr

Article reçu le: 08/05/2020
Article révisé le : 16/05/2020
Article accepté le : 21/05/2020

Introduction

L'hyperparathyroïdie secondaire (HPTS) est une complication grave et fréquente de l'insuffisance rénale chronique (IRC). Elle altère considérablement la qualité de vie des patients sous dialyse et influence la mortalité. L'HPTS résulte d'un trouble de l'homéostasie calcique entraînant une hypersécrétion d'hormone parathyroïdienne (PTH) compensatrice et une hyperplasie des glandes parathyroïdes (GP)[1]. Les mécanismes physiopathologiques conduisant à l'HPTS au cours de l'IRC sont complexes. Néanmoins, la rétention du phosphore, induite par la diminution de la filtration glomérulaire, joue un rôle primordial en inhibant la synthèse du calcitriol et en induisant une hypocalcémie.

Sa prise en charge conventionnelle repose sur le traitement médical basé essentiellement sur la restriction des apports alimentaires en phosphate, les chélateurs du phosphore, les dérivés actifs de la vitamine D et l'augmentation de la teneur en calcium du dialysat. Le traitement médical de l'HPTS a été révolutionné par l'avènement des calcimimétiques. Ces molécules bien que très efficaces et permettent la maîtrise de la maladie et la limitation du recours à la chirurgie restent très onéreuse.

Les HPTS peuvent relever à un stade ultime de chirurgie parathyroïdienne difficile dans ses indications et sa réalisation. La parathyroïdectomie devient nécessaire lorsque le traitement médical ne suffit plus à contenir l'élévation progressive de la concentration de PTH et les symptômes qui l'accompagnent, notamment les douleurs osseuses [1,2].

Le nombre de patients dialysés dans notre pays s'élevait à quelques 20000 cas en 2014. Ce chiffre est en constante progression. De ce fait, le nombre de

candidats à la parathyroïdectomie augmenterait régulièrement en raison d'une part de l'allongement de l'espérance de vie de ces patients et d'autre part des faibles possibilités de greffe rénale comparées à la demande. Cette chirurgie constitue la solution thérapeutique permettant d'améliorer la qualité de vie de ces malades et de faire reculer la mortalité par calcifications cardiovasculaires. Elle garantit un coût de prise en charge qui demeure beaucoup moins élevé que celui des thérapeutiques par les drogues calcimimétiques.

L'objectif de cette étude était de partager notre expérience dans la prise en charge de l'HPTS des dialysés chroniques et de présenter les caractéristiques démographiques, biochimiques, cliniques et thérapeutiques des patients opérés dans notre service.

Matériels et méthodes

Il s'agissait d'une étude monocentrique d'une série de cas consécutifs opérés entre janvier 2002 et décembre 2013. Etaient inclus tous les patients opérés pour HPTS dans le cadre de l'IRC au stade de dialyse, réfractaire au traitement médical. Le diagnostic reposait sur des arguments biologiques, cliniques et radiologiques.

Les patients étaient investigués sur le mode suivant : antécédents médicaux, histoire clinique de la maladie, symptômes, examens para cliniques, consultation d'anesthésie et chirurgie.

L'exploration biologique comprenait au minimum le dosage du taux sérique du calcium total (Ca), de la PTH, du phosphore, des phosphatases alcalines et de l'albumine.

L'exploration radiologique du retentissement de la maladie comprenait des radiographies standard du

squelette, la mesure de la densité osseuse par absorptiométrie biphotonique (DMO), une échographie rénale et une échocardiographie. Le bilan de localisation des GP pathologiques reposait au minimum sur une échographie cervicale.

Les parathyroïdectomies étaient réalisées par la même équipe chirurgicale. Trois techniques opératoires étaient utilisées. La première était la parathyroïdectomie subtotale (PTX ST) qui consiste à identifier toutes les GP ainsi que leurs systèmes vasculaires puis à choisir une glande aussi peu modifiée que possible par la pathologie que l'on garde soit en totalité soit qu'on résèque dans une proportion variable : moitié ou un tiers à deux tiers. Les trois autres glandes pathologiques sont excisées en totalité et adressées au laboratoire pour la confirmation de l'hyperplasie. La seconde technique était la parathyroïdectomie totale avec transplantation (PTX TAT) qui consiste à réaliser après l'exérèse des quatre GP, une autogreffe à partir d'une glande hyperplasique qui n'est pas le siège de remaniement nodulaire ou hémorragique, dans le muscle long supinateur de l'avant-bras qui ne porte pas de fistule. Une dizaine de petits fragments d'environ 2 mm de côté sont enfouis dans des logettes musculaires qui sont ensuite refermées par un fil de couleur non résorbable afin de pouvoir les repérer en cas de récurrence de l'hyperparathyroïdie. Dans le cas particulier où moins de 4 glandes étaient repérées, le chirurgien procédait à leur exérèse en totalité sans transplantation. Cette technique de parathyroïdectomie incomplète était assimilée dans notre étude à une PTX ST. La troisième technique était la parathyroïdectomie totale sans autotransplantation (PTX TSAT).

Pour chaque lésion parathyroïdienne réséquée, nous avons noté : son siège, ses trois dimensions (longueur, largeur et épaisseur). Le volume glandulaire était calculé selon la formule suivante [3]: $V \text{ (cm}^3\text{)} = A \times B \times C \times \pi/6$ (A, B, C étant les 3 dimensions de la glande exprimées en cm). Le poids glandulaire était calculé selon la formule suivante [3]:

$$P(g) = A \times B \times C \times 0,585 + 0,134.$$

Une séance de dialyse était réalisée la veille de l'intervention et le premier jour post opératoire. Pendant les 3 à 4 premiers jours postopératoires, l'hypocalcémie était gérée par du gluconate de calcium par voie parentérale en réponse à des concentrations de calcium sérique réelles ou à des signes d'hypocalcémie. Le traitement était poursuivi jusqu'à ce que les niveaux sériques de calcium aient été stabilisés. A la sortie de l'hôpital tous les malades

étaient mis sous calcium et cholécalférol par voie orale. Au cours de la période de suivi les suppléments de calcium et de Calcitriol par voie orale étaient ajustés en fonction de la calcémie.

Les patients étaient revus à un mois, à trois mois et à six mois post opératoires. Un bilan biologique comprenant une calcémie totale, une parathormonémie et une albuminémie était demandé à chaque contrôle.

Nous avons utilisé les recommandations de la K/DOQI (2003) pour déterminer l'efficacité de la parathyroïdectomie. La PTX était considérée comme efficace si à 6mois la calcémie corrigée était inférieure ou égale à la limite supérieure du laboratoire et la parathormonémie était inférieure ou égale à 300 pg/ml. La persistance était définie par la présence d'une hyperparathormonémie supérieure à 300 pg/ml dans les 6 mois qui suivent l'intervention initiale. La récurrence était définie par la réapparition de l'hyperparathormonémie supérieure à 300 pg/ml après 6 mois.

L'analyse statistique des données était réalisée par les logiciels Epi info 3.3.2, Excel 2010, SPSS 17. Les variables qualitatives étaient exprimées en fréquences simples et en fréquences relatives (pourcentages). L'analyse statistique était réalisée par le test Chi2 pour la comparaison des pourcentages. Les variables quantitatives étaient présentées sous forme de moyennes \pm écart-type, de médianes et de valeurs minimales et maximales (min-max). Le seuil de significativité était représenté par une valeur de p inférieure à 0,05.

Formule de calcul de la calcémie corrigée :

$$\text{Cac (mmol/L)} = \text{calcémie totale (mmol/L)} + 0,02 \times [40 - \text{albuminémie (g/l)}].$$

Valeurs de référence des paramètres biochimiques : Calcémie : 2,15–2,55 mmol/l, PTH : 15–65 pg/mL, Phosphorémie : 0,85–1,6 mmol/L, Albuminémie : 35–50g/l, Phosphatases alcalines (PAL) : 98–279 UI/l, Vitamine D : > 20 ng/mL.

Résultats

Caractéristiques démographiques et cliniques

Notre série comportait 69 patients (35 femmes, 34 hommes) avec un sex-ratio femmes/hommes de : 1. L'âge moyen était de $37,7 \pm 13$ ans sans différence significative entre les 2 sexes ($p=0,9$). La tranche

d'âge la plus concernée était comprise entre 30 et 50 ans.

Les données concernant la néphropathie responsable de l'insuffisance rénale chez les patients, les particularités de la dialyse ainsi que les symptômes qui ont conduit à la consultation sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients présentant une HPTS.

	Effectif	Pourcent age
Type de néphropathie		
Néphropathie vasculaire	18	26,1
Glomérulopathie	14	20,3
Néphropathie congénitale	5	7,2
Tubulaire interstitielle	2	2,9
Inconnue	16	23,2
Non précisée	14	20,3
Caractéristiques de la dialyse		
Hémodialyse	64	92,7
Diakyse péritonéale	5	7,3
Durée de la dialyse (ans)		
[1-5]	18	26,1
[5-10]	23	33,3
[10]15]	21	39,4
>15	7	10,2
durée moyenne de dialyse	9,5±5,5	(1-23)
Mode de découverte		
Bilan pour syndrome osseux	47	68,1
Bilan pour prurit	17	24,7
Bilan pour signes non spécifiques	4	5,8
fortuit	1	1,4

La durée moyenne d'évolution des symptômes avant la chirurgie était de : $57,4 \pm 13$ mois (extrêmes : 10-96 mois, médiane : 48 mois). Au moment de la chirurgie plus des deux tiers des patients étaient symptomatiques depuis plus de 4 ans. Le Tableau 2 résume les différents signes cliniques retrouvés chez ces malades.

Caractéristiques paracliniques

Les valeurs moyennes des taux sériques de la PTH, de la Cac, du phosphore, des phosphatases alcalines et de la vitamine D étaient de: $1727 \pm 1380,10$ pg/mL, $2,39 \pm 0,28$ mmol/L, $1,86 \pm 0,61$ mmol/L, $1538,75 \pm 1432$ UI/L et $29,13 \pm 14,85$ ng/mL respectivement.

Tableau 2 : Symptômes des patients présentant une HPTS.

Symptômes	Nombre (N)	Pourcentage (%)
Manifestations osseuse		
Douleurs osseuses	54	88,5
Fractures osseuses	13	21,3
Manifestations digestives		
Douleurs abdominales	12	19,7
Nausées	8	13,1
Vomissements	4	6,5
Constipation	6	9,8
UGD	2	3,3
Pancréatite	1	1,6
Manifestations cardiovasculaires		
HTA	31	50,8
Palpitations	7	11,5
Précordialgies	4	6,5
Troubles du rythme	5	8,2
Tachycardie	3	4,9
Manifestations neuromusculaires		
Asthénie	14	22,9
Faiblesse musculaire	10	16,4
Myopathie	7	11,5
Troubles de la marche	11	18
Hypotonie	2	3,3
Manifestations rénales		
Lithiase calcique	5	8,2
<i>Bilatérale</i>	2	3,3
<i>Unilatérale</i>	3	4,9
Néphrocalcinose	1	1,6
Manifestations psychiques		
Troubles de la mémoire	6	9,8
Troubles de la concentration	7	11,5
Mélancolie	5	8,2
Irritabilité	14	22,9
Hallucinations	1	1,6
Manifestations cutanées		
Prurit	39	63,9
Calciphylaxies	3	4,9

Les manifestations radiologiques étaient dominées par les signes de résorption sous-périostée (71%), l'aspect poivre et sel du crâne (68,1%), les tumeurs brunes (30,4%), les calcifications vasculaires (24,6%) et les fractures (18,8%). La DMO réalisée chez 11 patients avait montré en tenant compte du T-score du rachis lombaire une ostéoporose dans 36,4 % des cas et une ostéopénie dans 27,3% des cas.

L'échographie cervicale réalisée chez 43 patients (62,3%) était en faveur d'une atteinte monoglandulaire dans 32,6% des cas et multiglandulaire dans 32,5%des cas. L'atteinte des 4 GP en même temps était objectivée chez 2 malades (4,6%). Dans 21 examens échographiques (48,8%) la glande thyroïde était nodulaire. La sensibilité globale de l'échographie était de 31,4%. La scintigraphie

MIBI réalisée chez 11 patients (15,9%) était positive dans 8 cas (72,7%) avec une atteinte monoglandulaire dans 37,5% des cas. La sensibilité globale de la scintigraphie était de 36,6%.

Caractéristiques chirurgicales

Tous les patients étaient opérés sous anesthésie générale. La PTX ST était réalisée chez 60 patients (87%). Dans le cas où moins de 4 glandes étaient repérées, le chirurgien procédait à leur résection en totalité. Neuf patients (13%) avaient subi une PTX T dont 7 avec autotransplantation (PTX TAT) et 2 sans auto transplantation (PTX TSAT). L'exérèse des deux cornes thymiques était réalisée dans 13% des cas. Chez 21,7% des patients, une thyroïdectomie était associée à la parathyroïdectomie.

Un total de 242 glandes pathologiques étaient réséquées ce qui représente en moyenne 3,5 glandes/patient. Le volume et le poids moyens des glandes réséquées étaient de 1,6 ± 1,8 cm³ (extrêmes : 0,026–6,280 cm³) et de 1,9±2,1g (extrêmes : 0,16–7,15 g) respectivement.

Les complications postopératoires étaient dominées par l'hypocalcémie qui avait justifié le recours à une supplémentation calcique par voie intraveineuse dans 60,9% des cas. Elles sont résumées dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Complications postopératoires de la chirurgie de l'HPTS

Complications	Effectif	Pourcentage
Hypocalcémie sévère	14	20,3
Hypocalcémie modérée	33	47,8
Hungry bone syndrome	6	8,7
Paralysie récurrentielle transitoire unilatérale	1	1,4
Hématome	1	1,4
Infection	2	2,9
Décès	1	1,4

Sur le plan histopathologique, l'atteinte parathyroïdienne était majoritairement représentée par l'hyperplasie (86,8%) qui était diffuse dans 53,3% des cas et nodulaire dans 20,2% des cas. Sur les pièces de thyroïdectomies (n=17), il a été identifié 12 cas d'hyperplasie micro et macro vésiculaire, 1 cas de thyroïdite et 1 cas de cancer.

Caractéristiques évolutives

En postopératoire immédiat, la Cac ainsi que le taux de PTH ont baissé considérablement. A un mois, à 3 mois et à 6 mois postopératoire ces taux étaient

significativement bas par rapport à la valeur préopératoire (Tableau 4).

Tableau 4 : Evolution des paramètres biochimiques en postopératoire

	Cac moyenne (mmol/L)	PTH moyenne (pg/mL)
Préopératoire	2,39±0,28 n= 43	1727±1380,10 n= 69
A 1 mois	2,14±0,33 n= 25	262,25±517,15 n= 22
A 3 mois	2,12±0,32 n= 19	688,20±1142,49 n= 21
A 6 mois	2,24±0,3 n= 23	340,94±611,26 n= 21
P*	0,0014	<0,0001
P†	0,0014	0,0023
P‡	0,047	<0,0001

*Valeurpréopératoire versus valeur à 1 moispostopératoire

† Valeurpréopératoire versus valeur à 3 moispostopératoire

‡ Valeurpréopératoire versus valeur à 6 moispostopératoire

La Cac totale était comprise dans les cibles recommandées par la K/DOQI 2003 dans 42,1%, 54,5% et 60% des cas à 1 mois, 3 mois et 6 mois postopératoires respectivement (figure 1). Concernant la PTH, elle était comprise dans les cibles K/DOQI 2003 dans 4,5% (n=22), 0% (n=21) et 4,8% (n=21) des cas à 1 mois, 3 mois et 6 mois postopératoires respectivement. A six mois postopératoires, 71,3% des patients avaient une PTH au-dessous de la limite inférieure des cibles (150 pg/ml). Dans 23,9% des cas la PTH était supérieure à 300 pg/ml (figure 2).

La durée moyenne du suivi postopératoire dans notre série était de 74,3±33,5 mois (extrêmes : 12-154 mois). Une patiente était décédée au J1 postopératoire et 20 patients (29%) étaient perdus de vue. Selon nos critères énoncés dans le chapitre méthodes, la PTX était efficace chez 44 patients (91,7%, n=48) et non efficace (HPTS persistante) chez 4 patients (8,3%, n=48). Cinq patients (10,4%, n=48) avaient présenté une récidence dont un à 3 ans, 2 patients à 4 ans, un autre à 6 ans et le dernier à 7 ans post-PTX. 3 patients (6,25%, n=48) étaient décédés : 2 patients décédés à 1 an et à 3 ans postopératoires des suites de leur IRC

et un patient décédé 2 ans après chirurgie des suites d'un cancer méningo-encéphalique agressif.

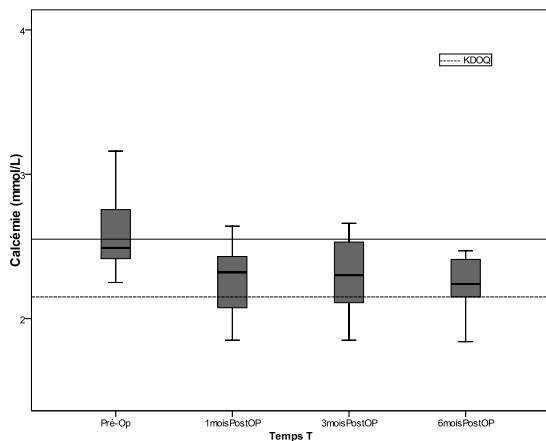


Figure 1. Evolution de la calcémie avant et après chirurgie

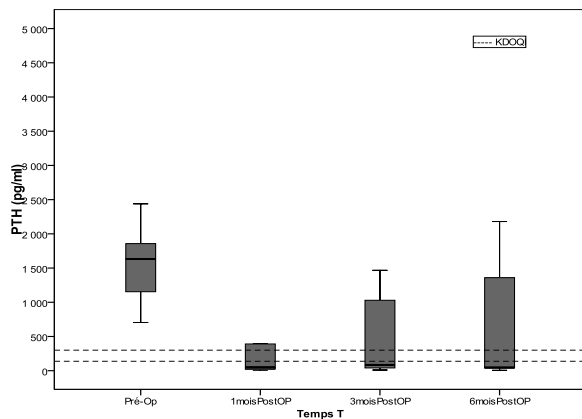


Figure 2 : Evolution de la PTH avant et après chirurgie

DISCUSSION

Dans notre série nous n'avons pas observé de différence de sexe. Ces résultats concordent avec ceux de Radoui et al [4] et Hamouda et al [5]. Le sexe féminin et le jeune âge au moment de l'entrée en dialyse ont été décrits comme facteurs de risque pertinents prédictifs de la sévérité de la maladie [6]. Le risque de PTX était deux fois plus élevé chez les femmes dans l'étude de Malberti et al [6]. L'étude

fait la corrélation avec l'hyperparathyroïdie primaire (HPTP) et suggère que les femmes sont plus sensibles à l'hyperfonctionnement des GP. D'autre part l'altération de la fonction ovarienne fréquemment observée chez les femmes sous dialyse [7] peut être un facteur prédisposant supplémentaire.

La moyenne d'âge de nos patients concorde avec les résultats de la littérature. En effet, la moyenne d'âge des patients opérés pour HPTS varie selon les séries entre 40 et 55 ans [4–6,8]. Les patients dont l'âge est supérieur à 60 ans et souvent avec de lourds antécédents médicaux, ont une espérance de vie courte et par conséquent leur hyperparathyroïdie progresse rarement vers des stades sévères [9].

Le mode de découverte de l'HPTS était représenté principalement par le syndrome osseux et le prurit. Ces deux symptômes qui altèrent la qualité de vie des patients les emmènent à consulter précocement. La durée d'évolution des symptômes avant la chirurgie était longue étant donné que 66,6% des patients étaient opérés au-delà de 4 ans d'évolution. Ceci pose plusieurs interrogations quant au dépistage des troubles minéraux et osseux chez les patients dialysés et leurs modalités de prise en charge.

La fréquence des manifestations ostéoarticulaires dans notre série était remarquable. Les fractures surviennent du fait de la diminution de la masse osseuse et de l'altération qualitative du tissu osseux, mais aussi en raison de l'augmentation du risque de chute liée aux troubles neuromusculaires observés chez ces malades. C'est le profil clinique rapporté par la majorité des équipes médicales ayant eu à prendre en charge des dialysés chroniques présentant une HPTS réfractaire au traitement médical [4,5,10,11]. L'atteinte osseuse est proportionnelle au degré de sévérité de l'HPTS [12]. D'autre part, le déficit en vitamine D aggrave l'ostéite fibreuse fréquemment observée chez ces patients [13,14].

La concentration sérique de la PTH est corrélée à la sévérité de l'HPTS. La valeur moyenne de la PTH dans notre série était 6 fois la limite supérieure des cibles K/DOQI, 2003. Ces valeurs conjuguées à la sévérité des manifestations cliniques traduisent la longue évolution de la maladie. Des valeurs similaires ont été rapportées par Hamouda et al (1553±906 pg/mL), Radoui et al (1731±787 pg/mL), Çaglayan et al (1847±666,6 pg/mL) et Neagoe (2500 pg/ml). De la même façon, la concentration sérique moyenne des PAL, marqueurs du remodelage osseux, était très augmentée témoignant de l'ampleur de l'ostéite fibrokystique chez nos malades. Bien qu'ils ne soient pas très spécifiques, les dosages de PAL

sont facilement accessibles dans tous les laboratoires d'analyses contrairement aux phosphatases alcalines osseuses qui sont plus délicats à doser et plus onéreux.

Les signes radiologiques dans notre étude étaient très sévères. La résorption sous-périostée était observée dans 71% des cas reflétant ainsi l'ampleur de l'ostéite fibreuse. Les fractures qui aggravent fortement la morbidité des patients dialysés étaient constatées chez 18,8% des patients. La prévalence élevée des fractures dans la population dialysée a été identifiée depuis plus d'une décennie. L'analyse du registre américain Medicare montre que le risque de fracture chez les dialysés est multiplié par 4,4 par rapport à la population générale [15,16]. A ces manifestations osseuses s'associent des calcifications viscérales, périarticulaires mais surtout vasculaires. Ces dernières sont très pourvoyeuses de mortalité [17]. Les résultats de la DMO obtenus dans notre série nous ont permis de constater une ostéoporose plus marquée au niveau du rachis lombaire. De nombreuses études ont montré une diminution de la densité osseuse chez les patients dialysés présentant une HPTS [18].

La sensibilité de l'échographie dans notre étude était faible (31,4%) comparée aux études de Nasiri et al [19], de Nishida et al [20] et de Kasai et al [21] qui ont retrouvé respectivement 69,5%, 71,4% et 72,5% ($p < 0,05$). Cependant elle se rapproche de celle enregistrée par Lai et al [22] qui était de 36% et par Amouri et al [23] qui ont noté une sensibilité de l'échographie réalisée chez 20 patients de 24%. De la même façon la sensibilité de la scintigraphie MIBI dans notre étude était faible (36,6%). Sukan et al [24], Papanikolaou et al [25] et Amouri et al ont noté respectivement une sensibilité de 60%, 66,4% et 27%. Dans tous les cas la différence avec nos résultats n'est pas significative.

La place de la PTX dans le traitement de l'HPTS n'est plus à démontrer. Cependant la technique optimale pouvant ramener le patient aux cibles biologiques des K/DOQI 2003 ou des KDIGO 2009 est toujours débattue. La première technique décrite dans la littérature fut la PTX ST par Stanbury et al en 1960 [26]. Elle fut rapidement suivie de la PTX TSAT réalisée par Furgusson et décrite par Ogg en 1967 [27]. En 1975, Wells décrit la PTX TAT dans l'avant-bras [28]. En dehors des débats d'écoles, l'exploration de tous les sites parathyroïdiens demeure le gold standard de la PTX dans le cadre de l'insuffisance rénale.

La PTX ST était la technique la plus utilisée (87%) dans notre série. Nous avons adhéré comme beaucoup d'auteurs à l'idée qu'abandonner une partie d'une glande parathyroïde sur site était le meilleur garant d'une évolution et d'un fonctionnement adéquat de ce moignon étant donné le respect de la vascularisation de celui-ci. A partir de ce moment et par analogie aux premières chirurgies de l'hyperthyroïdie qui consistaient à faire des thyroïdectomies subtotaux avec préservation d'un moignon thyroïdien, nous étions confrontés au souci de la taille et du poids du parenchyme parathyroïdien à préserver. Dans la littérature on recommande de laisser : un tiers, deux tiers, 60 à 80mg, la taille d'une GP normale, bref beaucoup de recommandations qui pour notre part étaient difficiles à concrétiser sur le plan pratique. Ce constat est d'autant plus vrai que dans notre expérience, nous n'avons pas rencontré beaucoup de situations peropératoires dans lesquelles il persistait encore du parenchyme parathyroïdien sain qu'on pouvait laisser sur site. De ce fait très souvent le moignon était taillé dans la glande qui nous paraissait la moins hypertrophiée et la moins remaniée macroscopiquement. En raison de ces difficultés nous nous sommes tournés vers la PTX TAT. Cette technique constitue pour beaucoup d'auteurs la technique de choix [2,29-31]. Elle permet de pallier aux principaux inconvénients de la PTX ST qui sont la difficulté des ré-interventions en cas de récurrence et la grande morbidité peropératoire vis-à-vis du nerf récurrent. En effet l'auto-transplantation étant réalisée dans un muscle permet en cas d'HPTS persistante ou récidivante de reprendre le tissu parathyroïdien greffé sous anesthésie locale sans ré-intervenir sur la loge thyroïdienne. Nous avons ainsi opéré 7 patients (10,1%) par PTX TAT dans l'avant-bras qui ne portait pas de fistule artérioveineuse. Plusieurs sites peuvent accueillir la greffe parathyroïdienne : le muscle sternocléidomastoïdien, le muscle long supinateur de l'avant-bras, la graisse abdominale et le tissu sous-cutané pré-sternal. Le fait de réaliser la transplantation au niveau de l'avant-bras permet en cas de récurrence de vérifier si celle-ci est liée au greffon en réalisant un prélèvement sanguin au niveau des deux avant-bras après avoir exclu la greffe par un garrot (prélèvement en aval de la greffe).

Dans notre série nous avons réalisé chez 2 patientes (2,9%) une PTX T SAT. Ces patientes n'étaient pas candidates à une greffe rénale (pathologie psychiatrique pour l'une, insuffisance cardiaque pour l'autre). Chez ces malades nous avons réalisé

l'exérèse de 4 glandes dans chaque cas. Ces glandes étaient très hypertrophiées, nodulaires et dures.

Une thymectomie antéro supérieure était associée à la PTX dans 13% des cas. Ce geste est considéré par certains auteurs [30], comme systématique dans la chirurgie de l'HPST de l'insuffisant rénal chronique. Ces auteurs s'appuient sur le fait que les ectopies parathyroïdiennes, dont la prévalence peut atteindre 30%, siègent principalement dans le thymus [32]. Pour d'autres la thymectomie n'est nécessaire que si la quatrième glande n'a pas été repérée en peropératoire ou si l'imagerie préopératoire montre une localisation thymique d'une GP [11,33,34].

Le poids moyen des GP réséquées dans notre série était très fort. La taille des GP dans l'HPTS varie en fonction de la sévérité de la maladie. En général, les GP réséquées sont hypertrophiées et ont un poids supérieur à 0,5 g. Roth dans une série de 200 patients opérés pour HPTS retrouve un poids glandulaire allant de 0,12 à 6g [35]. La taille des GP est directement corrélée au taux de la PTH selon l'étude de Fang et al et est considérée comme un bon critère pour poser l'indication de la PTX [2,36].

L'hypocalcémie était la principale complication post opératoire dans notre étude. Elle était modérée à sévère dans 76,8% des cas. La forme la plus grave était représentée par le hungry bone syndrome. Cette complication est rapportée d'une façon variable dans toutes les études publiées. Çağlayan et al et Sakman et al ont montré que 21,95% et 14% des patients respectivement ont développé une hypocalcémie profonde. Pour Hamouda et al plus de 30% des patients ont présenté une hypocalcémie prolongée au-delà de 1 mois [5]. Le rôle de la concentration préopératoire de la PTH dans la survenue de l'hypocalcémie après PTX n'est pas clair. Alors que certaines études ont montré qu'il n'existait pas de relation entre le taux de PTH préopératoire et l'importance de l'hypocalcémie postopératoire [37], d'autres ont prouvé le contraire [38]. La prise de Cinacalcet durant la période préopératoire était également rattachée à l'apparition de l'hypocalcémie postopératoire [37].

L'analyse histopathologique des pièces de thymectomie a montré la présence de fragments de tissu parathyroïdien dans 4/9 cas (44,4%). Ce résultat est un argument fort en faveur de l'association de la thymectomie antérosupérieure transcervicale de façon systématique à la PTX.

Notre étude montre que la calcémie moyenne à 1 mois, à 3 mois et à 6 mois post opératoire était

maintenue dans les normes du laboratoire. Le taux sérique de la PTH a baissé d'une façon significative par rapport à la valeur préopératoire. Il apparaît donc que la PTX est un moyen efficace pour réduire la parathormonémie. Cependant l'objectif de la PTX dans l'HPTS n'est pas uniquement d'abaisser les chiffres de parathormone mais de les ramener vers les valeurs cibles des recommandations de la K/DOQI 2003 ou des KDIGO 2009.

Dans notre étude nous nous sommes basés sur les cibles de la K/DOQI pour parler d'efficacité du traitement chirurgical, de persistance ou de récurrence. Dans la littérature, les seuils de PTH utilisés par les auteurs pour désigner le succès ou l'échec de la PTX sont très variables. Ces seuils oscillent entre les valeurs normales[39] et 200 pg / ml[40]. Notre étude est parmi les rares qui se sont imposées les valeurs cibles comme références, celles des K/DOQI notamment [41,42]. Nos résultats montrent que la proportion de patients atteignant les valeurs cibles de PTH en post opératoire, était très faible n'excédant pas les 5%. D'une façon similaire Kovacevic et al [42] ont retrouvé que seul 1 patient sur 43 avait une PTH dans les valeurs cibles au 8^{ème} mois postopératoire alors que Mazzaferro et al [41] ont rapporté un taux de 9,1% dans les cibles à 1 an postopératoire.

Six mois après la chirurgie, 71,3% de nos patients avaient un taux de PTH inférieure à 150 pg/ml. Le véritable problème soulevé par cette catégorie de patients est le risque d'ostéopathie adynamique qui peut survenir en cas d'hypoparathyroïdie. Plusieurs études ont montré l'absence de corrélation entre les valeurs de PTH basses et le faible turnover osseux. Des cas d'ostéopathie adynamique étaient observés avec des valeurs de PTH supérieures à 300 pg/ml[43]. Notre étude montre des résultats meilleurs pour la calcémie, comparés à ceux de la PTH. En effet les valeurs cibles de la calcémie étaient plus facilement atteintes après PTX. Enfin, il faut rappeler que nos résultats ne sont pas représentatifs de toute la cohorte étudiée étant donné le nombre important des perdus de vue (informations manquantes).

Dans notre série nous avons noté une amélioration des symptômes dès la deuxième semaine postopératoire. Tous les patients opérés avec succès rapportaient une diminution considérable des douleurs osseuses et du prurit cutané voire leur disparition.

Le taux de succès de la PTX dans notre étude était de 91,7%. Dans la littérature il existe une grande hétérogénéité des résultats rapportés par les

différentes études. Les critères d'efficacité du traitement chirurgical n'étant pas les mêmes pour tous les auteurs. D'une façon générale, le taux de succès de la PTX dans le traitement de l'HPTS est élevé [44]. Dans notre série le pourcentage d'HPTS persistante était de 8,3%. Une glande surnuméraire en était la cause chez deux patients. Pattou et al [32] chiffrent à 30% le pourcentage de glandes surnuméraires dans leur série. Ces glandes étaient situées essentiellement dans le thymus. Concernant les deux autres patients, la PTX était incomplète en raison du non repérage peropératoire des GP (exérèse de 2 glandes dans un cas et de 3 glandes dans l'autre).

Ceci pose le problème de l'expérience du chirurgien qui doit connaître tous les sites de dispersion possibles des GP. Il doit être patient et très observateur tout au long de sa dissection avant de déclarer la recherche infructueuse. La première intervention est toujours l'occasion en or d'être efficace. Les récurrences dans notre série représentaient 10,4%. Elles faisaient toutes suite à une PTX ST qui était complète dans un cas (exérèse de 3 glandes et d'une partie de la 4^{ème} glande) et incomplète dans 4 cas (exérèse de 3 glandes dans 3 cas et 2 glandes dans 1 cas). Blomme et al retrouvent un taux de récurrence de 11% sans différence entre les patients qui ont subi l'exérèse de 3 glandes et de 4 glandes [34].

L'étiologie des récurrences dans la PTX ST est généralement attribuée à l'hyperfonctionnement du moignon laissé sur site ou du tissu greffé dans le muscle (avant-bras souvent). Ce parenchyme quel que soit son siège est soumis en permanence aux mêmes stimuli pathologiques antérieures à la chirurgie tant que persiste l'insuffisance rénale chronique et la dialyse.

De ce fait l'incidence des récurrences augmente dans le temps chez les patients qui ne sont pas candidats à la transplantation.

Chez les transplantés rénaux il n'a pas été décrit de récurrence après PTX [45]. Le taux des ré interventions dans la littérature en cas de récurrence est de 5 à 10%.

Conclusion

Cette étude est une analyse de notre expérience dans le traitement de l'HPTS du dialysé chronique. Ses résultats suggèrent que la parathyroïdectomie, entre les mains d'experts, est un moyen efficace pour réduire la sécrétion de PTH avec une faible morbi-mortalité dans le cadre d'HPTS réfractaire au traitement médical. La PTX soulage les symptômes cliniques dont souffrent les patients et améliore la

qualité de vie. Dans notre pays où les possibilités de greffe rénale sont limitées, il convient de détecter précocement les troubles du métabolisme minéral et osseux chez les dialysés chroniques et poser l'indication chirurgicale avant le stade de complications.

Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Remerciements

Nous remercions tous les chirurgiens du service d'oto-rhino-laryngologie (CHU d'Annaba) pour leur soutien et pour toutes les chirurgies réalisées ainsi que nos collègues du service de néphrologie (CHU d'Annaba) pour leur collaboration. Nous exprimons également notre sincère gratitude au professeur Benabed Fella de l'Université Badji Mokhtar-Annaba, faculté des Lettres, Sciences humaines et Sciences Sociales, département de Langue Anglaise pour ses encouragements et son soutien logistique.

Références

1. Cormier, C. (2013). Hyperparathyroïdies primitive et secondaire. *EMC Endocrinol. Nutr.*,10:1–11
2. Tominaga, Y. (2006). Surgical treatment of secondary hyperparathyroidism due to chronic kidney disease. *Ups. J. Med. Sci.*,111:277–92.
3. Hedbäck, G., Odén, A., Tisell, L.E. (1995). Parathyroid adenoma weight and the risk of death after treatment for primary hyperparathyroidism. *Surgery*,117:134–9.
4. Radoui, A., Hanin, H., Slimani Houti, M., El Mesnaoui, A., Rhou, H., Ezaitouni, F. (2010). Traitement chirurgical de l'hyperparathyroïdie secondaire chez l'hémodialysé chronique. *J. Chir. Viscérale*,147:133–8
5. Hamouda, M., Ben Dhia, N., Aloui, S., Gorsane, I., Skhiri, H., Frih, A. (2011). *Néphrologie Thérapeutique*,7:105–10
6. Malberti, F., Marcelli, D., Conte, F., Limido, A., Spotti, D., Locatelli, F. (2001). Parathyroidectomy in Patients on Renal Replacement Therapy: An Epidemiologic Study. *J. Am. Soc. Nephrol.*,12:1242–8

7. Lim, V.S., Henriquez, C., Sievertsen, G., Frohman, L.A. (1980). Ovarian function in chronic renal failure: evidence suggesting hypothalamic anovulation. *Ann. Intern. Med.*,93:21–7
8. Cheng, S.P., Yang, T.L., Lee, J.J., Chen, H.H., Wu, C.J., Liu, T.P. (2011). Gender Differences Among Patients with Secondary Hyperparathyroidism Undergoing Parathyroidectomy. *J. Surg. Res.*,168:82–7
9. Malberti, F., Conte, F., Limido, A., Marcelli, D., Spotti, D., Lonati, F. (1997). Ten years experience of renal replacement treatment in the elderly. *Geriatr. Nephrol. Urol.*,7:1–10
10. Koonsman, M., Hughes, K., Dickerman, R., Brinker, K., Dunn, E. (1994). Parathyroidectomy in chronic renal failure. *Am. J. Surg.*,168:631–5
11. Neagoe, R.M., Sala, D.T., Pașcanu, I., Voidazan, S., Moldovanu, R. (2014). Parathyroidectomy in the treatment of secondary hyperparathyroidism. Clinical and laboratory outcomes/ Paratiroïdectomia în tratamentul hiperparatiroïdismului secundar. Aspecte clinice și de laborator. *Romanian. Rev. Lab. Med.*,22:355–67
12. Ghazali, A., Charoud, A., Oprisiu, R., Mazouz, H., Esper, N.E., Presne, C. (2003). Ostéodystrophie rénale: aspects cliniques, physio- pathologiques et thérapeutiques. *EMC Néphrologie*,18-061-D-10:23
13. Thibedi, B., Raubenheimer, E.J., Noffke, C.E.E. (2014). Chronic kidney disease and the skeleton: Pathogenesis, complications and principles of management. *SA. Orthop. J.*,13:29–33
14. Hörl, W.H. (2004). The clinical consequences of secondary hyperparathyroidism: focus on clinical outcomes. *Nephrol Dial Transplant.*,19(5):V2-V8.
15. Cohen-Solal, M., de Vernejoul, M.C. (2013). Prise en charge des fractures des hémodialysés. *Rev. Rhum.*,80:74–7
16. Alem, A.M., Sherrard, D.J., Gillen, D.L., Weiss, N.S., Beresford, S.A., Heckbert, S.R. (2000). Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney. Int.*,58:396–9
17. Shroff, R.C., McNair, R., Figg, N., Skepper, J.N., Schurgers, L., Gupta, A. (2008). Dialysis accelerates medial vascular calcification in part by triggering smooth muscle cell apoptosis. *Circulation*,118:1748–57
18. Ambrus, C., Marton, A., Nemeth, Z.K., Mucsi, I. (2010). Bone mineral density in patients on maintenance dialysis. *Int. Urol. Nephrol.*,42:723–39
19. Nasiri, S., Hashemi, A.P., Mohajer, T., Khorgami, Z., Mohammadi, A., Hedayat, A. (2014). Comparison of Methoxyisobutylisonitrile Scintigraphy and Ultrasonography in Preoperative Localization of Secondary Hyperparathyroidism. *Acad. J. Surg.*,1:2–6
20. Nishida, H., Ishibashi, M., Hiromatsu, Y., Kaida, H., Baba, K., Miyake, I. (2005). Comparison of histological findings and parathyroid scintigraphy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroid glands. *Endocr. J.*, 52:223–8
21. Kasai, E.T.P., da Silva, J.W.E., Mandarim de Lacerda, C.A., Boasquevisque, E. (2008). Parathyroid glands: combination of sestamibi-(99m)Tc scintigraphy and ultrasonography for demonstration of hyperplastic parathyroid glands. *Rev. Esp. Med. Nucl.*,27:8–12
22. Lai, E.C.H., Ching, A.S.C., Leong, H.T. (2007). Secondary and tertiary hyperparathyroidism: role of preoperative localization. *ANZ. J. Surg.*77:880–2
23. Amouri, W., Kallel, F., Hamza, F., Jardak, I., Charfeddine, S., Ghorbel, A. (2013). Performances de la scintigraphie parathyroïdienne au 99mTc-Sestamibi dans l'hyperparathyroïdie secondaire (à propos de 20 cas). *Médecine Nucl.*,37:420–8
24. Sukan, A., Reyhan, M., Aydin, M., Yapar, A.F., Sert, Y., Canpolat, T. (2008). Preoperative evaluation of hyperparathyroidism: the role of dual-phase parathyroid scintigraphy and ultrasound imaging. *Ann. Nucl. Med.*,22:123–31
25. Papanikolaou, V., Vrochides, D., Imvrios, G., Papagiannis, A., Gakis, D., Ouzounidis, N. (2008). Tc-99m sestamibi accuracy in detecting parathyroid tissue is increased when combined with preoperative laboratory values: a retrospective study in 453 Greek patients with chronic renal failure who underwent parathyroidectomy. *Transplant. Proc.*,40:3163–5

26. Stanbury, S.W., Lumb, G.A., Nicholson, W.F. (1960). Elective subtotal parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism. *The Lancet*,275:793–8
27. Ogg, C.S. (1967). Total parathyroidectomy in treatment of secondary (renal) hyperparathyroidism. *Br. Med. J.*,4:331–4
28. SAW, J., JAS, J., Iii, R.M.B. (1977). Parathyroid transplantation. *World. J. Surg.*,1:747–54
29. Rothmund, M., Wagner, P.K., Scharck, C. (1991). Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism: a randomized trial. *World. J. Surg.*,15:745–50
30. Sakman, G., Parsak, C.K., Balal, M., Seydaoglu, G., Eray, I.C., Saritaş, G. (2014). , Outcomes of Total Parathyroidectomy with Autotransplantation versus Subtotal Parathyroidectomy with Routine Addition of Thymectomy to both Groups: Single Center Experience of Secondary Hyperparathyroidism. *Balk. Med. J.*,31:77–82
31. Richards, M.L., Wormuth, J., Bingener, J., Sirinek, K (2006). Parathyroidectomy in secondary hyperparathyroidism: Is there an optimal operative management? *Surgery*,139:174–80
32. Pattou, F.N., Pellissier, L.C., Noël, C., Wambergue, F., Huglo, D.G., Proye, C.A. (2000). Supernumerary parathyroid glands: frequency and surgical significance in treatment of renal hyperparathyroidism. *World J. Surg.*,24:1330–4
33. Kievit, A.J., Tinnemans, J.G.M., Idu, M.M., Groothoff, J.W., Surachno, S., Aronson, D.C. (2010). Outcome of total parathyroidectomy and autotransplantation as treatment of secondary and tertiary hyperparathyroidism in children and adults. *World J. Surg.*,34:993–1000
34. Blomme, R.M., Blomme, A.M., Rinkes, I.H.M.B., Meerwaldt, R., van der Wal, M.B.A., Valk, G.D. (2010). Surgical strategy in patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism. A bi-institutional series. *Acta. Chir. Belg.*,110:35–9
- K/DOQITM and KDIGO recommended values for bone and mineral metabolism in dialysis patients with uncontrollable secondary hyperparathyroidism.
35. Roth, S.I., Marshall, R.B. (1969). Pathology and ultrastructure of the human parathyroid glands in chronic renal failure. *Arch. Intern. Med.*,124:397–407
36. Fang, L., Tang, B., Hou, D., Meng, M., Xiong, M., Yang, J. (2015). Relationship between parathyroid mass and parathyroid hormone level in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *BMC Nephrol.*,16:82–82
37. Meyers, M.O., Russell, C.P., Ollila, D.W., Yeh, J.J., Kim, H.J., Calvo, B.F. (2009). Postoperative hypocalcemia after parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism in the era of cinacalcet. *Am. Surg.*,75:843–7
38. Viaene, L., Evenepoel, P., Bammens, B., Claes, K., Kuypers, D., Vanrenterghem, Y. (2008). Calcium requirements after parathyroidectomy in patients with refractory secondary hyperparathyroidism. *Nephron. Clin. Pract.*,110:c80-85
39. Stracke, S., Jehle, P.M., Sturm, D., Schoenberg, M.H., Widmaier, U., Beger, H.G. (1999). Clinical course after total parathyroidectomy without autotransplantation in patients with end-stage renal failure. *Am. J. Kidney. Dis.*,33:304–11
40. Gagné, E.R., Ureña, P., Leite-Silva, S., Zingraff, J., Chevalier, A., Sarfati, E. (1992). Short- and long-term efficacy of total parathyroidectomy with immediate autografting compared with subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.*,3:1008–17
41. Mazzaferro, S., Pasquali, M., Farcomeni, A., Vestri, A.R., Filippini, A., Romani, A.M. (2008). Parathyroidectomy as a therapeutic tool for targeting the recommended NKF-K/DOQI ranges for serum calcium, phosphate and parathyroid hormone in dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*,23:2319–23
42. Kovacevic, B., Ignjatovic, M., Zivaljevic, V., Cuk, V., Scepanovic, M., Petrovic, Z. (2012). Parathyroidectomy for the attainment of NKF-
Langenbecks Arch. Surg. Dtsch. Ges. Für. Chir.,397:413–20

43. Barreto, F.C., Barreto, D.V., Moysés, R.M.A., Neves, K.R., Canziani, M.E.F., Draibe, S.A. (2008). K/DOQI-recommended intact PTH levels do not prevent low-turnover bone disease in hemodialysis patients. *Kidney Int.*, 73:771–7

44. Pitt, S.C., Sippel, R.S., Chen, H. (2009).

Secondary and tertiary hyperparathyroidism, state of the art surgical management. *Surg. Clin. North. Am.*, 89:1227–39

45. Schlosser, K., Veit, J.A., Witte, S., Fernández, E.D., Victor, N., Knaebel, H.P. (2007). Comparison of total parathyroidectomy without autotransplantation and without thymectomy versus total parathyroidectomy with autotransplantation and with thymectomy for secondary hyperparathyroidism: TOPAR PILOT-Trial. *Trials*, 8:22

Article Original

Biopsie hépatique transjugulaire : Quelles performances diagnostiques des aiguilles à aspiration et Quick-core dans les hépatites chroniques ?

Transjugular liver biopsy: What diagnostic performance of aspiration and Quick-core needles in chronic hepatitis?

Kaci Malika¹, Bassaid Toufik², Baghdadi Malika¹, Bouakline Houssef³

1 Service d'hépatogastroentérologie, HMRU Oran

2 Service d'imagerie médicale, HMRUO

3 Service d'anatomie pathologique, HMRUO

RESUME

Introduction : La principale cause d'échec diagnostique d'une biopsie hépatique transjugulaire est la fragmentation ou l'exiguïté du prélèvement. Le but de ce travail est d'évaluer le taux de succès diagnostique de la biopsie hépatique par voie transjugulaire au cours des hépatopathies chroniques et d'analyser les facteurs influençant la qualité du prélèvement réalisé avec deux types d'aiguille. **Matériels et méthodes :** Il s'agit d'une étude descriptive incluant 40 patients atteints d'une hépatopathie chronique, ayant une contre-indication à la biopsie hépatique transcutanée. La biopsie a été réalisée au niveau du foie droit via la veine sus-hépatique droite avec deux types d'aiguille 18 gauge soit une aiguille à aspiration soit une aiguille semi-automatique (set Quick-core). **Résultats :** La biopsie hépatique par voie transjugulaire a été réalisée avec succès chez 37 patients (92.3%). Le nombre de passages nécessaires avec le système semi-automatique était de 2 passages (1-3). La biopsie mesurait en moyenne 13.5 mm (2-20), le nombre d'espaces porte était en moyenne de 6,5 espaces portes. Avec le système aspiratif, 3 passages en moyenne étaient nécessaires, le prélèvement mesurait en moyenne 8.4 mm, contenant 2.4 espaces portes. Le taux de fragmentation était de 60% avec l'aspiration et de 30% avec les aiguilles semi-automatiques. Le taux de succès diagnostique était de 40% avec le système aspiratif et de 77,7% avec le système semi-automatique. **Conclusion :** La biopsie hépatique par voie transjugulaire est une technique efficace. Notre étude montre que les aiguilles semi-automatiques nécessitent moins de passages pour obtenir un prélèvement et offrent un meilleur rendement diagnostique que le système aspiratif.

Mots Clés: Biopsie hépatique par voie transjugulaire, Hépatite chronique, aiguille à aspiration, aiguille semi-automatique

ABSTRACT

Introduction: The main cause of diagnostic failure of a transjugular liver biopsy is fragmentation or reduced size of the sample. The aim of this work was to assess the diagnostic success rate of the transjugular liver biopsy during chronic liver disease and to analyze the factors influencing the quality of the sample obtained with two types of needle. **Patients and methods:** A descriptive study was carried out on 40 patients with chronic liver disease, displaying a contraindication to transcutaneous liver biopsy. The biopsy was performed on the right liver via the right hepatic vein with two types of 18-gauge needles: a suction needle or a semi-automatic needle (Quick-core set).

Results: Transjugular liver biopsy was successfully performed in 37 patients (92.3%). The number of required passages with the semi-automatic system was two passages (1-3). The biopsy measured on average 13.5 mm (2-20) and the number of door spaces was on average 6.5 door spaces. With the vacuum system, three passages on average were necessary. The sample measured on average 8.4 mm, containing 2.4 door spaces. The fragmentation rate was 60% with aspiration and 30% with semi-automatic needles. The diagnostic success rate was 40% with the vacuum system and 77.7% with the semi-automatic system. **Conclusion:** Transjugular liver biopsy is an effective technique and our study shows that semi-automatic needles require fewer passages to obtain a sample and offer better diagnostic performance than the suction system.

KEYWORDS: Transjugular liver biopsy, chronic hepatitis, aspiration needle, semi-automatic needle.

* Auteur Corredpondant. Tel.: 0558663228.
Adresse E-mail: mkacikaci@yahoo.fr

Date de soumission : 07/05/2020
Date de révision : 17/05/2020
Date d'acceptation : 30/05/2020

Introduction

L'examen histologique du foie représente un élément essentiel dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de la plupart des affections chroniques du foie.

La biopsie hépatique est habituellement réalisée par voie percutanée standard. Cependant, chez les patients présentant des anomalies de la coagulation ou une ascite sévère, cette voie comporte un risque élevé d'hémopéritoine, une complication engageant le pronostic vital [1]. Pour éviter ces risques, la biopsie hépatique par voie transjugulaire (BHTJ) est une modalité substitutive satisfaisante, elle permet un prélèvement du foie sans traverser la capsule de Glisson ni la cavité péritonéale en passant par une veine sus-hépatique [1].

La technique a été décrite par Charle Dotter en 1964 [2], et appliquée chez l'homme en 1967 par Hanafé et Weinner [3]. La première série de BHTJ a été rapporté en 1973 par Rosh et son équipe [4], suivie par la publication de nombreux travaux dans le monde en utilisant différents types d'aiguilles afin d'améliorer la qualité de la biopsie [5, 6, 7,8]. En effet, la principale cause d'échec diagnostique d'une BHTJ est la fragmentation ou l'exiguïté du prélèvement [9].

Le but de ce travail est d'évaluer le taux de succès diagnostique de la BHTJ au cours des hépatopathies chroniques et d'analyser les facteurs influençant la qualité du prélèvement.

Matériels et Méthodes

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective incluant 40 patients atteints d'une hépatopathie chronique, nécessitant une BHTJ. Il s'agit de 22 hommes et 18 femmes âgés en moyenne de 38 ans (17-70). Tous les

patients avaient une contre-indication à la biopsie hépatique transcutanée.

La procédure a été réalisée en utilisant deux dispositifs de biopsie : une aiguille semi-automatisée Quick core de 18 gauge, de 60 cm de long, avec une canule coupante et une encoche de prélèvement de 20 mn (Figure 1a) ou une aiguille manuelle de 18 gauge fonctionnant par un système aspiratif (Figure 2b).

Après une anesthésie locale par la Xylocaïne à 1%, la veine jugulaire interne a été ponctionnée sous contrôle échographique selon la technique de Seldinger à l'aide d'un cathéter muni d'une aiguille de 20 gauge, la position de l'aiguille a été suivie jusqu'à sa pénétration dans la lumière veineuse (Figure 2) avec mise en place d'un introducteur 9F.

La veine sus-hépatique droite a été choisie comme accès hépatique dans tous les cas. Son cathétérisme a été réalisé, en introduisant un guide hydrophile 0.035I dans un cathéter multiusage 5F et en faisant progresser l'ensemble jusqu'à la veine sus-hépatique droite sous surveillance électrocardiographique et sous contrôle fluoroscopique intermittent (figure 3a). Une opacification vasculaire a été réalisée systématiquement afin de vérifier la bonne position du cathéter en position sus-hépatique (figure 3b).

Le prélèvement a été effectué au niveau du foie droit, en introduisant de manière coaxiale le dispositif de biopsie jusqu'au tiers moyen de la veine sus-hépatique droite avec rotation à droite de 90°. La biopsie a été réalisée avec l'aiguille Quick-Core 18 G après introduction de l'aiguille de 2 cm dans le foie puis déclenchement du système semi-automatisé (figure 3c) et avec le système aspiratif de 18G, en poussant l'aiguille et en aspirant en même temps le fragment dans la seringue.

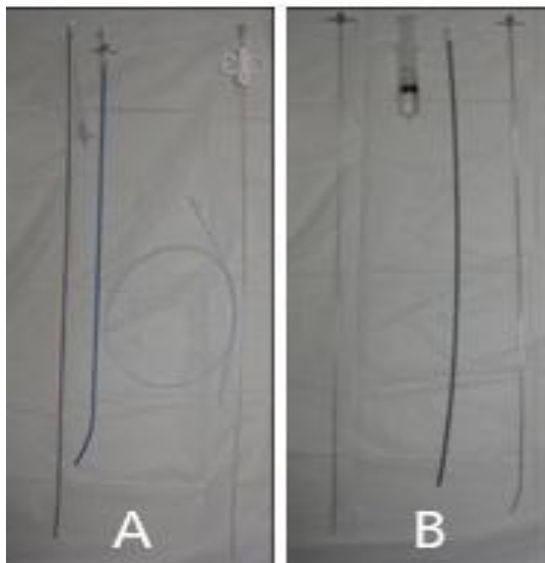


Figure 1. Aiguille pour biopsie transjugulaire
A: Aiguille semi-automatique (Set Quick-core)
B: Aiguille à aspiration

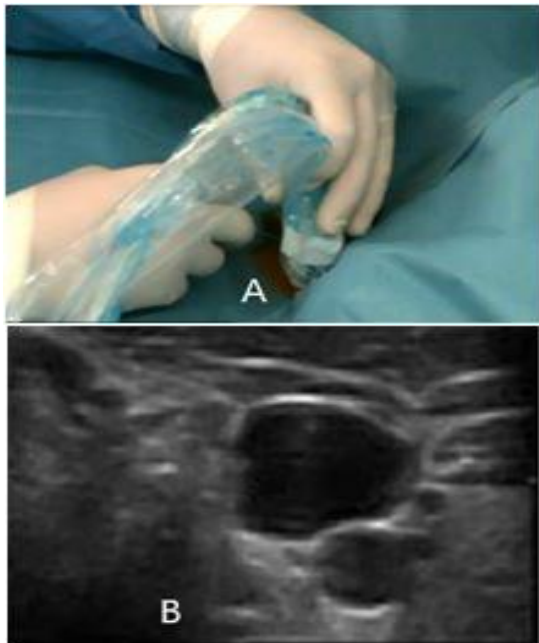


Figure 2. Accès jugulaire
(A). Ponction de la VJI droite sous guidage échographique
(B). Repérage de la VJI droite (de gros calibre, non pulsatile)

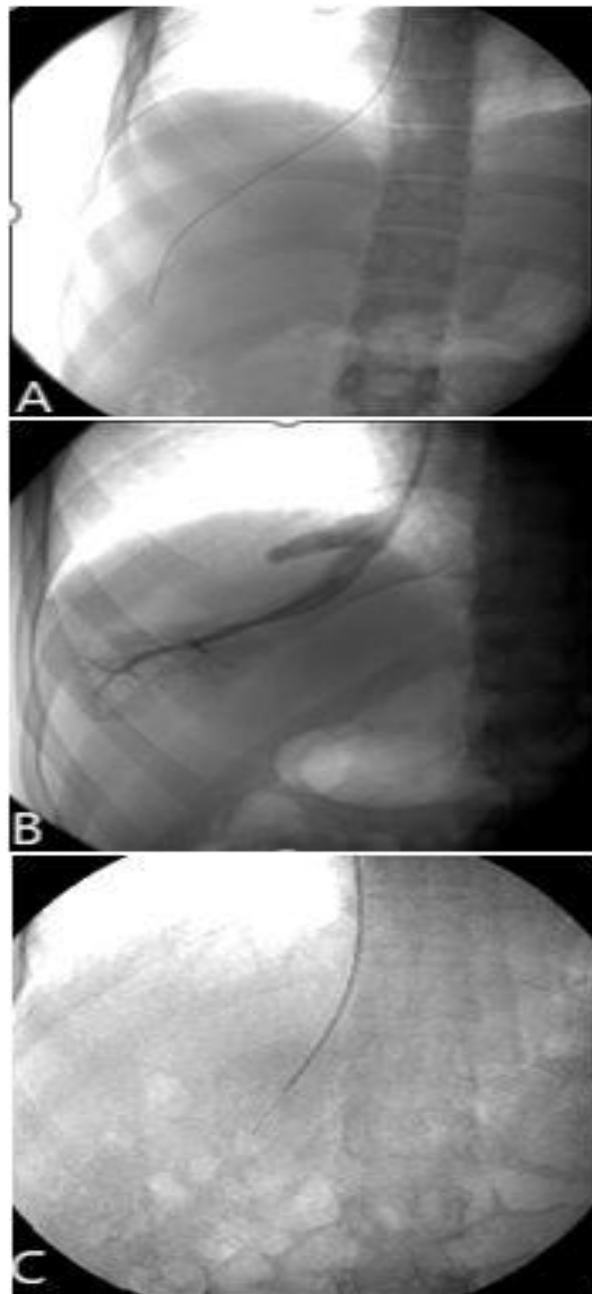


Figure 3: Biopsie avec une aiguille semi-automatique
(A). Cathétérisme de la veine sus-hépatique droite
(B). Veinographie sus-hépatique droite
(C). Aiguille à biopsie dans le parenchyme hépatique

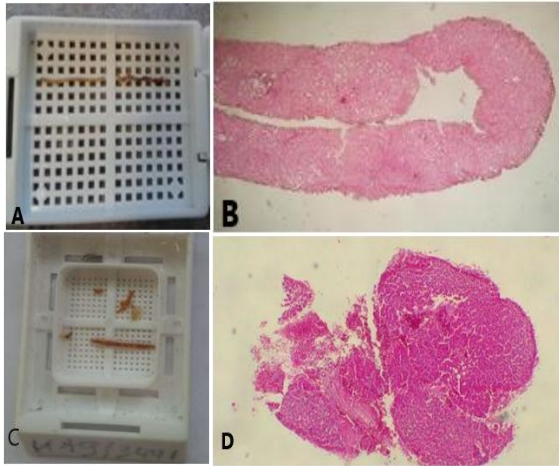


Figure 4. Fragment hépatique obtenu avec une BHTJ
(A) Biopsie avec aiguille Tru-cut non-fragmentée dans la cassette,
(B): Prélèvement de 2 cm non-fragmentée).
(C) Biopsie avec une aiguille à aspiration fragmentée.
(D) Prélèvement fragmentée (coloration hématoxyline erythrosine)

Les biopsies ont été systématiquement mises dans des cassettes de protection (Figure 4). La longueur et le taux de fragmentation du prélèvement ont été estimés avant sa fixation. Le nombre d'espaces portes a été déterminé par l'examen anatomopathologique. Nous avons analysé l'influence du type d'aiguilles utilisées sur le nombre de passages nécessaires, la qualité des prélèvements et le taux de succès diagnostique.

Résultats

L'étude a concerné 40 patients, candidats à une BHTJ. La voie percutanée était contre-indiquée chez tous les patients car il existait des troubles de la coagulation (TP<50% et/ou taux de plaquettes <60000/mm) dans 20 cas (50%), une ascite de grande abondance dans 3 cas (7.5%). Les autres indications de la voie transjugulaire étaient, une hémodialyse dans 13 cas (32.5%), une suspicion d'amylose hépatique dans deux cas (5%) et d'un foie cardiaque dans deux cas (5%).

La BHTJ a été réalisée avec succès chez 37 patients (92.3%), 10(90.9%) avec une aiguille à aspiration et 27 (93.1%) avec une aiguille Quick-core. Les échecs dans le groupe « Set Quick-core » étaient en rapport avec le défaut de cathétérisme de la veine jugulaire interne dans 1 cas et de l'impossibilité du passage de la canule rigide à travers un angle cavo-sus-hépatique

défavorable dans un cas. Dans le groupe « aiguille à aspiration », l'échec était dû au défaut de cathétérisme de la veine sus-hépatique droite dans un cas.

Le nombre de passages nécessaires pour obtenir un prélèvement macroscopiquement adéquat était de 2 passages (1-3) avec le système semi-automatique. La biopsie mesurait en moyenne 13.5 mm (2-20) (figure 4B). L'analyse anatomopathologique a déterminé le nombre d'espaces portes sur 22 prélèvements (84,6 %), il variait de 3 à 9 espaces portes avec une moyenne de 6,5 espaces portes.

En revanche avec le système aspiratif, 3 passages en moyenne étaient nécessaires pour obtenir un fragment hépatique, celui-ci mesurait en moyenne 8.4 mm (figure 4D), le nombre d'espace porte a été déterminé dans 5 cas (50%), en moyenne 2.4 espaces portes. Dans 5 cas (50%), ce critère n'a pas été précisé en raison d'une fragmentation excessive.

Le taux de fragmentation avec les aiguilles à aspiration était de 60% (figure 4C), et de 30% avec les aiguilles semi-automatiques (figure 4A).

Les prélèvements étaient adéquats pour l'exploitation anatomopathologique dans 27 cas (93%) et inadéquats dans 10 cas (27%), (tableau 1).

Tableau 1 : Exploitation des prélèvements

Résultats	Effectif (N)	Pourcentage (%)
Fragments inadéquats	10	27
Fragments adéquats	27	72,9
Diagnostic histologique	25	67,5

Un succès diagnostique a été obtenu dans 4 cas avec le système aspiratif et 21 cas avec le système semi-automatique avec des taux de succès diagnostique respectivement de 40% et 77,7 %, en deux passages dans 64 % des cas avec les aiguilles Quick-core. L'étude histopathologie a permis d'orienter le diagnostic étiologique dans 25 cas (67.5%), (tableau 2).

Deux complications mineures ont été répertoriées dans notre série, à type de tachycardie supra ventriculaire spontanément résolutive dans un cas, intervenue lors du passage du fil guide métallique dans l'oreillette droite, et d'un saignement au point de ponction cervical chez un patient ayant une

coagulopathie sévère. Aucune complication majeure n'est survenue dans notre série.

Tableau 2 : Diagnostic histologique obtenu chez 25 patients

Diagnostic histologique	N
Hépatite auto-immune	5
Cholangite biliaire primitive	2
Hépatite chronique avec fibrose extensive	5
Stéatohépatite	2
Amylose	1
Foie cardiaque	2
Métastase d'un carcinome	1
Maladie de Gauche	1
Foie normal	1
Surcharge en fer	1
Hépatite virale score A/F	4

Discussion

La BHTJ représente une procédure essentielle pour le diagnostic histologique des hépatopathies chroniques chez les patients à haut risque hémorragique [1].

La réalisation de prélèvement à travers le système veineux diminue le risque hémorragique en absence de franchissement de la capsule de Glisson [1, 6, 7, 9, 10,11]. Cette voie trouve ses meilleures indications en cas de coagulopathie ou d'ascite abondante [10,11], comme retrouvé dans notre série ou elles représentaient 63,8% des indications de cette technique.

L'échec technique peut survenir lors de la ponction de la veine jugulaire interne [10, 11,12], cette difficulté pouvant être palliée par l'utilisation du guidage échographique qui a l'avantage de vérifier la perméabilité de la veine et de choisir le point de ponction le plus adapté. Le contrôle échographique a considérablement amélioré la sécurité et l'efficacité de cette étape [12,13]. Dans notre série, un seul échec est survenu chez un patient dialysé, ayant eu un cathéter de dialyse central avec des remaniements fibreux péri jugulaires.

La deuxième difficulté est le cathétérisme ou le passage du dispositif de biopsie à travers un angle cavo sus-hépatique aigu défavorable, celui-ci étant observé notamment en cas de cirrhose atrophique et d'ascite abondante refoulant le diaphragme vers le haut [10,14,15,16] et expliquant les deux échecs techniques rapportés dans la série. Le taux de succès

diagnostique dépend du produit de la biopsie. Plusieurs facteurs influençant la qualité du prélèvement ont été étudiés tels que le type de l'aiguille utilisée, le nombre de passage par procédure et la mise ou non du prélèvement dans des cassettes de protection [17,18].

La principale cause d'échec diagnostique d'une BHTJ reste la fragmentation ou l'exiguïté du fragment plus particulièrement chez les patients ayant une fibrose hépatique [10,12, 13,19].

Celle-ci est essentiellement l'apanage des aiguilles à aspiration comme l'ont montré plusieurs études. En effet les aiguilles manuelles à aspiration sont d'utilisation plus difficile et fragmentent le prélèvement à son arrivée dans la seringue. Ces aiguilles sont actuellement réservées à la création de shunt porto-cave intra-hépatiques [10, 12, 20, 21, 22,23]. En revanche, les aiguilles Quick-core permettent grâce à l'encoche de prélèvement située sur le bout distal de l'aiguille, de couper et de protéger le fragment hépatique [10].

Le recours à plusieurs passages n'augmente pas le risque de complications en absence d'effraction de la capsule et permet d'augmenter la quantité du matériel prélevé [10,12].

Plusieurs études comparant ces deux systèmes ont conclu à une supériorité des aiguilles semi-automatiques à excision, celles-ci nécessitant moins de passages avec une fragmentation moins importante et des carottes biopsiques plus abondantes [10, 12, 14, 18, 19, 24,25]. Pour la plupart des équipes, la qualité des prélèvements obtenus avec le système semi-automatique est équivalente aux prélèvements percutanés lorsque 3 passages sont réalisés [18,19].

Dans notre étude, la biopsie avec les aiguilles Quick-core était plus efficace que les aiguilles à aspiration avec respectivement 2 passages versus 3 passages, 30% de fragmentation versus 60%, 77% de rendement diagnostique versus 30%.

Les cassettes sont des dispositifs utilisés par certains auteurs dans le but de protéger le prélèvement lors de la manipulation technique. L'étude randomisée de Shusang Vibhakorn [26] a comparé l'influence du nombre de passage et l'utilisation des cassettes de protection sur la qualité du fragment de biopsie et a conclu que celles-ci ne réduisaient pas la fragmentation et n'augmentaient pas le nombre d'espaces portes.

Conclusion

La BHTJ est une technique simple et bien tolérée. Notre étude montre que l'utilisation du système de prélèvement semi-automatique nécessite moins de passages pour obtenir un prélèvement adéquat et obtenir ainsi un meilleur rendement diagnostique que le système aspiratif.

Conflits d'intérêt

Aucun conflit d'intérêt.

Références

1. Nousbaum, J.B., Cadranal, J.F., Bonemaison, G., Bourlière, M., Chiche, L., Chor, H. (2002). Recommandations pour la pratique clinique pour la réalisation de la ponction biopsie hépatique. *Gastroenterol. Clin. Biol.*,26: 848-878
2. Dotter, C.T. (1964). Catheter biopsy. Experimental technic for transvenous liver biopsy. *Radiology*,82:312-314
3. Hanafee, W., Weiner, M. (1967). Transjugular percutaneous cholangiography. *Radiology*,88(1):35-39
4. Rosch, J., Antonovic, R., Dotter, C.T. (1975). Transjugular approach to the liver, biliary system, and portal circulation. *Ther. Nucl. Med.*,125:602-8
5. Rathod, K., Deshmukh, H., Nihal, L., Basappa, S., Rathi, P., Bhatia, S. (2008). Transjugular liver biopsy using Tru-cut biopsy needle: KEM experience. *J. Assoc. Physicians. India.*,56: 425-428
6. Miraglia, R., Maruzzelli, L., Minervini, M.I., Volpes, R., Vizzini, G., Gruttadauria, S., Caruso, S., Luca, A., Gridelli, B. (2011). Transjugular liver biopsy in the transplant patients using an 18gauge automated core biopsy needle. *European journal of Radiology*,80:269272
7. Ishikawa, T., Kamimura, H., Tsuchiya, A., Togashi, T., Watanabe, K., Seki, K., Ohta, H., Yoshida, T., Ishihara, N., Kamimura, T. (2006). Comparison of a new aspiration needle device and the Quick-Core biopsy needle for transjugular liver biopsy. *World J. Gastroenterol.*,12(39): 6339-6342
8. Smith, T.P., Presson, T.L., Heneghan, M.A., Ryan, J.M. (2003). Transjugular biopsy of the liver in pediatric and adult patients using an 18-gauge automated core biopsy needle: a retrospective review of 410 consecutive procedures. *Am. J. Roentgenol.*,180 (1): 167-172
9. Cholongitas, E., Burroughs, A.K. (2012). Liver: Transjugular liver biopsy yields high-quality samples. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*,9(9):491-2
10. Dohan, A., Guerrache, Y., Boudiaf, M., Gavini, J.P., Kaci, R., Soyer, P. (2014). Biopsie hépatique par voie transjugulaire: Indications, technique et résultats. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle*,95 :13-18
11. Behrens, G., Feral, H. (2012). Transjugular liver biopsy. *Semin. Interv. Radiol.*,29:111-117
12. Kalambokis, G., Manousou, P., Vibhakorn, S., Marelli, L., Cholongitas, E., Senzolo, M., Patch, D., Burroughs, A.K. (2007). Transjugular liver biopsy-indications, adequacy, quality of specimens, and complications-a systematic review. *J. Hepatol.*,47 (2): 284-294
13. Soyer, P., Fargeaudou, Y., Boudiaf, M., Rymer, R. (2008). Transjugular liver biopsy using ultrasonographic guidance for jugular vein puncture and an automated device for hepatic tissue sampling: a retrospective analysis of 200 consecutive cases. *Abdom. Imaging.*,33(6):627-632
14. Mammen, T., Keshava, S.N., Eapen, C.E., Raghuram, L., Moses, V., Gopi, K., Babu, N.S., Ramachandran, J., Kurien, G. (2008). Transjugular Liver Biopsy: A retrospective Analysis of 601 cases. *J. Vasc. Interv. Radiol.*,19: 351-358
15. Keshava, S.N., Mammen, T., Surendrababu, N., Moses, V. (2008). Transjugular liver biopsy: What to do and what not to do. *Indian. J. Radiol. Imaging.*,18(3): 245-8
16. Chevallier, P., Dausse, F., Berthier, F., Saint Paul,

- M.C., Denys, A., Schnyder, P., Bruneton, J.N. (2007). Transjugular liver biopsy: prospective evaluation of the angle formed between the hepatic veins and the vena cava main axis and modification of a semi-automated biopsy device in cases of an unfavorable angle. *Eur. Radiol.*,17(1):169-173
17. Lee, D., Chitturi, S., Kench, J., George, J., Fuller, S., Bradstock, K., Lin, R., Wong, K.P., Young, N. (2003). Transjugular liver biopsy effecting changes in clinical management. *Australas Radiol.*,47 (2): 117
18. Cholongitas, E., Quaglia, A., Samonakis, D., Senzolo, M., Triantos, C., Patch, D., Leandro, G.,
19. Dhillon, A.P., Burroughs, A.K. (2006). Transjugular liver biopsy: how good is it for accurate
20. histological interpretation? *Gut.*,55(12): 1789-1794
21. Cholongitas, E., Quaglia, A., Samonakis, D., Mela, M., Patch, D., Dhillon, A.P., Fanshawe, T.R., Burroughs, A.K. (2007). Transjugular liver biopsy with diffuse liver disease: comparison of three cores with one or two cores for accurate histological interpretation. *Liver Int.*, 27(5): 646-53
22. Cholongitas, E., Burroughs, A.K. (2010). Is it difficult to obtain an optimal liver biopsy specimen? *Hepatology*,51(1): 355-356
23. Procopet, B., Miquel, R., Hernandez-Gea, V.,
- García-Pagán, J.C. (2014). Transjugular Liver Biopsy. *Clinics in Liver Disease*,18(4):767-778
24. Banares, R., Alonso, S., Catalina, M.V., Casado, M., Rincon, D., Salcedo, M., Alvarez, E., Guerrero, C., Echenagusia, A., Camunez, F., Simo, G. (2001). Randomized controlled trial of aspiration needle versus automated biopsy device for transjugular liver biopsy. *J. Vasc. Interv. Radiol.*,12: 583–587
25. Maciel, A.C., Marchiori, E., de Barros, S.G., Cerski, C.T., Tarasconi, D.P., Ilha, D. (2003). Transjugular liver biopsy: histological diagnosis success comparing the trucut to the modified aspiration Ross needle. *Arq. Gastroenterol.*,40(2):80-84
26. Bruzzi, J.F., O'Connell, M.J., Thakore, H., O'Keane, C., Crowe, J., Murray, J.G. (2002). Transjugular liver biopsy: assessment of safety and efficacy of the Quick-Core biopsy needle. *Abdom. Imaging*,27(6): 711-715
27. Choo, S.W., Do, Y.S., Park, K.B., Kim, S.H. Han, Y.H., Choo, Y.W. (2000). Transjugular liver biopsy: modified Ross transeptal needle versus Quick-core biopsy needle. *Abdomen Imaging*,25: 483-5
28. Vibhakorn, S. (2009). A comparison of four-versus three- pass transjugular liver biopsy using trucut needle and a randomized study using cassette to prevent biopsy fragmentation. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*,32:508–513



Article Original

Troubles du sommeil et consultations suicidaires

Sleep disorders and suicidal behavior

Messaoudi Abdelkrim¹, Hammache Nadia¹, Saidene Kamel²

¹ Faculté de Médecine Université Mouloud MAMMERI. Tizi-Ouzou.

² Faculté de Médecine d'Alger, Université Alger 1.

RÉSUMÉ

Introduction: Les conduites suicidaires sont des phénomènes universels qui ont existé depuis l'antiquité, ayant posé à l'homme des problèmes d'ordre éthique, religieux et notamment juridiques. Leur fréquence ne cesse d'augmenter dans le monde. Il est largement admis que les mécanismes étiopathogéniques des comportements suicidaires sont multiples : bio-psycho-sociaux. Certains auteurs ont soulevé la possibilité de lien entre le comportement suicidaire et les troubles du sommeil. L'objectif de ce travail est de déterminer les liens entre les conduites suicidaires et les troubles du sommeil, qui seront utiles pour une démarche préventive efficace.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude prospective, descriptive, clinique et étiopathogénique qui a concerné tous les sujets ayant consulté pour tentative de suicide et résidant dans la wilaya de Tizi-Ouzou. Notre étude a été réalisée dans le cadre d'un travail de recherche sur les conduites suicidaires s'étalant sur une période de deux ans.

Résultat: Nous avons enregistré 503 cas de tentatives de suicide, soit une incidence annuelle moyenne brute de 21.77 pour 100000 habitants. L'incidence chez les femmes était de 32.58 pour 100000 habitants, alors que chez les hommes, 10.98 pour 100000 habitants. Les deux tranches d'âge les plus touchées étaient [15 -19 ans] et [20 – 24 ans]. Les troubles du sommeil étaient retrouvés dans 51.9% parmi les cas de TS avec une prédominance des insomnies déclarées dans 94,3 % ; ils sont considérés comme un facteur de risque de passage à l'acte suicidaire. Les TS surviennent plus fréquemment le soir et la nuit chez les deux sexes dans 70%. Les sujets présentant des antécédents psychiatriques (52.3%) ont 8.16 fois plus de risque de faire une récurrence de TS.

Conclusion: La fréquence d'association des troubles du sommeil aux TS, en particulier les anomalies des rythmes circadiens et la privation de sommeil suggèrent leur rôle comme facteur de risque du suicide. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour examiner les mécanismes étiopathogéniques et psycho-sociaux reliant la suicidalité aux troubles du sommeil.

Mots clés: Suicide, Incidence, Sommeil, Clinique, Etiopathogénie.

ABSTRACT

Introduction: Suicide behaviors constitute universal phenomena that have existed since antiquity and led some ethical, religious and particularly legal issues. The frequency of these psychiatric disorders is increasing worldwide. It is widely recognized that the etiopathogenic mechanisms of suicide behavior are multiple: bio-psycho-social. Some authors have raised the possibility of a relationship between suicide behavior and sleep disorders. The aim of the current study was to determine the relationship between suicide behavior and sleep disorders that could be included as a preventive approach. **Patients and methods:** This is a prospective, descriptive, clinical and etiopathogenic study that concerns all patients who attended medical visit for suicide attempt living in Tizi-Ouzou city. The study was carried out as part of a research project on suicide behavior during two years. **Result:** 503 cases of suicide attempts (SA) were recorded, with an average annual incidence of 21.77 per 100,000 individuals. The incidence among women was 32.58 per 100,000 population, while men displayed 10.98 per 100,000 population. The



Two most affected age groups were [15-19 years] and [20-24 years] respectively. Sleep disturbances were observed in 51.9% among SA cases with a prevalence of insomnia reported in 94.3%. These patients are considered to be at risk for committing suicide. SA occur more frequently in the evening and at night in both sexes in 70%. Subjects with a psychiatric history (52.3%) present 8.16 times more risk of recurring SA. **Conclusion:** The frequency of association of sleep disorders with SA, in particular abnormal circadian rhythms and sleep deprivation, suggest their role as a risk factor for committing suicide. Further research is required to examine the etiopathogenic and psychosocial mechanisms connecting suicidality to sleep disorders.

Keywords: suicide, incidence, sleep, Clinic, etiopathogenesis.

Auteur correspondant: Messaoudi Abdelkrim:
akmessaoudi@yahoo.fr

Date de soumission: 02/05/2020
Date de révision: 10/05/2020
Date d'acceptation: 12/06/2020

Introduction

La fréquence du suicide et des tentatives de suicide (TS) ne cesse d'augmenter dans le monde [1,2]. L'organisation mondiale de santé estime que 800,000 personnes meurent chaque année des suites du suicide, soit une personne toutes les 40 secondes. Plusieurs facteurs de risque, d'importance variable, ont été identifiés, ce qui permet aux médecins de déceler, d'évaluer et de traiter les patients au potentiel suicidaire élevé ; ce qui à terme devrait permettre de diminuer de manière significative le nombre des conduites suicidaires [3,4].

Il est largement admis que les mécanismes étiopathogéniques des comportements suicidaires sont multiples : bio-psycho-sociaux. Les données de la psychopathologie développementale montrent que le développement normal ou pathologique de chaque individu se joue à l'intersection entre deux réalités. D'une part, les caractéristiques neurobiologiques, génétiques, cognitives et d'autres part, l'environnement du sujet au sens large, à s'avoir ses relations familiales et sociales, aussi l'aspect culturel [5,6].

Certains auteurs ont soulevé la possibilité de lien entre le comportement suicidaire et les troubles du sommeil [7,8], notamment les insomnies [9, 10,11]. Mais ces résultats ne sont pas confirmés par toutes les études. Les effets négatifs du manque de sommeil sur le jugement, la concentration, l'impulsivité, les émotions et les troubles mentaux pourraient influencer l'association entre les troubles du sommeil et les comportements suicidaires.

Une meilleure connaissance des facteurs prédictifs du suicide permettrait d'intervenir en amont et de prendre en charge les sujets à risque. Dans le cadre d'un travail de recherche qui avait pour objectif principal d'estimer l'incidence annuelle

moyenne brute des TS dans la wilaya de Tizi-Ouzou, une étude des facteurs étiopathogéniques des TS (épidémiologiques, cliniques, neurobiologiques et psychopathologiques) a été également réalisée dont les troubles du sommeil associés qui sont évalués dans cet article.

Quels liens peut-on faire entre les deux problématiques? Comment les difficultés de sommeil contribuent-elles à la problématique du suicide? Ce travail a été par conséquent initié pour contribuer à répondre à ces questions.

Matériels et Méthodes

Il s'agit d'une étude descriptive, observationnelle et prospective, clinique et épidémiologique, s'étalant sur une période de deux années.

Population d'étude

Ont été incluses toutes les personnes ayant consulté pour TS pendant la période d'étude et résidant dans la wilaya de Tizi-Ouzou.

Lieu de l'étude

Le recrutement et la collecte sont faites au niveau du Centre Hospitalo-universitaire de Tizi-Ouzou (les urgences médico-chirurgicales, les urgences de psychiatrie, les urgences de pédiatrie) et de l'Établissement Hospitalier Spécialisé en psychiatrie Fernane Hanafi Oued Aïssi). Ces structures hospitalières siègent dans la wilaya de Tizi-Ouzou dont la population totale est estimée à 1165170 habitants selon le dernier recensement national de la population de 2008.

Déroulement de l'étude

Le recueil des informations a été effectué sur la base d'un questionnaire pré établi, par un entretien direct avec les patients consultants au niveau des structures concernées et un suivi en consultation de psychiatrie.

Aspect éthique

La méthodologie du travail est expliquée aux patients et à leurs familles dès le début de l'enquête.

La confidentialité des informations recueillies et l'anonymat ont été pris en compte.

Le consentement des patients et de leurs tuteurs a été pris en considération.

Les moyens humains et matériels

- Des médecins, des psychologues et des étudiants en médecine ont participé à cette étude.

- Fiches d'enquête : le questionnaire

-Echelles d'évaluations du risque suicidaire de BECK (idéation suicidaire et intentionnalité suicidaire).

-Echelle d'évaluation d'insight (échelle de Bichewood et al. 1994, insight scale for psychosis et l'échelle de David AS. Insight and psychosis 1990)

-Echelle d'évaluation de l'adaptation socio-professionnelle (Echelle d'évaluation globale du fonctionnement (EGF) : Axe V du DSM IV-TR).

Les troubles du sommeil pris en compte sont ceux ayant fait objet de plainte ou déclaration par les patients. Leur définition est donnée par la 10^{ème} révision de la classification internationale des maladies (CIM 10) [12]:

Insomnie non organique: Affection dans laquelle la durée et la qualité du sommeil ne sont pas satisfaisantes; qui persiste pendant une période prolongée; il peut s'agir d'une difficulté d'endormissement, d'une difficulté à rester endormi ou d'un réveil matinal précoce. L'insomnie est un symptôme commun à de nombreux troubles mentaux ou physiques; elle ne doit être classée ici, parallèlement au diagnostic principal, que lorsqu'elle domine le tableau Clinique.

Hypersomnie non organique : L'hypersomnie est un état défini soit par une somnolence diurne excessive et des attaques de sommeil (non expliquées par une durée inadéquate de sommeil), soit par des périodes de transition prolongées, lors du réveil, entre le sommeil et l'état d'éveil complet. En l'absence d'un facteur organique expliquant la survenue d'une

hypersomnie, cet état est habituellement attribuable à un trouble mental.

L'analyse des données a été faite par le logiciel Epi-info 6-04 et Excel 2007. Dans chaque estimation, l'intervalle de confiance (IC) est de 95% et le seuil de significativité statistique a été fixé à $p < 0,05$.

Résultats

Taux d'incidence des TS

Durant la période d'étude, nous avons enregistré **503** cas de TS soit une incidence annuelle moyenne brute de **21.77** pour 100000 habitants, passant de 18,22/100000 ha la première année d'étude à 25,8/100000 ha au cours de la deuxième année ($p < 10^{-9}$).

La TS est plus fréquente chez la femme que chez l'homme avec un sexe ratio de 0,34 avec une incidence annuelle moyenne spécifique par sexe des TS chez les femmes significativement supérieure à l'incidence annuelle moyenne des TS chez les hommes (32.58 pour 100000 femmes versus 10.98 pour 100000 hommes) ($P < 10^{-9}$).

Les deux tranches d'âge les plus touchées sont [15 - 19] et [20 - 24] ($p < 10^{-8}$) (**Figure 1**).

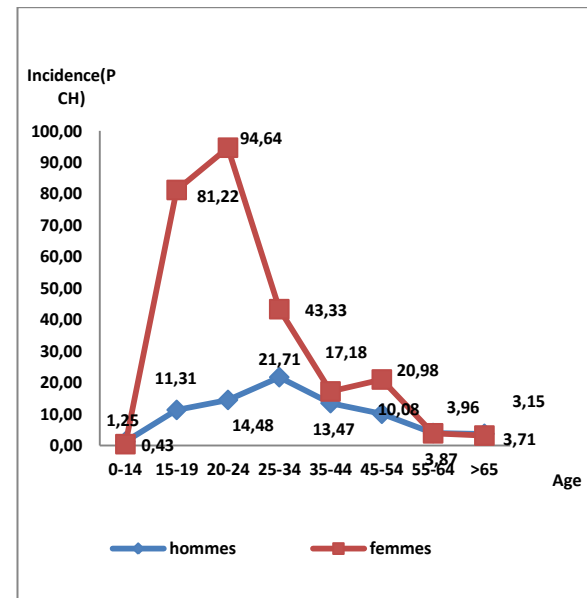


Figure 1: Taux d'incidence des TS selon le sexe et l'âge

Répartition des TS selon la présence des troubles de sommeil

Parmi les cas de TS, **51.9%** avaient déclaré avoir un trouble de sommeil dans les jours précédents la TS (**Tableau 01**).

Tableau 01 : Répartition des TS selon la présence ou l'absence de troubles de sommeil

Sommeil	Effectifs	Pourcentage(%)
Présent	261	51.9
Absent	239	47.5
NP	03	0.6
Total	503	100

NP : Non précisé

La majorité des patients ayant consulté pour une TS avec troubles du sommeil avaient une insomnie (94.3%) (**Tableau 02**).

Tableau 02 : Répartition des TS selon le type de trouble de sommeil dans la wilaya de Tizi-Ouzou

Troubles du sommeil	Effectifs	(%)
Insomnies	246	94.3
Hypersomnie	13	5.0
Parasomnies	00	00
NP	02	0.8
Total	261	100

NP : Non précisé

Répartition des cas de TS selon l'heure de passage à l'acte

Les TS surviennent plus fréquemment le soir et la nuit chez les deux sexes (**Figure 2**).

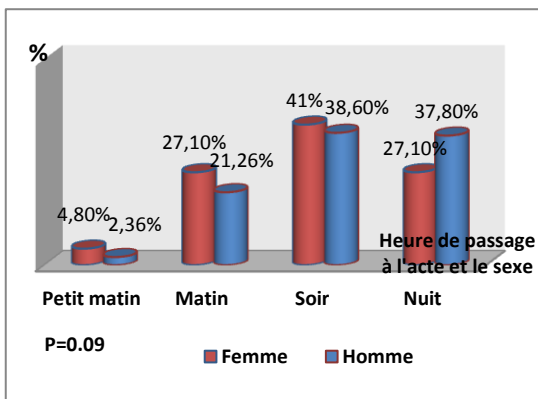


Figure 2: Répartition des cas de TS selon l'heure de passage à l'acte et le sexe

Répartition des cas de TS selon la présence d'antécédents personnels psychiatriques

Les antécédents psychiatriques sont présents dans 52.3% de cas de TS (**Figure 3**).

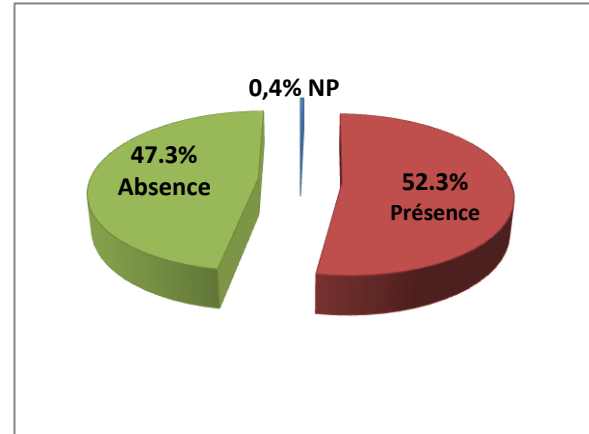


Figure 3 : Répartition des des cas de TS selon la présence d'ATCDS personnels psychiatriques

Il existe une relation entre les antécédents personnels psychiatriques et les récurrences de TS, en effet les sujets qui ont des antécédents psychiatriques personnels ont 8.16 fois plus de risque de faire une récurrence de TS que les sujets sans antécédents psychiatriques personnels (**Tableau 03**).

Répartition des cas de TS selon le diagnostic psychiatrique

Il existe une relation entre le diagnostic psychiatrique et le sexe, en effet l'état dépressif majeur (EDM), les troubles de personnalité et les troubles anxieux sont plus fréquents chez la femme, alors que les conduites addictives et les schizophrénies sont plus fréquentes chez l'homme (**Figure 4**).

Répartition des cas de TS selon la présence de troubles de sommeil et les récurrences des TS

Il existe une relation significative entre l'existence des troubles de sommeil et les récurrences des TS, en effet les sujets ayant des troubles de sommeil ont 2.11 fois plus de risque de faire des récurrences des TS que les sujets indemnes des troubles de sommeil (**Tableau 04**).

Tableau 3 : Répartition des cas de TS selon la relation entre les antécédents personnels psychiatriques et les récidives de TS

Antécédents psychiatriques	Effectif	Récidives des TS	P-value	OR[IC à 95%]
Présents	263	147 (55,89%)	$<10^{-6}$	8,16
Absents	238	32 (13,44%)		[5,12-13,06]

Tableau 4 : Répartition des cas de TS selon la présence de troubles du sommeil et les récidives de TS

Récidive des TS	Effectif	Récidives des TS	P-value	OR[IC à 95%]
Présente	179	114 (63,68%)	0,000083	2,11
Absente	324	147 (45,37%)		[1,43-3,13]

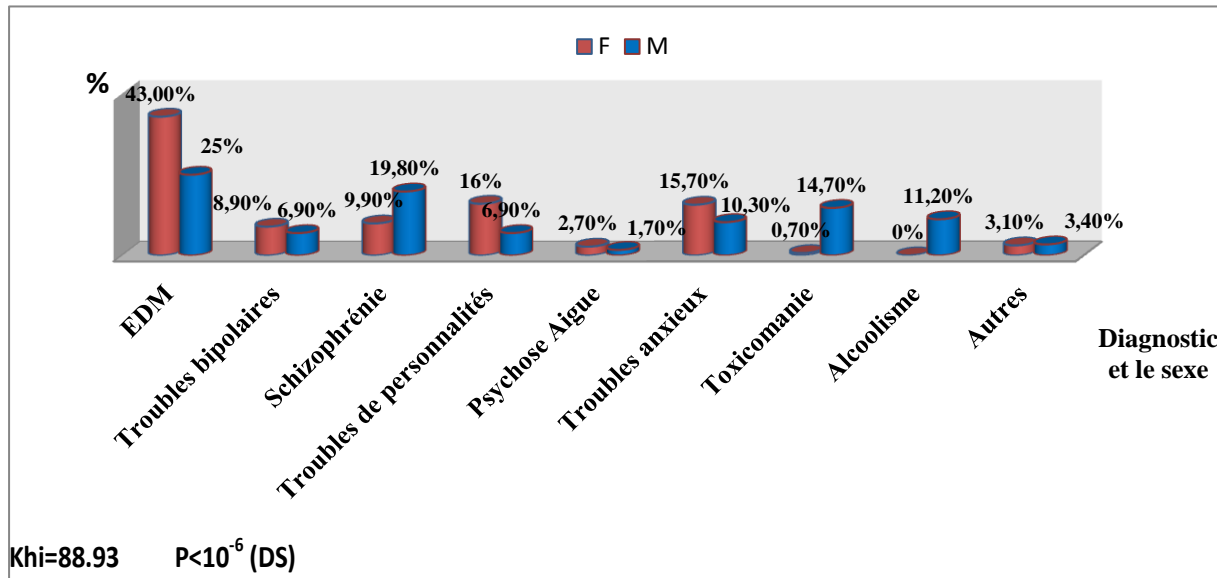


Figure 4: Répartition des cas de TS selon le DC et le sexe

Concernant le mode de passage à l'acte, les plus prédominants sont : la préméditation dans 37.8% des cas, l'impulsivité dans 34.6% des cas et l'angoisse dans 20.7% des cas ; la préméditation est plus fréquente dans les troubles de l'humeur (66.5%).

Discussion

L'incidence moyenne brute des TS dans notre étude est de 21,77 pour 100000 habitant, passant de 18,22/100000 ha la première année d'étude à 25,8/100000 ha au cours de la deuxième année, en

relation avec la mise en place du dispositif épidémiologique.

La TS est plus fréquente chez la femme que chez l'homme avec un sexe ratio de 0,34. Cet excès de risque chez les femmes est retrouvé également en

Europe (79 - 544 pour 100000 femmes et 51- 380 pour 100000 hommes) [13] avec des incidences annuelles par sexe franchement supérieures à celles retrouvées dans notre étude ($p<10^{-6}$). D'autres

chiffres en Europe retrouvent un taux de 65% des TS chez les femmes [14,15].

Cette prédominance féminine des TS se reflète également chez nos voisins du Maghreb, illustrée par une étude faite au Maroc à l'hôpital Ibn al Hassan de Fès (64% de TS chez les femmes contre 36% chez les hommes) [16] ; ainsi qu'en Côte d'Ivoire où 75% des cas de TS enregistrés sont des femmes [17].

Aux Etats Unis, aucune estimation n'était disponible jusqu'à l'année 2015, car selon l'AFSP (*American Foundation for Suicide Prevention*), l'estimation des TS est très difficile à évaluer en dehors du milieu hospitalier [18].

La tranche d'âge la plus touchée est celle entre 15-19 et 20-24 ans. Nos résultats sont en corrélation avec les données de l'OMS qui retrouvent que le suicide est la troisième cause de décès chez les 15-19 ans [19].

Les troubles du sommeil, retrouvés dans plus de la moitié des cas, soit 51.9% parmi les cas des TS dénotent de leur fréquente association aux TS et constitueraient par conséquent un facteur de risque de passage à l'acte suicidaire.

Les troubles du sommeil sont associés à 2,8 fois plus de risque de pensées suicidaires et de TS ou de suicide accompli [5]. L'insomnie est de loin le trouble du sommeil le plus retrouvé dans notre étude. Cette association entre insomnie et comportement suicidaire a été souvent évoquée dans la littérature [20]. Effectivement, les pensées et comportements suicidaires sont significativement plus fréquents chez les courts dormeurs, les sujets en dette de sommeil ou se plaignant d'insomnie [21].

Nous avons retrouvé un large éventail de troubles psychopathologiques chez les TS. L'état dépressif, les troubles de personnalité et les troubles anxieux sont plus fréquents chez la femme, alors que les conduites addictives et les schizophrénies sont plus fréquentes chez l'homme. Cependant il est très difficile de prouver leur causalité. Des recherches antérieures suggèrent que les troubles du sommeil sont des facteurs prédictifs de conduites suicidaires ; cependant, on ignore si cette association est indépendante de la psychopathologie, malgré que les TS soient associées à un large éventail de troubles psychopathologiques [22,23].

Cette incertitude est objectivée également dans les travaux de Liu et Goodwin, où ils démontrent une association forte entre les troubles du sommeil et le risque suicidaire dans la dépression, mais aussi en

dehors de toute pathologie psychiatrique avérée [10-11]. Néanmoins, bien que toutes les personnes souffrant de dépression ne posent pas nécessairement de geste suicidaire, une forte proportion d'entre elles est plus à risque que dans la population générale et les deux problématiques sont étroitement liées. Selon une méta-analyse américaine, le risque suicidaire peut même se multiplier par vingt par rapport à la population générale [24]. Aussi, il existe une relation bidirectionnelle entre la dépression et les perturbations du sommeil où il a été démontré que la privation de sommeil augmente le risque de présenter des troubles de l'humeur [17-25].

Concernant le déroulement de l'acte, selon nos résultats cités plus haut, nous avons retrouvé que la préméditation est plus fréquente dans les troubles de l'humeur (66,5%). Au Maroc, selon une enquête réalisée en milieu hospitalier de 2006 à 2008, l'anxiété et l'impulsivité étaient prédominantes [16].

L'adolescence demeure une tranche d'âge plus susceptible de manifester de l'impulsivité et de la témérité [26], d'ailleurs, chez les adolescents décédés par suicide, on retrouverait davantage de comportements agressifs et un degré plus élevé d'irritabilité que parmi les autres tranches d'âge [27]. Les troubles du sommeil chez les jeunes seraient associés à des difficultés de régulation émotionnelle, c'est-à-dire plus d'irritabilité et d'impulsivité [28,29]. Il est reconnu également que l'impulsivité fasse partie des facteurs de risque du passage à l'acte [30]. Cependant, son influence dans les comportements suicidaires diminuerait avec l'âge [31-32].

Aussi, dans l'autre sens, il a été observé que le manque de sommeil aurait des effets néfastes sur les capacités de régulation émotionnelle [33] et influencerait le développement de traits impulsifs et la manifestation d'irritabilité. Il existe une relation circulaire entre l'impulsivité, les comportements problématiques et les difficultés de sommeil [9, 29,32].

Malgré une riche littérature sur le suicide, celle-ci s'est intéressée à quelques symptômes de troubles du sommeil, mais très peu sur la prévalence et la prise en charge des risques suicidaires en rapport avec les

troubles du sommeil avec notamment un manque d'essais contrôlés randomisés examinant la modification du risque de suicide via des interventions de sommeil fondées sur les preuves

pour les personnes souffrant de troubles du sommeil [34].

Cependant, il est très difficile d'établir une relation de causalité directe entre les troubles du sommeil et les TS, car il faudrait disposer pour cela de mesures objectives du trouble du sommeil et ses conséquences dans les TS ; par conséquent, des recherches basées sur des preuves devraient être menées pour les objectiver [35].

Conclusion

Le suicide est un phénomène complexe qui a longtemps suscité l'intérêt des chercheurs.

La fréquence d'association des troubles du sommeil aux TS, en particulier les anomalies des rythmes circadiens et la privation de sommeil suggèrent leur rôle comme facteur de risque du suicide.

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour examiner les mécanismes étiopathogéniques et psycho-sociaux reliant la suicidalité aux troubles du sommeil. Cependant, Il est indispensable d'inclure l'étude des troubles du sommeil dans l'évaluation du risque du suicide sur la base d'une médecine basée sur des preuves.

Conflits d'intérêts

«Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts».

Références

1. WHO Suicide data. World Health Organization. https://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/suicideprevent/en/, consulté le 12 juin 2020
2. Courtet, P. Suicide et environnement social. DUNOD, Paris, France, 2013 ;1,27
3. Rihmer, Z., Gonda, X., Döme, P., Serafini, G., Pompili, M. (2018). Suicid risk in mood disorders - can we better prevent suicide than predict it?. *Psychiatr. Hung.*,33(4):309-315
4. Paris J. (2019). Suicidality in Borderline Personality Disorder. *Medicina*,55(6):223
5. Durkheim, E. Le Suicide. Paris,France, Alcain, 1897
6. Dlonne, F. Le Psymal et les Conduites Suicidaires: La Théorie, la Pratique et la Recherche. Thèse Présentée à L'université du Québec à Trois-Rivières. Juillet 2008 Pages:5-6, 23-24. Disponible en ligne : <http://depot-e.uqtr.ca/id/eprint/1648/1/030080888.pdf> (consulté le 14 mai 2020)
7. Krakow, B., Ribeiro, J.D., Ulibarri, V.A., Krakow, J., Joiner, T.E. (2011). Sleep disturbances and suicidal ideation in sleep medical center patients. *J. Affect. Disord.*,131:422-7
8. Bernert, R.A., Joiner, T.E., Cukrowicz, K.C., Schmidt, N.B., Krakow, B. (2005). Suicidality and sleep disturbances. *Sleep*,28:1135-41
9. Stanley, I.H., Hom, M.A., Luby, J.L. (2017). Comorbid sleep disorders and suicide risk among children and adolescents with bipolar disorder. *J. Psychiatr.*;95:54-59
10. Liu X. (2004). Sleep and Adolescent Suicidal Behavior. *Sleep*,1;27(7):1351-8
11. Goodwin, R.D. (2008). Association Between Short Sleep and Suicidal Ideation and Suicide Attempt Among Adults in the General Population. *Sleep*,31(8):1097-101
12. Troubles mentaux et du comportement, Syndromes comportementaux associés à des perturbations physiologiques et à des facteurs physiques (F50.0-F51.1). CIM-10 Version 2008, Chapitre V
13. Batt, A., Campeon, A., Leguay, A., Lecorps, P. (2007). Épidémiologie du phénomène suicidaire: complexité, pluralité des approches et prévention. *EMC Psychiatrie* 37-500-A-20
14. Bernert, R.A., Kim, J.S., Iwata, N.G., Perlis, M.L. (2015). Sleep disturbances as an evidence-based suicide risk factor. *Curr. Psychiatry. Rep.*;17(3):554
15. Becker, S.P., Dvorsky, M.R., Holdaway, A.S., Luebbe, A.M. (2018). Sleep problems and suicidal behaviors in college students. *J. Psychiatr. Res.*;99:122-128
16. Taghlaoui, A. Thèse de doctorat en médecine, centre psychiatrique universitaire Ibn Al Hassan- Fès.

- l'hôpital Ibn Al Hassan (2008). http://scolarite.fmp-usmba.ac.ma/cdim/mediatheque/e_theses/50-09.pdf
17. Billiard, M., Dauvilliers, Y. Les troubles du sommeil (2e éd.). Paris, France : Elsevier Masson. (2012),3 :23-54
 18. Baglioni, C., Nanovska, S., Regen, W. (2016). Sleep and mental disorders: A meta-analysis of polysomnographic research. *Psychol. Bull.*;142(9):969-990
 19. World Health Organization. Global health estimates 2013: deaths by cause, age and sex, estimates for 2000–2012. Geneva: World Health Organization; 2014. https://www.who.int/healthinfo/global_burden_diseases/estimates/en/index1.html. Consulté le 02 avril 2020
 20. Wang, I. (2019). Systematic review and meta-analysis of the relationship between sleep disorders and suicidal behaviour in patients with depression. *BMC Psychiatry*,19:303
 21. Metlaine, A., Leon, C., Léger, D. (2019). Troubles du sommeil et suicide. *Médecine du Sommeil*, 16, Issue 1, March 2019, P 64
 22. Bernert, R.A., Kim, J.S., Iwata, N.G., Perlis, M.L. (2015). Sleep disturbances as an evidence-based suicide risk factor. *Curr Psychiatry Rep.*,17:554
 23. Rössler, W., Angst, J., Ajdacic-Gross, V., Haker, H., Berrouguet, S., Ujeyl, M., Glozier, N., Hengartner, M.P. (2018). Sleep Disturbances and Suicidality—A Longitudinal Analysis From a Representative Community Study Over 30 Years. *Front. Psychiatry*, 9:320
 24. Harris, E.C., & Barraclough, B. (1997). Suicide as an outcome for mental disorders: A meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*,170(3), 205–228
 25. Shröder, C.M. et Bourgin, P. (2012). Pathologies psychiatriques, équilibre mental et sommeil. Dans M. Billiard et Y. Dauvilliers (dir.), Les troubles du sommeil. Paris, France : Elsevier Masson, (p. 377-398)
 26. Steinberg, L. (2005). Cognitive and Affective Development in Adolescence. *Trends in Cognitive Sciences*,9 :69-74
 27. Brent, M.D., Baugher, ?. (1999). Age- and Sex-Related Risk Factors for Adolescent Suicide. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*,38:1497–1505
 28. Paruthi, S., Brooks, L.J., D'Ambrosio, C. (2016). Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine on the Recommended Amount of Sleep for Healthy Children: Methodology and Discussion. *J. Clin. Sleep Med.*;12(11):1549-1561
 29. Pierce, D.W. (1981). The predictive validation of a suicide intent scale : A five year follow-up. *Brit. J. Psychiat.*,139:391-396
 30. Palagini, L., Cipollone, G., Masci, I. (2019). Stress-related sleep reactivity is associated with insomnia, psychopathology and suicidality in pregnant women: preliminary results. *Sleep Med.*;56:145-150
 31. MCGirr, A., Renaud, J., Bureau, A., Seguin, M., Lesage, A., Turecki, G. (2008). Impulsive-aggressive behaviours and completed suicide across the life cycle: a predisposition for younger age of suicide. *Psychological Medicine*,38 :407–417
 32. Kouame A. (2013). Analyse sous l'angle éthologique des tentatives de suicides chez l'adolescent abidjanais. *European Scientific Journal*,9(35):1857-7881
 33. Owens, J.A., Weiss, M.R. (2017). Insufficient sleep in adolescents: causes and consequences. *Minerva. Pediatr.*;69(4):326-336.
 34. Drapeau, C. W., & Nadorff, M. R. (2017). Suicidality in sleep disorders: prevalence, impact, and management strategies. *Nature and science of sleep*, 9, 213–226
 35. Aldea Perona, A., García-Sáiz, M., Sanz Álvarez, E. (2016). Psychiatric Disorders and Montelukast in Children: A Disproportionality Analysis of the Vigibase®. *Drug Saf.*;39(1):69-78



Disponible en ligne
<https://www.atrss.dz/ajhs>



Revue Générale

Prise en charge de la femme épileptique pendant la grossesse

Management of women with epilepsy during pregnancy

CHENTOUF Amina

Faculté de Médecine d'Oran, Université Oran 1

RESUME

La grossesse est envisageable chez la plupart des femmes épileptiques mais nécessite une surveillance particulière et une prise en charge multidisciplinaire impliquant le neurologue, l'obstétricien, l'anesthésiste et le pédiatre. La question de la grossesse devrait être abordée de façon systématique avec toute patiente épileptique en âge de procréer. Le projet de grossesse devrait être planifié et programmé afin d'adapter le traitement avant la conception ; le but ultime étant de réduire le risque de complications fœto-maternelles.

A travers cet article, nous rapportons les données les plus récentes émanant des trois principaux registres de grossesse chez la femme épileptique : le registre européen (EURAP : The European Register of Antiepileptic Drugs and Pregnancy), le registre nord-américain (North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry : NAAPR), et le registre anglo-saxon (UK and Ireland Register). En nous appuyant sur ces données, nous proposons des recommandations pour une prise en charge optimale de la femme épileptique durant la grossesse.

MOTS CLES: Epilepsie, Grossesse, Médicaments Antiépileptiques, Complications Fœto-Maternelles, Tératogénicité.

ABSTRACT:

Pregnancy is possible in most women with epilepsy but requires special monitoring and multidisciplinary management involving the neurologist, obstetrician, anesthesiologist and pediatrician. The issue of pregnancy should be addressed systematically with any epileptic patient of childbearing age. The pregnancy project should be planned and scheduled in order to adapt the treatment before conception; the ultimate goal being to reduce the risk of fetal-maternal complications.

Through this article, we report the most recent data from the three main pregnancy registries in women with epilepsy: the European register (EURAP), the North American (North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry: NAAPR), and the UK & Ireland Register. Based on these data, we offer recommendations for optimal management of woman with epilepsy during pregnancy.

KEYWORDS: Epilepsy, Pregnancy, Antiepileptic drugs, Fetal-maternal complications, Teratogenicity.

* Auteur Corredpondant. Amina CHENTOUF.
 Adresse E-mail: amina.chentouf@yahoo.com

Date de soumission : 09/05/2020
 Date de révision : 16/05/2020
 Date d'acceptation : 18/06/2020



Introduction

L'épilepsie est l'une des maladies neurologiques les plus fréquentes touchant près de 60 millions d'individus à travers le monde dont 25% sont des femmes en âge de procréer [1]. Chez ces femmes épileptiques (FE), les grossesses sont dites à risque car elles sont associées à certaines complications fœto-maternelles (CFM) bien que dans 90 à 96% des cas la grossesse se déroule normalement [2]. Ces complications sont représentées essentiellement par l'accouchement prématuré, le retard de croissance intra-utérine, les malformations congénitales majeures, ainsi que les troubles du développement neurocognitif [3]. La prise en charge de la FE est un réel dilemme pour le clinicien dont l'objectif est de contrôler les crises avec une dose minimale efficace afin de réduire le risque tératogène. La complexité de la prise en charge des parturientes épileptiques est en grande partie due au manque de recommandations consensuelles.

A travers cet article, nous abordons l'impact de la grossesse sur l'épilepsie, l'influence des crises sur le fœtus ainsi que la tératogénicité des traitements antiépileptiques (AE) à partir des données les plus récentes émanant des trois principaux registres de grossesse chez la FE: le registre européen (EURAP), le registre nord-américain (North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry : NAAPR), et le registre anglo-saxon (UK and Ireland Register). En s'appuyant sur ces données, nous proposons des recommandations pour une prise en charge optimale de la femme épileptique durant la grossesse.

1. Planification de la grossesse

Le projet de grossesse devrait être planifié et programmé afin d'adapter le traitement avant la conception (arrêt, réduction de la posologie, ou diminution du nombre d'antiépileptiques en association) ; le but ultime étant de réduire le risque de complications fœto-maternelles. Il a été démontré que la planification de la grossesse et la prise en charge de la FE avant la conception sont associées à un meilleur pronostic fœto-maternel [4]. Des enquêtes auprès de femmes épileptiques qui envisageaient une grossesse ont révélé qu'elles ne recevaient pas suffisamment d'informations sur la grossesse et l'épilepsie [5,6]. Dans une étude récente menée aux États-Unis, environ 65% des grossesses

chez les femmes épileptiques n'étaient pas planifiées [7]. L'importance de la planification de la grossesse doit donc être régulièrement évoquée lors de chaque consultation de routine avec les femmes épileptiques en âge de procréer.

2. Impact de la grossesse sur l'épilepsie

L'évolution de l'épilepsie durant la grossesse est imprévisible. En effet, les crises peuvent s'exacerber en raison d'une diminution des taux sériques des médicaments antiépileptiques (AE), qui pourrait être due à l'augmentation du volume plasmatique ou à l'accélération de la clairance hépatique [8,9].

Dans une étude rétrospective ayant porté sur 115 grossesses, Reisinger et *al.* ont constaté que la clairance de la Lamotrigine et du Lévétilacétam était significativement élevée par rapport à la clairance de base mesurée avant la grossesse [10]. De plus, la fréquence des crises s'est accentuée dans plus d'un tiers des cas malgré l'augmentation de la dose d'AE. Les facteurs de mauvais pronostic sont le type focal de l'épilepsie ($p = 0,05$), la survenue de crises dans l'année précédant la conception ($p < 0,001$) et la diminution de plus de 35% du taux sérique d'AE par rapport à une valeur de référence mesurée avant la conception [10]. Une surveillance régulière des taux sériques des AE et des ajustements posologiques sont donc nécessaires pour un contrôle optimal des crises chez les FE [11].

Les autres facteurs qui peuvent prédisposer à l'aggravation des crises pendant la grossesse comprennent l'anxiété, la non-observance des médicaments, la privation de sommeil et les vomissements. Des conseils appropriés peuvent aider à atténuer les facteurs de stress et à améliorer l'observance du traitement médicamenteux [4].

3. Impact des crises d'épilepsie sur le fœtus

La plupart des FE ont une grossesse normale et donnent naissance à des enfants sains [12]. Les crises focales ont peu d'impact sur le fœtus, bien qu'il y ait quelques rapports de cas indiquant une brève détresse fœtale, exprimée par une décélération de la fréquence cardiaque fœtale pendant 2 à 3 minutes lors de crises focales avec suspension de la conscience [13,14]. Les crises tonico-cloniques généralisées qu'elles soient

primaires ou secondairement généralisées sont associées à l'hypoxie et à l'acidose lactique pouvant être responsables de mort *in utero* [15]. De plus, les chutes liées aux convulsions peuvent également causer un traumatisme obstétrical.

Une étude basée sur le registre national de Taiwan a trouvé une association entre la survenue de crises de tous types pendant la grossesse et le retard de croissance intra-utérine. Par ailleurs, les crises survenant pendant la grossesse étaient associées à un risque élevé d'accouchement prématuré et de faible poids de naissance et ce, indépendamment de la prise de médicaments AE [16].

Les crises survenant au cours de la grossesse ne semblent pas présenter de risques de malformations congénitales majeures. Cette notion a été démontrée à travers une méta-analyse ayant inclus dix études portant sur des FE non traitées durant la grossesse [17]. Cependant, une étude rétrospective a mis en évidence un QI verbal plus faible chez les enfants de mères ayant au moins cinq crises tonico-cloniques généralisées pendant la grossesse [18].

4. Complications obstétricales et périnatales chez la femme épileptique

Une étude de cohorte menée en Suède entre 1997 et 2011 a analysé les risques de complications périnatales chez 1.429.652 parturientes dont 5.373 étaient des FE [19]. Par rapport aux femmes non épileptiques (FNE), les FE présentaient un risque accru de complications telles que la pré-éclampsie, les infections, le décollement placentaire et l'accouchement prématuré.

Une autre étude rétrospective menée aux États-Unis entre 2007 et 2011 ayant porté sur 69.385 FE et 20.449 532 FNE a mis en évidence un risque accru de complications obstétricales notamment la pré-éclampsie (OR: 1,59 IC 95%: 1,54-1,63), l'accouchement prématuré (OR: 1,54 - IC 95%: 1,50-1,57), et la mort *in utero* (OR: 1,27 - IC 95%: 1,17-1,38) [20]. Par conséquent, un suivi rigoureux et une collaboration multidisciplinaire étroite entre obstétricien, neurologue, réanimateur et pédiatre s'imposent chez la FE durant la grossesse.

5. Comorbidités chez la femme épileptique

Les troubles psychiatriques sont deux à trois fois plus fréquents chez les épileptiques par rapport à la population générale. Il s'agit notamment de troubles de l'humeur, anxiété, dépression et idées suicidaires [21]. Ces troubles doivent être dépistés et traités par l'obstétricien en collaboration avec le psychiatre. Certaines molécules AE connues pour aggraver les troubles psychiatriques telles que le Lévétiracétam doivent être évitées chez les FE ayant des antécédents de troubles psychiatriques [22].

Une autre notion à ne pas méconnaître est la modification du métabolisme osseux occasionnée par les AE et qui peut être responsable d'ostéopénie pouvant majorer le risque de fracture à la moindre chute lors d'une crise. De ce fait, une supplémentation en calcium et vitamine D s'avère nécessaire chez les FE durant la grossesse [23].

6. Mortalité chez la femme épileptique

Durant la grossesse, le risque absolu de mortalité chez la FE est assez faible, estimé à 0,1% [20]. Ce risque est décuplé en cas d'épilepsie réfractaire [24].

Lorsque les causes de décès sont analysées, la majorité est liée à des crises ou à une mort subite inattendue (SUDEP pour *sudden unexpected death in epilepsy*) [24].

7. Malformations congénitales liées à l'exposition aux antiépileptiques *in utero*

L'implication des AE dans la survenue de malformations congénitales majeures est reconnue depuis plus de 50 ans [25]. La plupart des données sur la tératogénicité des antiépileptiques proviennent d'études observationnelles car les essais cliniques randomisés n'ont pas leur place sur des sujets humains [26]. Deux revues systématiques récentes conviennent qu'en monothérapie, le risque le plus élevé est associé au Valproate de sodium et le plus faible à la Lamotrigine et au Lévétiracétam [27,28].

Par ailleurs, les registres prospectifs qui ont documenté des grossesses chez des FE sur 20 ans ont fourni des données très utiles [29-33]. Ainsi, une étude de cohorte prospective longitudinale basée sur l'EURAP a évalué la tératogénicité de plusieurs antiépileptiques à différents dosages [34]. Cette étude a colligé 7.555 grossesses entre juin 1999 et mai 2016. Le taux de malformations congénitales majeures était de 10,3% pour le Valproate de sodium, 6,5% pour le Phénobarbital, 6,4% pour la Phénytoïne, 5,5% pour la Carbamazépine, 3,9% pour le Topiramate, 3,0% pour l'Oxcarbazépine, 2,9% pour la Lamotrigine et 2,8% pour le Lévétiracétam [34].

Le NAAPR qui a recruté plus de 3.000 parturientes sous AE en monothérapie a rapporté des taux élevés de malformations congénitales majeures avec le Valproate de sodium (9,3%), suivi du Phénobarbital (5,5%), du Topiramate (4,2%), de la Carbamazépine (3 %), de la Phénytoïne (2,9%), du Lévétiracétam (2,4%) et de la Lamotrigine (2,0%) [30].

Par ailleurs, dans les données collectées auprès du UK Epilepsy & Pregnancy Register sur 3607 cas, le taux de malformations congénitales majeures était estimé à 4,2%. Ce risque était plus élevé pour les fœtus exposés à la polythérapie (6,0%) par rapport à la monothérapie (3,7%). Le taux de malformations était de 6,2% pour le Valproate, 2,2% pour la Carbamazépine et 3,7% pour la Phénytoïne. Ainsi, les trois registres confirment le risque le plus élevé avec le Valproate de sodium et le plus faible avec la Lamotrigine et le Lévétiracétam.

Sur la base des registres de grossesse individuels, le risque de malformations congénitales a été analysé par rapport à la dose. Tous les registres ont révélé des risques doses-dépendants pour le Valproate de sodium, avec des seuils allant de 500 mg/jour pour le NAAPR, 600 mg/jour pour le UK-Ireland register et 650 mg/jour pour l'EURAP.

Les données de l'EURAP plaident également en faveur d'un effet dose-dépendant pour la Carbamazépine, la Lamotrigine et le Phénobarbital, tandis que le registre UK-Ireland n'a confirmé la dose-dépendance que pour la Carbamazépine [30-33].

La polythérapie a toujours été considérée comme associée à un risque tératogène plus élevé par rapport à la monothérapie [28,35]. Cependant, des études

plus récentes indiquent que le type d'AE inclus dans la polythérapie est plus important que le nombre d'AE en association. Lorsque les données de différents registres sur des combinaisons de médicaments spécifiques ont été comparées, il était clair que l'inclusion du Valproate dans n'importe quelle polythérapie était significativement associée à la survenue de malformations congénitales [36,37].

Les malformations congénitales sont polymorphes et diffèrent selon le type d'AE utilisé. Une méta-analyse groupée de 32 études de cohortes prospectives a révélé une prévalence particulièrement élevée de malformations cardiaques avec les barbituriques, et une prévalence élevée d'anomalies du tube neural et d'hypospadias avec le Valproate de sodium [38]. Les mêmes résultats ont été rapportés par deux méta-analyses récentes [28,39]. La monothérapie par Topiramate a été associée à un risque accru de fente labio-palatine [28,40,41], un risque qui semble dose-dépendant [42].

Selon l'EURAP, les habitudes de prescription des AE pendant la grossesse ont connu un bouleversement durant les 15 dernières années ; les neurologues semblent privilégier la Lamotrigine et le Lévétiracétam au détriment du Valproate et de la Carbamazépine [43]. Ces nouvelles modalités de prescription ont été à l'origine d'une réduction du taux de malformations congénitales majeures de 27% [43].

8. Troubles neurocognitifs liés à l'exposition aux antiépileptiques *in utero*

Des études animales et humaines démontrent que l'exposition prénatale au Valproate de sodium entraîne des troubles du développement cérébral. Les enfants exposés au Valproate *in utero* courent un risque accru de retard du développement pendant la petite enfance [44,45] et de réduction du QI et d'autres fonctions cognitives pendant les années préscolaires [46-48]. À l'âge scolaire, le QI est réduit de 7 à 11 points avec des capacités inférieures à la moyenne chez 20 à 40% des enfants exposés au Valproate [49-52]. D'autres performances cognitives telles que la mémoire, l'attention et le langage se sont également révélées plus faibles par rapport aux témoins nés de mères non épileptiques et aux enfants exposés à d'autres AE [49,50,52,53]. Par ailleurs, il a

été démontré que l'exposition au Valproate *in utero* avait un impact sur les résultats scolaires à la fin du primaire et au même début du cycle moyen [54] avec majoration des troubles d'apprentissage [55]. Une association entre l'exposition prénatale au Valproate et les troubles du spectre autistique a également été décrite [56,57], de même que le trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité [18,47,56,58]. Ces risques sont dose-dépendants bien que de faibles doses de Valproate <400 mg/jour ont été associées à une diminution du QI verbal et à un besoin accru d'assistance éducative [18,46,50-52].

Les enquêtes sur le développement neurocognitif du nourrisson exposé à la Carbamazépine *in utero* ont mis en évidence des niveaux de développement globalement comparables à ceux des témoins [51]. A l'âge scolaire, le QI des enfants exposés à la carbamazépine *in utero* est plus élevé par rapport à celui des enfants exposés au Valproate [18, 48, 50] et comparable à celui des enfants exposés à la Lamotrigine [48, 50,52,59].

Les enfants exposés à la Phénytoïne *in utero* auraient un QI plus élevé que ceux exposés au Valproate et un QI comparable à celui des groupes exposés à la Carbamazépine ou à la Lamotrigine [46-48,50,51,60-62].

Pour l'Oxcarbazépine, aucune association avec les troubles du spectre autistique n'a été identifiée [57] et les performances cognitives ne diffèrent pas de celles des témoins [54].

Le développement neurocognitif des enfants exposés *in utero* à la Lamotrigine semble meilleur par rapport aux enfants exposés au Valproate en termes de QI, de mémoire et de compétences verbales [44,46,50,63]. Les enfants danois exposés *in utero* à la Lamotrigine avaient des résultats comparables en mathématiques par rapport aux enfants témoins [54]. En revanche, l'étude norvégienne MoBa a rapporté des compétences linguistiques et sociales plus faibles à 36 mois [45]. Chez les enfants exposés à la Lamotrigine, le risque de développer des troubles du spectre autistique est faible [56,57], mais une étude récente a rapporté une accentuation de certains troubles du comportement [64].

L'exposition au Lévétiracétam ne semble pas influencer le développement cognitif précoce ni le QI

à l'âge scolaire [53,65,66]. Par ailleurs, aucun effet dose-dépendant n'a été observé quel que soit l'âge.

Durant la dernière décennie, la Lamotrigine et le Lévétiracétam sont devenus les AE les plus couramment utilisés chez la FE durant la grossesse [67,68]. Ces deux molécules présentent des modifications pharmacocinétiques marquées pendant la grossesse, ce qui peut réduire l'exposition du fœtus. Il serait intéressant d'étudier leurs effets après ajustement des taux sanguins.

9. Supplémentation en acide folique

Dans le cadre de la prévention des malformations congénitales majeures, les données sur l'efficacité de la supplémentation en folate ne sont pas concluantes. Les rapports des registres prospectifs de grossesses n'ont démontré aucune association significative entre l'utilisation de folate et la diminution du risque de malformations [33,69]. Néanmoins, l'étude prospective NEAD (The Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs) a montré une amélioration des scores de QI chez les enfants de six ans de femmes épileptiques qui ont commencé l'acide folique avant la conception [50]. Dans l'étude norvégienne MoBa, la supplémentation en folate et une concentration plasmatique plus élevée de folate au début de la grossesse ont été associées à une réduction du risque de symptômes de l'autisme à l'âge de trois ans chez les enfants de femmes prenant des antiépileptiques [70]. En outre, il a également été démontré que la supplémentation en folate était associée à une réduction du risque de retard du langage [71]. A l'heure actuelle, il n'existe aucun consensus définissant la dose efficace d'acide folique. Dans la population générale, la dose recommandée est de 0,4 mg/jour [72]. Le fait que certains antiépileptiques peuvent interférer avec le métabolisme de l'acide folique suggère que des doses plus élevées de ce dernier pourraient être nécessaires. Certains auteurs recommandent de commencer l'acide folique à raison de 5 mg par jour, au moins trois mois avant la grossesse, et de garder la même dose jusqu'à l'accouchement [73,74].

10. Accouchement

Les FE ont un faible taux de complications à l'accouchement mais ce dernier est le plus souvent déclenché ou par césarienne [75]. Ceci témoigne

probablement de la crainte des obstétriciens de la survenue d'une crise lors du travail. Néanmoins, les résultats du registre EURAP montrent que le risque de survenue de crise n'est pas plus élevé durant l'accouchement par rapport à la période gestationnelle. Par conséquent, il n'y a aucune recommandation pour préconiser un accouchement déclenché ou par césarienne chez la FE. En l'absence d'une contre indication obstétricale, l'accouchement par voie basse est tout à fait conseillé et la péridurale fortement recommandée. Si la patiente recevait des inducteurs enzymatiques, le nouveau-né doit être supplémenté en vitamine K à la dose de 2 mg par voie orale ou intramusculaire.

11. Allaitement

La quantité d'AE qui passe dans le lait maternel est très faible par rapport aux niveaux d'exposition *in utero*. Cependant, l'immaturation du système enzymatique du nouveau-né favorise l'accumulation des AE surtout en cas de prématurité et expose le nouveau-né à un risque majeur de toxicité [76]. Ce risque demeure insignifiant lorsque les doses journalières reçues par les enfants nés à terme sont inférieures à 10% des doses pédiatriques recommandées [77].

Une étude norvégienne n'a identifié aucun trouble neurodéveloppemental chez les enfants de trois ans allaités par des mères sous AE [78]. Par ailleurs, dans l'étude NEAD, les enfants allaités au sein avaient un QI plus élevé à six ans par rapport aux enfants qui n'ont pas été allaités [79,80].

La décision d'allaitement est donc individuelle, prise conjointement en accord avec la mère, le neurologue et le pédiatre. Elle tiendra compte du terme de l'accouchement (non recommandé chez le prématuré), des AE prescrits (déconseillé en cas de polythérapie ou de médicaments fortement sédatifs).

12. Recommandations pour une prise en charge optimale de l'épilepsie pendant la grossesse

- Il convient d'aborder systématiquement la question de la grossesse chez toute femme épileptique en âge de procréer, et d'insister sur la

nécessité de programmer la grossesse une fois le désir exprimé.

- Il faut fournir aux futurs parents l'information la plus complète possible en fonction des connaissances actuelles basées sur les registres de grossesse.

- La plupart des FE peuvent concevoir et avoir des enfants en bonne santé avec une prise en charge optimale, mais elles courent un risque de développer des complications en raison desquelles elles doivent bénéficier d'un suivi régulier [81].

- Si un changement de traitement est envisagé, il doit être effectué environ une année avant une grossesse planifiée pour pouvoir évaluer son efficacité avant la conception. L'objectif de la révision du traitement est d'établir, avant la conception, la dose minimale efficace du médicament AE approprié, si possible en monothérapie, et de documenter sa concentration plasmatique [26].

- Si le sevrage en AE n'est pas envisageable, la possibilité d'une réduction du nombre de médicaments AE doit être étudiée.

- Afin de réduire le risque de malformations congénitales majeures, il est essentiel de supplémenter la femme épileptique en acide folique à raison de 0,4 mg/jour et ce trois mois avant la conception et durant toute la période gestationnelle [82].

- La clairance de certains antiépileptiques tels que la Lamotrigine et le Lévétiacétam augmente considérablement pendant la grossesse exposant au risque de recrudescence des crises. Ceci impose des dosages plasmatiques itératifs et réguliers des médicaments AE avec si possible un référentiel pré-grossesse. Une surveillance rigoureuse des taux plasmatiques de ces médicaments doit être envisagée [82].

- Le Valproate de sodium est associé au risque le plus élevé de malformations congénitales majeures et de troubles neurocognitifs que ce soit en mono- ou en polythérapie. Par conséquent, il ne doit pas être considéré comme traitement de première ligne chez la femme épileptique en âge de procréer.

- Le Lévétiracétam et la Lamotrigine semblent des options comparativement plus sûres [83].

- Malgré la légère augmentation du risque de malformations fœtales associées aux AE, les femmes devraient être encouragées à suivre strictement le traitement pendant la grossesse.

- Il est important d'exclure toute anomalie anatomique grâce à un suivi obstétrical avec pratique d'échographies régulières surtout durant le premier trimestre [75].

- La plupart des FE ont généralement un accouchement par voie basse, et le mode d'accouchement peut être décidé en fonction des indications obstétricales plutôt que de l'épilepsie elle-même [84].

- L'allaitement n'est pas recommandé en cas de polythérapie ou de médicaments fortement sédatifs. Il est déconseillé chez le prématuré.

Conclusion

La prise en charge de l'épilepsie chez la femme enceinte commence bien avant la conception. Le rôle du médecin traitant est d'instaurer un traitement antiépileptique optimal chez toute femme en âge de procréer. Le choix du traitement s'orientera vers les médicaments ayant le plus faible risque tératogène. Le Valproate de sodium devrait être évité chez la patiente épileptique en âge de procréer car il est associé au risque le plus élevé de malformations congénitales et de troubles neurocognitifs. Cependant, la grossesse en elle-même peut accentuer la clairance de certains médicaments antiépileptiques entraînant une recrudescence des crises, d'où l'intérêt de faire des dosages plasmatiques régulièrement tout au long de la grossesse afin d'ajuster les posologies de façon à réduire la fréquence des crises. La monothérapie doit être privilégiée aux doses minimales efficaces pour éviter les effets délétères du traitement sur le fœtus en développement. Il est d'usage de compléter la parturiente en acide folique afin de réduire les risques de malformations congénitales majeures.

Conflits d'intérêt

L'auteure déclare n'avoir aucun lien d'intérêt

Références

1. Beghi, E. (2020). The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*, 54(2):185-191
2. Tomson, T., Battino, D., Bromley, R. (2019). Executive Summary: Management of epilepsy in pregnancy: A report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epilepsia*, 60(12):2343-2345
3. Danielsson, K.C., Gilhus, N.E., Borthen, I., Lie, R.T., Morken, N.H. (2019). Maternal complications in pregnancy and childbirth for women with epilepsy: Time trends in a nationwide cohort. *PLoS One*, 14(11):e0225334.
4. Abe, K., Hamada, H., Yamada, T., Obata-Yasuoka, M., Minakami, H., Yoshikawa, H. (2014). Impact of planning of pregnancy in women with epilepsy on seizure control during pregnancy and on maternal and neonatal outcomes. *Seizure*, 23(2): 112-6
5. Crawford, P., Hudson, S. (2003). Understanding the information needs of women with epilepsy at different lifestages: results of the 'Ideal World' survey. *Seizure*, 12(7): 502-7
6. McGrath, A., Sharpe, L., Lah, S., Parratt, K. (2014). Pregnancy-related knowledge and information needs of women with epilepsy: a systematic review. *Epilepsy Behav.*, 31: 246-55
7. Herzog, A.G., Mandle, H.B., Cahill, K.E., Fowler, K.M., Hauser, W.A. (2017). Predictors of unintended pregnancy in women with epilepsy. *Neurology*, 88(8): 728-33
8. Karanam, A., Pennell, P.B., French, J.A. (2018). Lamotrigine clearance increases by 5 weeks gestational age: relationship to estradiol concentrations and gestational age. *Ann. Neurol.*, 84(4): 556-63
9. Voinescu, P.E., Park, S., Chen, L.Q. (2018). Antiepileptic drug clearances during pregnancy and clinical implications for women with epilepsy. *Neurology*, 91(13): e1228-36

10. Reisinger, T., Newman, M., Loring, D., Pennell, P., Meador, K. (2013). Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav.*, 29:13-18
11. Burakgazi, E., Pollard, J., Harden, C. (2011). The effect of pregnancy on seizure control and antiepileptic drugs in women with epilepsy. *Rev. Neurol*, 8:16-22
12. Sabers, A., A'Rogvi-Hansen, B., Dam, M. (1998). Pregnancy and epilepsy: a retrospective study of 151 pregnancies. *Acta Neurol. Scand.*, 97:164-170
13. Nei, M., Daly, S., Liporace, J. (1998). A maternal complex partial seizure in labor can affect fetal heart rate. *Neurology*, 51(3): 904-6
14. Sahoo, S., Klein, P. (2005). Maternal complex partial seizure associated with fetal distress. *Arch. Neurol.*, 62(8): 1304-5
15. Hiilesmaa, V., Teramo, K. Fetal and maternal risks with seizures. In: Harden C, Thomas SV, Tomson T, Hoboken NJ. *Epilepsy in women*. Wiley-Blackwell, 2013: 115-27
16. Chen, Y.H., Chiou, H.Y., Lin, H.C., Lin, H.L. (2009). Affect of seizures during gestation on pregnancy outcomes in women with epilepsy. *Arch. Neurol.*, 66(8): 979-84
17. Fried, S., Kozer, E., Nulman, I., Einarson, T.R., Koren, G. (2004). Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a meta-analysis. *Drug Saf.*, 27(3):197-202
18. Adab, N., Kini, U., Vinten, J. (2004). The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 75(11): 1575-83
19. Razaz, N., Tomson, T., Wikström, A.K., Cnattingius, S. (2017). Association between pregnancy and perinatal outcomes among women with epilepsy. *JAMA Neurol.*, 74:983-991
20. MacDonald, S.C., Bateman, B.T., McElrath, T.F., Hernández-Díaz, S. (2015). Mortality and morbidity during delivery hospitalization among pregnant women with epilepsy in the United States. *JAMA Neurol*, 72:981-988
21. Josephson, C.B., Jetté ; N. (2017). Psychiatric comorbidities in epilepsy. *Int Rev Psychiatry*, 5:409- 424.
22. Pinckaers, F.M.E., Boon, M.E., Majoie, M.H.J.M. (2019). Risk factors predisposing to psychotic symptoms during levetiracetam therapy: A retrospective study. *Epilepsy Behav.*, 100:106-344
23. Pack, A.M., Morrell, M.J. (2014). Epilepsy and bone health in adults. *Epilepsy Behav*, 5:S24-29
24. Edey, S., Moran, N., Nashef, L. (2014). SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia*, 55(7): e72-4
25. Meadow, S.R. (1968). Anticonvulsant drugs and congenital abnormalities. *Lancet*, 2(7581):1296
26. Meador, K.J., Pennell, P.B., Harden, C.L. (2008). Pregnancy registries in epilepsy: a consensus statement on health outcomes. *J. Neurol.*, 71:1109-1117
27. Weston, J., Bromley, R., Jackson, C.F. (2016). Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database. Syst. Rev.*, 11: CD010224
28. Veroniki, A.A., Cogo, E., Rios, P. (2017). Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med.*, 15(1): 95
29. Hunt, S., Russell, A., Smithson, W.H. (2008). Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology*, 71(4): 272-6
30. Hernandez-Diaz, S., Smith, C.R., Shen, A. (2012). Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*, 78(21): 1692-9
31. Mawhinney, E., Craig, J., Morrow, J. (2013). Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology*, 80(4): 400-5

32. Campbell, E., Kennedy, F., Russell, A. (2014). Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*,85(9): 1029-34
33. Tomson, T., Battino, D., Bonizzoni, E. (2018). Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol.*,17(6): 530-8
34. Vossler, D.G. (2019). Comparative risk of major congenital malformations with 8 different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP Registry. *Epilepsy Curr.*,19:83-85
35. Harden, C.L., Meador, K.J., Pennell, P.B. (2009). Management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*,50(5): 1237-46
36. Morrow, J., Russell, A., Guthrie, E. (2006). Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*,77(2): 193-8
37. Holmes, L.B., Mittendorf, R., Shen, A., Smith, C.R., Hernandez-Diaz, S. (2011). Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: different risks from different drug combinations. *Arch. Neurol.*,68(10): 1275-81
38. Tomson, T., Battino, D., Perucca, E. (2016). Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. *Lancet Neurol.*,15(2): 210-8
39. Weston, J., Bromley, R., Jackson, C.F. (2016). Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst. Rev.*,11: CD010224
40. De Jong, J., Garne, E., De Jong-Van Den Berg, L.T., Wang, H. (2016). The risk of specific congenital anomalies in relation to newer antiepileptic drugs: a literature review. *Drugs Real World Outcomes*,3(2): 131-43
41. Blotière, P.O., Raguideau, F., Weill, A. (2019). Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to 10 antiepileptic drugs. *Neurology*,93(2): e167-80
42. Hernandez-Diaz, S., Huybrechts, K.F., Desai, R.J. (2018). Topiramate use early in pregnancy and the risk of oral clefts: a pregnancy cohort study. *Neurology*,90(4): e342-51
43. Tomson, T., Battino, D., Bonizzoni, E. (2019). Declining malformation rates with changed antiepileptic drug prescribing: an observational study. *Neurology*,93(9): e831-40
44. Bromley, R.L., Mawer, G., Love, J. (2010). Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia*,51(10): 2058-65
45. Veiby, G., Daltveit, A.K., Schjolberg, S. (2013). Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: a prospective population-based study. *Epilepsia*,54(8): 1462-72
46. Meador, K.J., Baker, G.A., Browning, N. (2009). Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N. Engl. J. Med.*,360(16): 1597-605
47. Cohen, M.J., Meador, K.J., Browning, N. (2011). Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.*,22(2): 240-6
48. Meador, K.J., Baker, G.A., Browning, N. (2011). Foetal antiepileptic drug exposure and verbal versus non-verbal abilities at three years of age. *Brain*,134(2): 396-404
49. Nadebaum, C., Anderson, V., Vajda, F., Reutens, D., Barton, S., Wood, A. (2011). The Australian brain and cognition and antiepileptic drugs study: IQ in school-aged children exposed to

- sodium valproate and polytherapy. *J. Int. Neuropsychol. Soc.*,17(1): 133-42
- 50.Meador, K.J., Baker, G.A., Browning, N. (2013). Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.*,12(3): 244-52
- 51.Bromley, R.L., Weston, J., Adab, N. (2014). Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst. Rev.*,10: CD010236
- 52.Baker, G.A., Bromley, R.L., Briggs, M. (2015). IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study. *Neurology*,84(4): 382-90
- 53.Bromley, R.L., Calderbank, R., Cheyne, C.P. (2016). Cognition in school-age children exposed to levetiracetam, topiramate, or sodium valproate. *Neurology*,87(18): 1943-53
- 54.Elkjaer, L.S., Bech, B.H., Sun, Y., Laursen, T.M., Christensen, J. (2018). Association between prenatal valproate exposure and performance on standardized language and mathematics tests in school- aged children. *JAMA Neurol.*,75(6): 663-71
- 55.Bech, L.F., Polcwiartek, C., Kragholm, K. (2018). In utero exposure to antiepileptic drugs is associated with learning disabilities among offspring. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*,89(12): 1324-31
- 56 Bromley, R.L., Mawer, G.E., Briggs, M. (2013). The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*,84(6): 637-43
- 57.Christensen, J., Gronborg, T.K., Sorensen, M.J. (2013). Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*,309(16): 1696-703
- 58.Christensen, J., Pedersen, L.H., Sun, Y., Dreier, J.W., Brikell, I., Dalsgaard, S. (2019). Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention-deficit/ hyperactivity disorder in offspring. *JAMA Netw. Open*,2(1): e186606
- 59.Rihtman, T., Parush, S., Ornoy, A. (2013). Developmental outcomes at preschool age after fetal exposure to valproic acid and lamotrigine: cognitive, motor, sensory and behavioral function. *Reprod. Toxicol.*,41: 115-25
- 60.Rovet, J., Cole, S., Nulman, I., Scolnik, D., Altmann, D., Koren, G. (1995). Effects of maternal epilepsy on children's neurodevelopment. *Child. Neuropsychology*,1(2): 150-7
- 61.Wide, K., Henning, E., Tomson, T., Winbladh, B. (2002). Psychomotor development in preschool children exposed to antiepileptic drugs in utero. *Acta. Paediatr.*,91(4): 409-14
- 62.Cohen, M.J., Meador, K.J., May, R. (2019). Fetal antiepileptic drug exposure and learning and memory functioning at 6years of age: the NEAD prospective observational study. *Epilepsy Behav.*,92: 154-64
- 63.Cummings, C., Stewart, M., Stevenson, M., Morrow, J., Nelson, J. (2011). Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch. Dis. Child.*,96(7): 643-7
- 64.Huber-Mollema, Y., Oort, F.J., Lindhout, D., Rodenburg, R. (2019). Behavioral problems in children of mothers with epilepsy prenatally exposed to valproate, carbamazepine, lamotrigine, or levetiracetam monotherapy. *Epilepsia*,60(6): 1069-82
- 65.Shallcross, R., Bromley, R.L., Irwin, B., Bonnett, L.J., Morrow, J., Baker, G.A. (2011). Child development following in utero exposure: levetiracetam vs sodium valproate. *Neurology*,76(4): 383-9
- 66.Shallcross, R., Bromley, R.L., Cheyne, C.P. (2014). In utero exposure to levetiracetam vs valproate: development and language at 3 years of age. *Neurology*,82(3): 213-21

- 67.Meador, K.J., Pennell, P.B., May, R.C. (2018). Changes in antiepileptic drug-prescribing patterns in pregnant women with epilepsy. *Epilepsy Behav.*,84:10-4
- 68.Kinney, M.O., Morrow, J., Patterson, C.C. (2018). Changing antiepilepsy drug-prescribing trends in women with epilepsy in the UK and Ireland and the impact on major congenital malformations. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*,89(12): 1320-3
- 69.Morrow, J.I., Hunt, S.J., Russell, A.J. (2009). Folic acid use and major congenital malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*,80(5): 506-11
- 70.Bjork, M., Riedel, B., Spigset, O. (2018). Association of folic acid supplementation during pregnancy with the risk of autistic traits in children exposed to antiepileptic drugs in utero. *JAMA Neurol.*,75(2): 160-8
- 71.Husebye, E.S.N., Gilhus, N.E., Riedel, B., Spigset, O., Daltveit, A.K., Bjork, M.H. (2018). Verbal abilities in children of mothers with epilepsy: association to maternal folate status. *Neurology*,91(9): e811-21
- 72.Harden, C.L., Pennell, P.B., Koppel, B.S. (2009a). Practice parameter update: management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin k, folic acid, blood levels, and breastfeeding. Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*,73(2): 142-9
- 73.Wilson, R.D., Genetics, C., Motherisk, C. (2007). Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J. Obstet. Gynaecol. Can.*,29(12): 1003-13
- 74.Pennell PB. (2012). Epilepsies: Diagnosis And Management. Pregnancy, epilepsy, and women's issues *Neurol.*,2(2)34-45
- 75.Melikova, S., Bagirova, H., Magalov, S. (2020). The impact of maternal epilepsy on delivery and neonatal outcomes. *Childs Nerv. Syst.*,36(4):775-782
- 76.Crawford, P. (2005). Best practice guidelines for the management of women with epilepsy . *Epilepsia*,9:117-124
- 77.Ito, S. (2000). Drug therapy for breast-feeding women. *N. Engl. J. Med.*,13;343(2):118-26
- 78.Veiby, G., Engelsen, B.A., Gilhus, N.E. (2013). Early child development and exposure to antiepileptic drugs prenatally and through breastfeeding: a prospective cohort study on children of women with epilepsy. *JAMA Neurol.*,70(11): 1367-74
- 79.Meador, K.J., Baker, G.A., Browning, N. (2010). Effects of breast-feeding in children of women taking antiepileptic drugs. *Neurology*,75(22): 1954-60
- 80.Meador, K.J., Baker, G.A., Browning, N. (2014). Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA Pediatr.*,168(8): 729-36
- 81.Yerby, M.S., Kaplan, P., Tran, T. (2004). Risks and management of pregnancy in women with epilepsy . *Cleve. Clin. J. Med.*,71:25-37
- 82.Harden, C.L., Pennell, P.B., Koppel, B.S. (2009). Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): Vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*,73:142-149
- 83.Tomson, T., Battino, D. (2009). Teratogenic effects of antiepileptic medications . *Neurol. Clin.*,27:993-1002
- 84.Hiilesmaa, V.K. (1992). Pregnancy and birth in women with epilepsy. *Neurology*,42:8-11



Disponible en ligne
<https://www.atrss.dz/ajhs>



Revue générale

Le risque cardiovasculaire au cours de la Polyarthrite Rhumatoïde

Cardiovascular risk in Rheumatoid Arthritis

GOURINE Mouna

Faculté de Médecine d'Oran, Université Oran 1, Oran 31 000, Algérie

RESUME

La polyarthrite rhumatoïde est un rhumatisme inflammatoire chronique dont la prévalence varie entre 0,5 à 1%. D'origine multifactorielle, elle implique des facteurs environnementaux sur un terrain génétique à risque, et entraîne des destructions articulaires responsables d'un handicap fonctionnel important. Elle est également associée à une morbidité et une mortalité cardiovasculaire importantes. Après une brève introduction sur l'épidémiologie de l'affection, cette revue a pour but d'illustrer un processus d'athérosclérose accélérée au cours de la polyarthrite rhumatoïde, responsable de la genèse de complications cardiovasculaires. Plusieurs facteurs y concourent, notamment les facteurs de risque cardiovasculaires dits classiques, avec en particulier le tabagisme dont l'association avec le déclenchement et la sévérité de la maladie sont reconnus, et le profil lipidique « paradoxal » rencontré au cours de cette affection. Ces facteurs n'expliquent néanmoins pas à eux seuls l'excès de risque cardiovasculaire des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Le processus inflammatoire impliqué dans la pathogénie de l'affection joue le rôle d'un « accélérateur » du processus d'athérogenèse. Ainsi, l'évaluation et la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires des patients doit être systématique et régulière, de même qu'il est essentiel de contrôler cette maladie inflammatoire. Enfin, les traitements de la polyarthrite rhumatoïde ne sont pas neutres, certains ayant des effets néfastes, d'autres des effets plutôt bénéfiques sur le risque de survenue d'évènement cardiovasculaire.

MOTS CLES: Polyarthrite Rhumatoïde, Risque Cardio-Vasculaire, Evènement Cardio-vasculaire, Inflammation

ABSTRACT:

Rheumatoid Arthritis is a chronic inflammatory disease whose prevalence varies between 0.5 and 1%. It involves environmental and genetic risk factors causing joint destructions and important disability. It is also associated with important cardiovascular morbidity and mortality. After a brief introduction to epidemiology, this review aims to illustrate an accelerated atherosclerosis process implicated in the genesis of cardiovascular complications in rheumatoid arthritis patients. Several factors are involved including classic cardiovascular risk factors, with two mentions for smoking first, whose involvement in the onset and severity of the disease are recognized, and the "paradoxical" lipid profile encountered during rheumatoid arthritis. Nevertheless, these risk factors do not fully explain the excess of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis patients. The inflammatory process involved in the pathogenic pathway appears to be an "accelerator" of atherogenesis. Thus, cardiovascular evaluation and the management of cardiovascular risk factors have to be systematic and regular, as well as the control of this inflammatory disease is essential. Finally, rheumatoid arthritis treatments are not neutral, some having adverse effects and other beneficial effects on the risk of cardiovascular events.

KEYWORDS: Rheumatoid Arthritis, Cardiovascular risk, Cardiovascular event, Inflammation

* Auteur correspondant : Mouna GOURINE

Adresse E-mail: mouna.gourine@gmail.com

Date de soumission : 19/05/2020

Date de révision : 21/06/2020

Date d'acceptation : 24/06/2020

1. Données épidémiologiques

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire systémique appartenant au groupe des rhumatismes inflammatoires chroniques. Elle évolue par poussée rémission et entraîne une destruction articulaire, source importante de handicap fonctionnel. Sa prévalence est diversement appréciée en raison de l'hétérogénéité des présentations possibles de la maladie, de l'absence de test diagnostique de certitude, et enfin de l'évolution des différents critères de classification établis et utilisés au cours du temps [1]. Elle est globalement estimée à 0,5% avec une prévalence plus élevée dans les pays développés comparativement aux pays en voie de développement, avec un gradient Nord-Sud [2]. Au sein des populations, une fréquence plus élevée est retrouvée en milieu urbain comparativement au milieu rural. Ainsi, en Europe et en Amérique du Nord, sa prévalence serait estimée entre 0,5 et 1% alors qu'en Afrique, elle serait de 0,7%. Peu d'études ont été menées en région Nord-Africaine pour l'estimer. Il est à noter néanmoins cette étude Algérienne réalisée en 2014 en population, qui a permis d'estimer la prévalence de la PR à 0,13% à Barika. A l'échelle de la population Algérienne, la prévalence serait de 0,15% [3]. Cette étude ayant utilisé les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) de 1987, moins sensibles que les récents critères de classification de l'European League Against Rheumatism (EULAR) pour le diagnostic des formes débutantes de PR, cette estimation est probablement en deçà de la prévalence réelle de la pathologie.

Des facteurs génétiques sont impliqués dans la pathogénie de la maladie car elle est retrouvée avec un taux de concordance élevé chez les jumeaux [4], de même qu'un antécédent familial de PR est associé à un doublement du risque de survenue de PR [5]. Parmi les facteurs de susceptibilité, l'on peut citer le rôle des allèles HLA DRB1, lesquels n'expliqueraient que 50% de la part contributive des facteurs génétiques dans la pathogénie de la maladie. D'autres facteurs, non encore clairement identifiés semblent également intervenir, notamment ceux des voies de

costimulation, celle des cytokines, et celle de l'activation de l'immunité innée [5,6].

Parmi les facteurs environnementaux, le tabac est associé à une augmentation du risque de survenue de PR. Les facteurs hormonaux semblent également intervenir, avec une majoration du risque associé à la grossesse, ou une réduction du risque liée à l'utilisation de contraceptifs oraux. Le mode alimentaire avec une richesse en oméga 3 ainsi que le rôle d'agents infectieux ont également été avancés comme voies possibles pour le développement de PR [5]. L'espérance de vie des patients atteint de PR est également plus courte que celle de la population générale, avec une mortalité d'origine cardiovasculaire (CV) comptant pour 35 à 50 % des décès [2,7-9].

2. Association Polyarthrite Rhumatoïde et risque cardiovasculaire

2.1. La Polyarthrite Rhumatoïde est associée à un risque plus élevé de mortalité d'origine cardiovasculaire

De nombreuses études ont été réalisées depuis les années 1950 afin d'estimer la mortalité associée à la PR. Il a ainsi été établi une mortalité 1,5 fois plus élevée comparativement à la population générale, notamment dans une méta-analyse publiée en 2008 réalisée sur 24 études observationnelles. Les causes de cet excès de mortalité sont multiples parmi lesquelles les maladies cardiovasculaires (MCV), les atteintes respiratoires, musculosquelettiques, et digestives.

Plus spécifiquement sur le risque cardiovasculaire (RCV), le risque de mortalité par maladie ischémique cardiaque est augmenté de 59%, celui d'AVC de 52% [7]. Une autre méta-analyse datant de 2011, estime à 48% l'excès de risque incident de MCV comparativement à la population générale [10]. Toutefois, une tendance à une réduction de cet excès de risque est signalée ces dernières décades. En effet, il a été distingué dans la méta-analyse de Dadoun et al. trois périodes d'analyses pour l'estimation du taux incident de mortalité au cours de la PR : Les études

ayant débuté avant 1970, celles entre 1970 et 1983 et enfin celles après 1983 [11]. 15 cohortes ont été incluses, pour un total de 51 819 patients, dont 71% de femmes. Le suivi moyen des patients était de 10,4 ans. Le taux global incident de mortalité était estimé à 2,7 /100 personne/année (PA) (Intervalle de Confiance à 95% IC 95% = 2,2-3,3), mais des différences significatives étaient enregistrées entre les trois périodes étudiées. Ainsi, pour les études ayant débuté avant 1970, le taux incident de mortalité était de 4,7/100 PA (IC 95% : 4,0-5,4), de 3,0 pour 100 PA pour la période entre 1970 et 1983 (IC 95% : 2,3 – 4,0) et de 2,00 PA (IC 95% : 1,3-2,8) pour la période après 1983. Cependant, le taux standardisé de mortalité ne semblait pas être modifié et restait deux fois plus élevé par rapport à la population générale [11]. Cette réduction de l'excès de surmortalité d'origine CV a été plus récemment confirmée dans une méta-analyse, comparant les populations suivies avant et après l'an 2000 [12].

Il existe une hétérogénéité de de la pathologie dans la population de patients atteints de PR. Ainsi, les patients ayant une longue durée de la maladie [13,14], ayant une immunologie positive (Facteurs rhumatoïdes, anticorps (Ac) anti-peptides cycliques citrullinés (anti CCP)) [15,16], ayant des manifestations extra-articulaires [15], et/ou ayant un score en faveur d'une altération de la qualité de vie (*Health Assessment Questionnaire* (HAQ) ≥ 1.5) [17] sont ceux qui connaissent le plus de complications CV. Par ailleurs, il semble que le tabagisme joue un rôle dans la sévérité de la maladie ainsi que dans la survenue de manifestations extra-articulaires. Ces dernières sont également plus fréquemment rencontrées chez les patients ayant une incapacité fonctionnelle d'installation précoce au cours de la PR [18].

2.2. Un risque similaire à celui du diabète

Le diabète est reconnu comme un FDR CV majeur et indépendant, associé à un excès de RCV comparativement à la population générale. Afin d'estimer l'impact de la PR sur le RCV, plusieurs études ont réalisé des comparaisons entre ces deux populations. Pour exemple, cette étude prospective d'une durée de 3 ans réalisée sur 353 patients PR comparés à 1852 patients issus d'une cohorte en population dont 155 patients diabétiques, a confirmé un doublement du risque d'incidence d'ECV chez les

patients PR, risque d'amplitude similaire à celui retrouvé pour les patients diabétiques suivis durant la même période [19].

Dans une autre étude, Danoise, le risque de survenue d'infarctus du myocarde (IDM) a été évalué également entre ces populations comparativement à celui de la population générale et apparaît également de même amplitude, avec une augmentation du risque de 70% [20]. La population féminine semble y être particulièrement sujette, avec une multiplication du risque par 6 comparativement à leurs homologues non atteintes de PR. Leur risque est ainsi identique à celui de femmes non diabétiques et sans PR mais plus âgées de 10 ans [20].

3. Rôle des facteurs de risque cardiovasculaires classiques

Parmi les facteurs explicatifs de cet excès de RCV identifié chez les patients atteints de PR, l'hypothèse d'une plus grande fréquence et/ou d'une plus grande sévérité des FDR CV a été suggérée à l'appui de différentes études observationnelles.

a. Tabagisme

Une méta-analyse basée sur des études ayant estimé la prévalence des FDR CV chez les patients avec PR incluant un total de 2956 patients et 3713 témoins a retrouvé dans la population de patients PR une prévalence plus élevée du tabagisme avec un Odd Ratio (OR) estimé à 1,56 (IC 95% = 1,35–1,80) [21]. Le tabagisme est un facteur fréquemment associé à la maladie, objectivé dans de nombreuses études. Une autre méta-analyse confirme elle, l'effet néfaste du tabagisme sur la morbidité CV avec un RR associé estimé à 1,50 (IC 95% : 1,15-1,84) [22].

Indépendamment de son statut reconnu de FDR CV majeur, le tabagisme est également un facteur associé au risque de survenue d'une PR et de sa sévérité [23-27]. L'étude prospective de Gonzalez et al., menée sur une cohorte incidente de 603 patients atteints de PR et 603 témoins, avec un suivi sur une période de 15 ans environ, confirme cette association avec une fréquence plus élevée de fumeurs ou anciennement fumeurs (53%) comparativement aux patients contrôles (43%) ($p < 0,001$), mais aussi une plus grande sévérité de la maladie constatée chez les patients fumeurs comparativement aux non-fumeurs [18, 28].

b. Indice de masse corporelle

On retrouve chez les patients atteints de PR une prévalence plus élevée de syndrome métabolique comparativement à la population générale [29]. Ce syndrome associe plusieurs facteurs tels que le surpoids/obésité, l'hypertension artérielle (HTA), la dyslipidémie et/ou l'intolérance au glucose, tous incriminés dans la survenue d'ECV. Au cours de la PR, ce n'est pas un Indice de Masse Corporelle (IMC) élevé qui est associé à un risque plus élevé de mortalité d'origine CV, tel que l'on pourrait s'attendre, mais plutôt un IMC bas. Cette association persiste même après ajustement sur les facteurs confondants potentiels [28, 30]. La notion de perte pondérale avec une réduction de l'IMC est également associée à ce risque comparativement à la population de patients ayant maintenu un IMC stable au cours d'une période de suivi de près de 40 ans [30].

Dans l'étude de Gonzalez et al., les patients atteints de PR avaient un IMC significativement plus faible comparativement aux patients contrôles, de même qu'un moindre risque de développer un diabète. La fréquence de la dyslipidémie était également significativement moins importante. Par contre, concernant l'HTA, sa fréquence de survenue était similaire entre les deux populations dans le temps [28]. Cette étude révèle néanmoins que les FDR CV classiques ont un impact moins sévère chez les patients atteints de PR sur la survenue d'ECV (IDM, insuffisance cardiaque, décès d'origine cardiovasculaire) comparativement à la population témoin [28].

c. Diabète

Certaines études ont souligné une plus grande fréquence du diabète au cours de la PR. Cependant, des facteurs confondants semblent intervenir, tels que le mode de vie, l'obésité lesquels sont associés au risque de survenue d'un diabète de type 2, ainsi que l'utilisation des glucocorticoïdes [31,32]. Ces derniers altèrent le métabolisme glucidique en réduisant l'insulinosensibilité et en augmentant la néoglucogenèse hépatique. Par ailleurs, l'environnement inflammatoire de la PR, avec des taux élevés d'interleukines 6 (IL6) et de protéine C réactive (CRP) est également décrit comme favorisant un processus diabétogène, passant par un état d'insulinorésistance [33-35].

Il n'en demeure pas moins que le diabète reste associé à un risque significativement plus élevé d'IDM et de survenue de MCV comparativement aux patients non diabétiques atteints de PR [22].

Cependant, l'impact des FDR CV semble être moindre chez les patients atteints de PR par rapport aux patients contrôles, en particulier en ce qui concerne le sexe masculin, le tabagisme et un antécédent personnel de maladie cardiaque. En effet, le risque absolu associé à la survenue d'ECV attribuable à chacun de ces facteurs semble moins élevé comparativement à ces mêmes facteurs retrouvés chez les patients contrôles. Une autre différence retrouvée intéresse l'IMC dont la faible valeur ($< 20 \text{ kg/m}^2$) est associée au cours de la PR à un risque plus élevé d'ECV, élément non retrouvé chez les patients contrôles. La morbi-mortalité CV au cours de la PR reste néanmoins plus élevée, ce qui suppose l'intervention d'autres facteurs dans la survenue d'ECV [28].

d. Le paradoxe lipidique

Le profil lipidique des patients atteints de PR diffère de celui classiquement retrouvé en population générale, avec des taux généralement plus bas alors même que le RCV y est plus élevé. Pour exemple, cette étude de cohorte, menée chez 1 779 patients avec PR comparés à 478 627 patients sans PR, inclus entre 1976 et 1996 et suivis jusqu'en 2002 [36]. Les patients atteints de PR avaient un risque d'IDM et d'AVC respectivement 1,7 fois et 1,6 fois plus élevé comparativement aux patients sans PR après ajustement sur l'âge [36]. Sur le plan lipidique, les taux de cholestérol total (CT) et de Triglycérides (TG) y étaient significativement plus bas chez les patients atteints de PR comparativement aux patients contrôles, association au demeurant significative après ajustement multiple sur l'âge, l'HTA et le diabète [36].

Il a été en effet démontré que parmi les patients atteints de PR, ceux ayant des taux de LDL cholestérol (LDL-c) les plus bas avait un risque d'ECV similaire à ceux ayant des taux de LDL-c les plus élevés (supérieurs à $1,90 \text{ g/l}$). Après une étude plus fine des fractions lipidiques, il apparaît que ce taux plus bas de CT est lié à des taux de LDL et de non-HDL cholestérol plus bas [37]. L'apoB y est également significativement plus basse comparativement aux patients sans PR. L'apoA-I,

composant anti-inflammatoire principal du HDL cholestérol, a également des taux significativement plus bas chez les patients atteints de PR [36].

Ainsi, le risque calculé associé à la survenue d'ECV (IDM, AVC ischémiques) n'est pas significatif pour les différentes fractions lipidiques. Seul le Hazard Ratio (HR) associé au CT apparaît à la limite de la significativité pour l'IDM (HR = 1,13 (IC 95% : 0,99-1,29) alors que le HR associé aux TG est non significatif (HR = 1,07 -IC 95% : 0,94 – 1,21). Seuls ces deux paramètres lipidiques sont statistiquement associés au risque de survenue d'AVC ischémique (HR CT = 1,20 (IC 95% : 1,03-1,40) et (HR TG = 1,13 (IC 95% : 0,99-1,27)). Par contre, chez les patients témoins, ce sont les taux élevés de CT et de TG qui sont significativement associés au risque de survenue d'IDM avec un HR associé respectivement de 1,34 (IC95% : 1,33 – 1,36) et de 1,08 (IC 95% : 1,07-1,08), mais aussi d'AVC ischémique avec des HR respectivement pour le CT et les TG de 1,14 (IC 95% : 1,12 – 1,14) et de 1,08 (IC 95% : 1,08 – 1,09) [36].

Il est donc recommandé d'explorer le bilan lipidique, en dehors des poussées inflammatoires. Il est également important de traiter les patients ayant une dyslipidémie après stratification de leur RCV par les statines. De nombreuses études ont confirmé un bénéfice significatif sur la morbidité et la mortalité CV au cours de la PR. Elles sont aussi efficaces que dans la population générale. Il est par ailleurs établi que l'arrêt du traitement par statines est associé à une ascension du risque d'IDM ou de mortalité CV [37].

e. Hypertension artérielle

Plusieurs études se sont intéressées à l'impact de l'hypertension artérielle (HTA) sur la morbidité et la mortalité CV avec des résultats parfois conflictuels [22]. L'HTA est significativement associée au risque de survenue d'ECV au cours de la PR [30, 39-41]. Une méta-analyse récente dont l'objectif était d'estimer la force d'association entre les principaux FDR CV et la survenue d'IDM, la morbidité CV (IDM, angor, insuffisance cardiaque, AVC, AOMI) et la mortalité CV chez les patients atteints de PR évalue le risque associé à l'HTA pour la survenue d'un IDM à 1,84 (IC 95% : 1,38-2,46) et de morbidité CV à 2,24 (IC 95% : 1,42-3,02) [22].

f. Inactivité physique

L'inactivité physique est un autre FDR CV largement décrit, retrouvé plus fréquemment au cours de la PR comparativement à la population générale. Elle est en partie expliquée par la limitation fonctionnelle induite par la maladie. Le profil CV des patients inactifs semble plus sévère comparativement aux patients actifs atteints de PR [42]. Cependant, son impact réel sur la morbidité et la mortalité CV au cours de la PR est diversement apprécié, neutre au cours d'une méta-analyse récente [22].

La prise en considération de ce facteur dans le traitement des patients est importante, car une reprise progressive de l'activité physique et son maintien dans le temps a des effets favorables non seulement sur la fonction endothéliale et la progression de l'athérosclérose mais également sur la qualité de vie des patients, la perception douloureuse, ainsi que sur les symptômes dépressifs [43].

4. Rôle de l'inflammation

Si les FDR CV n'expliquent qu'en partie l'excès de RCV des patients atteints de PR, l'inflammation systémique de haut grade qui caractérise cette affection constitue un second coupable potentiel [39, 40, 44]. Crowson illustre bien cela dans son étude réalisée sur 5 638 patients PR sans antécédent d'ECV, dont 76% de femmes, suivis prospectivement sur 5,8 ans en moyenne, et dont l'objectif était d'évaluer l'impact de chacun des FDR dans la survenue d'un ECV. Il y conclut que 30% du RCV est lié aux caractéristiques de la PR, incluant le DAS 28 (Disease Activity Score 28) ainsi que la présence de Facteurs rhumatoïdes et/ou d'Ac anti-CCP [45].

Au cours de l'étude de cohorte de la Nurses' Health Study, ont été analysées les caractéristiques des patientes ayant une PR comparativement aux patientes indemnes. Aucune différence significative n'était objectivée dans la répartition des FDR CV classiques hormis la consommation actuelle ou ancienne du tabac, plus fréquente chez les patientes avec PR, la consommation moins fréquente d'alcool et un niveau d'activité plus faible. Toutefois, les marqueurs inflammatoires tels que la CRP, le taux de fibrinogène et la vitaminémie B12, étaient significativement plus élevés dans le groupe de patientes ayant une PR (n= 69) comparativement au groupe de patientes sans PR (n= 491). Le rôle

probable de l'inflammation dans la survenue d'ECV au cours de la PR y est avancé comme explication plausible, d'autant que cette association est également décrite dans la population générale [39]. La présence de marqueurs systémiques de l'inflammation est associée à une augmentation du risque de décès d'origine CV. Une élévation de la VS ≥ 60 mm la 1^{ère} heure, la présence d'une vascularite rhumatoïde ou d'une atteinte pulmonaire en rapport avec la PR multiplie le risque de 2 à 2,5 [9]. Il est également décrit le rôle de plusieurs cytokines inflammatoires dans la pathogénie de la PR telles que le TNF, l'IL-1B et l'IL-6. Ces dernières sont aussi connues pour exercer un effet pro-athérogène [29].

Parmi les hypothèses explicatives du phénomène d'athérosclérose accélérée au cours de la PR, on retrouve le rôle du foie, producteur de protéines de l'inflammation telles que la CRP et le fibrinogène, mais également l'augmentation du stress oxydatif observé en réponse à l'insulinorésistance musculaire, et enfin le rôle central du tissu adipeux qui favorise la production d'acides gras libres, de lipides oxydés, de particules petites et denses de LDL cholestérol, de triglycérides mais aussi d'une baisse de production de HDL cholestérol. L'ensemble de ces éléments concourent à la constitution de cellules spumeuses au niveau endothélial, à la dysfonction endothéliale et participe au processus d'athérogenèse. Toutes ces voies sont stimulées en réponse à la synovite inflammatoire observée au cours de la PR, laquelle favorise la production de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF α , l'IL1 et l'IL6 qui ont pour cible, entre autres, le foie, le muscle et le tissu adipeux [46]. Elles favorisent l'infiltration des parois vasculaires par les monocytes et les lymphocytes T, à l'origine d'une dysfonction endothéliale, de la prolifération de cellules musculaires lisses et de la constitution de plaques d'athérome [47] (*Figure 1*).

Dans le groupe des paramètres inflammatoires dosés en routine clinique, la CRP est un paramètre extrêmement utile, car est à la fois un témoin de l'inflammation synoviale et systémique, mais aussi un prédicteur d'évènements coronaires et de la réponse clinique au traitement [48,49].

Un lien a également été objectivé entre le niveau des fluctuations du DAS au cours de la maladie lors des

poussées, la sévérité de la PR et le risque de survenue d'ECV [50,51]. A chaque poussée de la maladie, l'augmentation du RCV associé serait de 7%, expliquant ainsi au fur et à mesure des poussées de la maladie l'excès de RCV identifié unanimement chez les patients atteints de PR [50]. Inversement, une étude démontre que la rémission de la maladie est associée à une réduction du risque d'ECV de 35% dans le groupe de patients dont le niveau d'activité au cours du suivi est inférieur à 3,2 comparativement au groupe de patients dont le DAS moyen est supérieur ou égal à 3,2 [52].

Il est admis aujourd'hui qu'une rémission précoce et maintenue dans le temps a un impact favorable sur la survie des patients (réduction de 28 à 42% de la mortalité à 3 ans de suivi), et pourrait expliquer en partie l'amélioration de la mortalité CV observée au cours de ces deux dernières décades chez les patients atteints de PR. Ces derniers bénéficient d'une meilleure prise en charge et de l'efficacité des nouveaux traitements de la PR sur l'évolution de la maladie [53].

5. Evaluation du risque cardiovasculaire

En 2016, les recommandations de l'EULAR ont indiqué la nécessité d'une évaluation du RCV des patients atteints de PR, selon le score SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) Européen [54] (*Figure 2*).

A ce sujet, des études ont été réalisées spécifiquement chez les patients atteints de PR afin de déterminer si les scores de risque développés pour la prédictibilité du RCV en population générale taient applicables pour les patients atteints de PR. Parmi elles, cette étude réalisée sur 7 cohortes de PR (Grande-Bretagne, Norvège, Pays-Bas, Etats-Unis, Afrique du Sud, Canada et Mexique), soit près de 1800 patients avec un suivi médian de près de 7 ans, a permis de vérifier la validité des algorithmes tels que QRISK2, EULAR multiplier and ERS-RA et leur possible utilisation pour les patients atteints de PR [55]. Cette étude semble cependant contredite par d'autres dont cette récente étude, parue en 2019, laquelle met en évidence tantôt une sous-estimation du risque, tantôt une surestimation du RCV des patients atteints de PR [56].

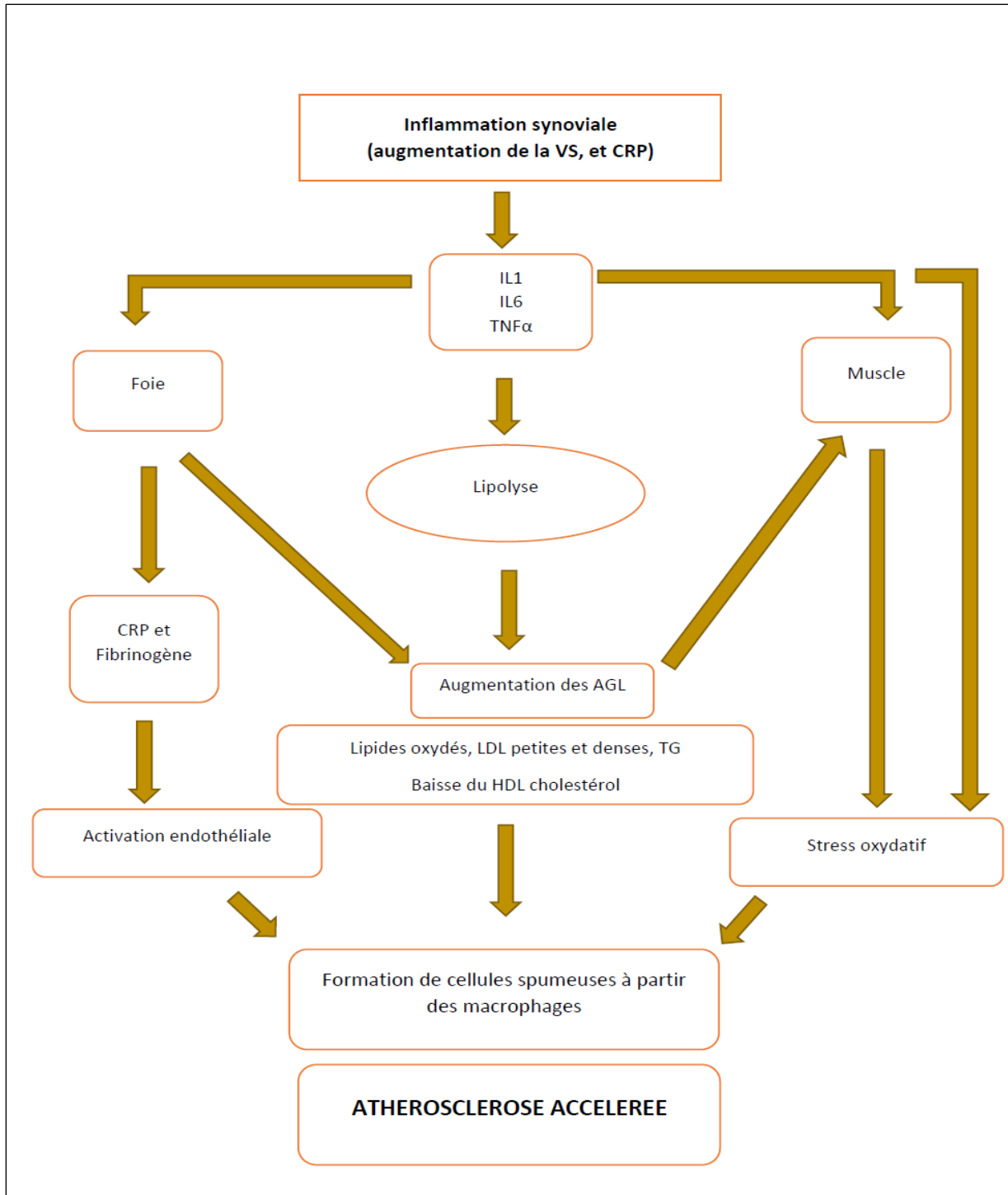


Figure 1 : Processus d'athérosclérose accélérée au cours de la PR, adapté de [46]

*AGL : Acides Gras Libres, IL1 : Interleukine 1, IL6 : Interleukine 2, TNFα : Tumor Necrosis Factor.

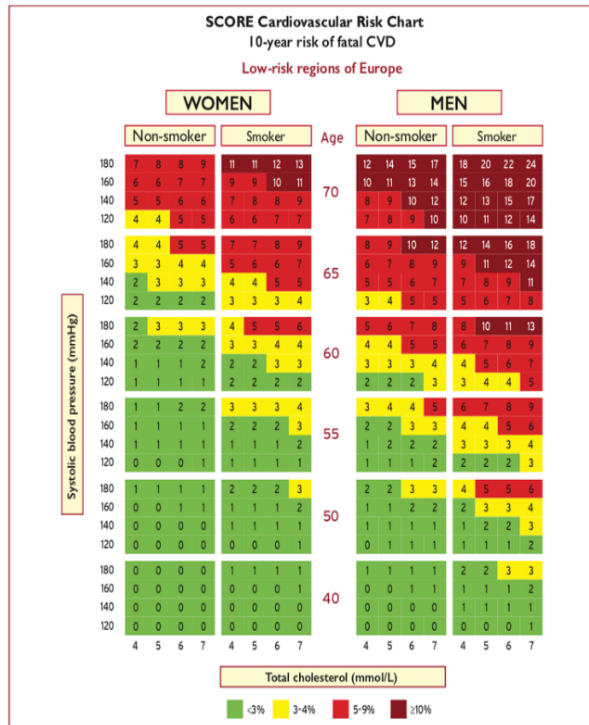


Figure 2: Score SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) Européen, tiré de [54]

Toujours est-il que les recommandations actuellement en vigueur sont celles de l'EULAR, parues en 2016 et qui stipulent, avec des niveaux de preuve globalement moyens (entre 2a et 4), que [54] :

- L'activité inflammatoire de la maladie doit être contrôlée afin de réduire le RCV associé des patients.
- L'évaluation du RCV est recommandée pour les patients atteints de PR au diagnostic puis doit être réévaluée tous les 5 ans, et en cas de changement important dans le traitement de la PR.
- L'évaluation du RCV chez les patients atteints de PR doit être réalisée selon les recommandations nationales. Le modèle de risque SCORE doit être utilisé en l'absence de recommandations disponibles.
- La réalisation du bilan lipidique doit avoir lieu au cours des phases de rémission ou de stabilisation de la maladie. Sont pris en considération les taux de Cholestérol total et de la fraction HDL cholestérol.

- Les modèles de prédiction du RCV doivent être adaptés, avec une multiplication du risque par 1,5 si cela n'est pas déjà inclus dans le modèle.
- La recherche de plaques d'athérosclérose asymptomatiques par échodoppler peut être prise en considération dans l'évaluation du RCV au cours de la PR.
- Les mesures hygiéno-diététiques incluant une alimentation saine, l'activité physique et l'arrêt du tabac doivent être préconisées.
- La prise en charge CV doit répondre aux standards de prise en charge de tous les FDR CV. Les traitements anti-hypertenseurs et les statines peuvent être prescrits de la même manière que pour la population générale.
- La prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) doit être prudente, en particulier chez les patients ayant un antécédent de MCV documentée ou en présence de FDR CV.
- Corticoïdes : lors des traitements prolongés, la corticothérapie doit être réduite à la dose minimale efficace, voire être arrêtée en cas de rémission ou de faible activité de la maladie. Les motifs du maintien de la corticothérapie doivent être régulièrement évalués.

6. Implication des traitements dans le RCV au cours de la PR

6.1. AINS

Les AINS sont largement utilisés en rhumatologie pour traiter les poussées articulaires, notamment au cours de la PR. Ils exercent des effets anti-inflammatoires et antalgiques en inhibant la cyclo-oxygénase (Cox) qui transforme l'acide arachidonique en prostaglandines. Les AINS classiques inhibent à la fois l'isoforme Cox-1 dite constitutive et l'isoforme Cox-2 induite par une agression tissulaire. Les Coxibs, sont des AINS sélectifs, et inhibent spécifiquement la Cox2 [57,58]. Ils sont utilisés comme traitement symptomatique, et sont sans effet structural au cours de la PR.

De nombreuses études ont étudié l'impact des AINS sur le risque d'ECV, notamment chez les patients atteints de PR [59]. Cet intérêt particulier a entre autres été suscité par le rofécoxib, incriminé dans l'augmentation de survenue d'IDM et de mortalité lors de son utilisation dans des essais cliniques, puis à son retrait du marché en 2004 [60]. Dans une étude publiée en 2017, l'utilisation des AINS a été définie selon le caractère récent, la dose journalière, et la

durée d'utilisation, de même que les différentes molécules de cette même classe [61]. Le diclofénac était associé à une augmentation significative du risque d'IDM quelle que soit la dose ou la durée d'utilisation. Il en était de même pour l'ibuprofène ainsi que pour le naproxène, dont le risque était également plus élevé lors d'une utilisation à fortes doses pendant 8 à 30 jours. Concernant les Coxibs, il était également objectivé une augmentation significative du RCV lors de l'utilisation récente ou actuelle courte de célécoxib, à fortes doses mais aussi en usage prolongé quelle que soit la posologie considérée [61].

Il n'existe pas de différence sur le risque d'ECV associé entre les AINS classiques et les Coxibs au cours de la PR. Ceci a été confirmé lors d'un essai clinique ayant inclus environ 24 000 patients et qui a conclu à la non infériorité du célécoxib comparativement à l'ibuprofène et au naproxène sur le risque d'ECV, notamment au cours de la PR [62,63].

La mortalité toute cause confondue semble cependant réduite lors de l'utilisation du célécoxib comparativement à l'ibuprofène (HR= 0,23 ; IC 95% : 0,07-0,82) ou du naproxène (HR = 0,15 ; IC 95% : 0,04 – 0,51) cours de la PR [63]. Il faut donc être particulièrement prudent dans l'utilisation de cette classe thérapeutique chez les patients cumulant plusieurs FDR CV. Les facteurs prédictifs de survenue d'un ECV majeur après administration d'AINS sont les antécédents de MCV, l'insuffisance rénale, le tabagisme, le diabète, le sexe masculin et l'hypertension artérielle [64]. La FDA (Food Drug Administration) Américaine a d'ailleurs émis dans ce sens une alerte quant aux précautions d'usage des AINS [65].

6.2. Glucocorticoïdes

L'efficacité des glucocorticoïdes sur les paramètres cliniques et biologiques inflammatoires de la PR est reconnue depuis plus de 70 ans. L'effet spectaculaire lors de leur première utilisation au cours de la PR est rapporté par Philip Hench [66]. Ils agissent sur les récepteurs cytosoliques aux glucocorticoïdes en inhibant la transcription des gènes, avec pour conséquence une réduction de la synthèse de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires de même que les molécules d'adhésion cellulaire [67].

Néanmoins, ils favorisent également le développement d'athérome, et participent en une utilisation au long cours, à l'augmentation du risque

d'ECV [68]. Cette augmentation est estimée à 62% pour les ECV majeurs incluant l'IDM non fatal, l'AVC non fatal et les décès d'origine CV, de 41% pour l'IDM, de 57% pour l'AVC, et de 42% pour l'insuffisance cardiaque [69].

6.3. Méthotrexate

Le méthotrexate (MTX) est un antimétabolite, appartenant au groupe des traitements synthétiques de la PR dits DMARDs (Disease Modifying Ant-Rheumatic Drugs). Traitement d'ancrage d'autres thérapeutiques, il permet une amélioration de la mobilité et de la qualité de vie des patients, une efficacité biologique objectivée par une amélioration des paramètres inflammatoires biologiques, notamment de la CRP, et une efficacité structurale, surtout aux stades précoces de la maladie en empêchant/ ralentissant la survenue de destructions articulaires [70,71]. Contrairement aux deux classes thérapeutiques précédentes, il est associé à une réduction du risque relatif (RRR) d'ECV de 28%, (RRR = 0,72 ; IC 95% : 0,57-0,91) et de 19% pour l'IDM (RRR = 0,81 ; IC 95% : 0,68-0,96) [69]. Comparativement aux patients n'ayant jamais été traité par MTX, la réduction de la mortalité est de 60%, de 70% en ce qui concerne la mortalité CV isolément [71].

Son utilisation est associée sur le plan lipidique à une augmentation significative des taux de HDL-c, CT, et LDL-c, ainsi qu'une réduction significative des taux de lipoprotéine (a) (Lp(a)), un facteur reconnu pour son athérogénicité [46].

6.4. Hydroxychloroquine

L'utilisation de l'hydroxychloroquine (HCQ) au cours de la PR permet d'obtenir des effets cliniques et biologiques intéressants, sans effet structural net sur la progression des lésions radiologiques. Elle trouve également pour avantage une réduction du risque incident de survenue d'ECV lors de son utilisation au cours de la PR [72]. Une autre étude basée sur un score de propension réalisée sur une cohorte de 1104 patients atteints de PR de diagnostic récent, suivie entre 2001 et 2010 et chez qui ont été distingués 173 utilisateurs d'HCQ vs 173 non utilisateurs (avec comme caractéristiques similaires l'âge, le sexe, et les comorbidités, l'utilisation de statines, de glucocorticoïdes, de MTX, d'agents biologiques et d'AINS) avec un suivi médian de 7,4 ans conclut également à une réduction de l'incidence

de maladie coronaire de l'ordre de 68% (HR = 0,32 ; IC 95% : 0,18-0,56, $p < 0,01$) [73].

6.5. Autres traitements

La sulfasalazine aurait un effet cardioprotecteur en inhibant la fonction agrégante plaquettaire et entraînerait une augmentation du taux de HDL-c [46,74].

a. Traitements anti-TNF α (Tumor Necrosis Factor)

Ils ont révolutionné la prise en charge de la maladie par le contrôle rapide de l'activité inflammatoire de la maladie. Ils ont également des effets sur le plan cardio-vasculaire car sont associés à une réduction du risque d'ECV majeurs avec un OR estimé à 0,70 (IC 95 % : 0,30–0,57), d'IDM avec un OR à 0,59 (IC 95% : 0,36–0,97), et d'AVC avec un OR à 0,57 (IC 95% : 0,35–0,92).

Cette réduction du risque augmente avec la durée du traitement. Ces effets bénéfiques ne sont constatés au cours de la PR récente que lorsque cette dernière est contrôlée, confirmant ainsi le rôle central du processus inflammatoire, jouant le rôle d'« accélérateur » de l'athérogenèse [75].

Une réduction modeste du risque d'ECV de l'ordre de 15% ($p = 0,006$) semble être associée à l'utilisation des anti-TNF α comparativement aux patients qui ont arrêté le traitement ou qui sont naïfs à ces traitements ou tout autre traitement biologique. C'est ce que conclut cette étude prospective Australienne menée entre 2001 et 2015 sur 4140 patients atteints de PR, résultats corroborés par d'autres études [76].

Il est par contre noté une légère augmentation du risque d'AVC (OR=1,17 (95% CI 1,01-1,36)) ainsi que retrouvée pour les traitements DMARD synthétiques, tels que le MTX ou le léflunomide [77]. Sur le plan lipidique, les anti-TNF entraînent une augmentation des taux d'HDL-c, du CT, de l'apo-B, et une réduction du taux des Lp(a) [78].

Il est également admis que la baisse du RCV observée avec les anti-TNF α est en partie expliquée par le contrôle des paramètres inflammatoires de la maladie, la baisse étant plus importante chez les patients dont la maladie est la mieux contrôlée [79].

b. Inhibiteurs de Janus Kinase

Les Janus kinase appartiennent à la famille des tyrosines kinases. Elles interviennent dans la régulation de voies de signalisation cytokiniques, dont certaines sont impliquées dans la pathogénie de la PR [80]. Les inhibiteurs de Janus kinase constituent une nouvelle classe thérapeutique utilisée au cours de la PR dans des indications précises. Le tofacitinib semble neutre sur le plan CV lors de son utilisation au cours des maladies inflammatoires à médiation immunitaire incluant la PR, le psoriasis cutané chronique, le rhumatisme psoriasique, la spondylarthrite ankylosante et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Il en est de même pour le baricitinib [81]. Cependant, au cours de la PR, cette méta-analyse objective une réduction du risque relatif d'ECV de 44% lors de l'utilisation du tofacitinib à la posologie de 10 mg 2 fois/jour comparativement à 5 mg 2 fois/jour sur une période de suivi médiane de 24 semaines [82]. Sur le plan lipidique, ces deux molécules entraînent une augmentation du LDL-c, du TC, du HDL-c, des TG et de l'apo(B). Par ailleurs, le baricitinib réduit la Lp(a).

c. Autres biothérapies

Les effets sur le RCV du rituximab, un anticorps monoclonal dirigé contre le CD 20, et du tocilizumab, un anticorps monoclonal anti-récepteur de l'IL6, ne sont pas clairement identifiés. Ils perturbent le métabolisme lipidique en provoquant une élévation du TC et du HDL-c [83]. De façon intéressante, une méta-analyse récente a comparé les effets des différentes classes thérapeutiques, synthétiques et biologiques, utilisées dans le traitement de fond de la PR. Le RCV des patients sous tocilizumab est réduit de 31% alors qu'il est augmenté de 45% chez les patients sous MTX, et multiplié par 2,5 pour les patients sans MTX [77].

Conclusion

Malgré les progrès thérapeutiques de ces dernières décades, autant en ce qui concerne les traitements spécifiques de la PR que la prise en charge des principaux FDR CV, la PR reste associée à un excès de RCV. Il est donc important pour tout praticien d'intégrer l'évaluation du RCV des patients dans sa pratique courante, et de traiter de manière optimale les FDR CV classiques selon les recommandations

factuelles et actuelles d'une part, mais aussi la maladie rhumatismale par un contrôle précoce et soutenu de l'inflammation, permettant la mise en rémission de la maladie, une réduction du processus inflammatoire, processus dont l'implication dans la survenue d'ECV au cours de la PR est aujourd'hui clairement identifiée.

Conflits d'intérêt

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt.

Références

1. Combe B, Lukas C, Morel J. Polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : épidémiologie, clinique et diagnostic. *Elsevier Masson EMC, France*, 2015 ; 10 (3), p. 1-16.
2. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. (2006). Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*, 36:182-88.
3. Slimani S, Ladjouze-Rezig A. (2014). Prevalence of rheumatoid arthritis in an urban population of Algeria: a prospective study. *Rheumatology (Oxford)*, 53(3):571-3.
4. Silman AJ, Mac Gregor AJ, Thomson W, Carthy D, Farhan A, Ollier WE. (1993). Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br J Rheumatol.*, 32:903-07.
5. Silman AJ, Pearson JE. (2002). Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*, 4(Suppl 3):S65-72.
6. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. (2016) Rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 388(10055):2023-38.
7. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. (2008) Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*, 59(12):1690-7. Epub 2008/11/28.
8. Kitas GD, Gabriel SE. (2011). Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis*, 70(1):8-14
9. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. (2005). Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum*, 52:722-32.
9. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. (2012). Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*, 71(9):1524-9.
10. Dadoun S, Zeboulon-Kortza N, Combescure C, Elhai M, Rozenberg S, Gossec L, et al. (2013). Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*, 80(1):29-33.
11. Filhol E, Gaujoux-Viala C, Combe B, Morel J, Hua C, Nutz A, et al. (2017). Decrease in cardiovascular event excess risk in rheumatoid arthritis since 2000: a meta-analysis of controlled studies. *Ann Rheum Dis*, 76:113.
12. Naz SM, Farragher TM, Bunn DK, Symmons DP, Bruce IN. (2008). The influence of age at symptom onset and length of followup on mortality in patients with recent-onset inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum*, 58(4):985-9. Epub 2008/04/03
13. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. (2003). Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*, 107(9):1303-7.
14. Naz SM, Farragher TM, Bunn DK, Symmons DPM, Bruce IN. (2008). The influence of age at symptom onset and length of followup on mortality in patients with recent-onset inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum*, 58(4):985-9.
15. Humphreys JH, Warner A, Chipping J, Marshall T, Lunt M, Symmons DPM, et al. (2014). Mortality Trends in Patients With Early Rheumatoid Arthritis Over 20 Years: Results

- From the Norfolk Arthritis Register. *Arthritis Care Res*, 66(9):1296-301.
16. Farragher TM, Lunt M, Bunn DK, Silman AJ, Symmons DP. (2007). Early functional disability predicts both all-cause and cardiovascular mortality in people with inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis*, 66(4):486-92. Epub 2006/11/09.
 17. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. (2003). *Ann Rheum Dis*, 62:722-27.
 18. Peters MJ, van Halm VP, Voskuyl AE, Smulders YM, Boers M, Lems WF, et al. (2009). Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Rheum*, 61(11):1571-9.
 19. Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, Madsen OR, Olesen JB, Torp-Pedersen C, et al. (2011). The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*, 6:929-34.
 20. Boyer J-F, Gourraud PA, Cantagrel A, Davignon J-L, Cinstantin A. (2011). Méta-analyse des facteurs de risque traditionnels cardiovasculaires dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme*, 78(3):245-50.
 21. Baghdadi LR, Woodman RJ, Shanahan EM, Mangoni AA. (2015). The Impact of Traditional Cardiovascular Risk Factors on Cardiovascular Outcomes in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 10:e0117952.
 22. Karlson EW, Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. (1999). A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. *Arthritis Rheum*, 42:910-7.
 23. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, Tsuji G, Nakazawa T, Morinobu A, et al. (2010). Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*, 69:70-81.
 24. Costenbader KH, Feskanich D, Mandl LA, Karlson EW. (2006). Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. *Am J Med*;119(6):503.e1-9.
 25. Di Giuseppe D, Discacciati A, Orsini N, Wolk A. (2014). Cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis: A dose-response meta-analysis. *Arthritis Res Ther*, 16:R61.
 26. Hedström AK, Stawiarz L, Klareskog L, Alfredsson L. (2018). Smoking and susceptibility to rheumatoid arthritis in a Swedish population-based case-control study. *Eur J Epidemiol*, 33(4).
 27. Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, et al. (2008). Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis*, 67(1):64-9.
 28. Rawla P. Cardiac and vascular complications in rheumatoid arthritis. (2019). *Reumatologia*, 57(1):27-36. Epub 2019/03/13.
 29. Kremers HM, Nicola PJ, Crowson CS, Gabriel SE. (2004). Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 50:3450-7.
 30. Dubreuil M, Rho YH, Man A, Zhu Y, Zhang Y, Love TJ, et al. (2014). Diabetes incidence in psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a UK population-based cohort study. *Rheumatology*, 53(2):346-52.
 31. Hoes JN, van der Goes MC, van Raalte DH, den Uyl D, Lems WF, Lefeber FP, et al. (2011). Glucose tolerance, insulin sensitivity and β -cell function in patients with rheumatoid arthritis treated with or without low-to-medium dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis*, 70:1887-94.

32. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. (2001). C-Reactive Protein, Interleukin 6, and Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA*, 286(3):327-34.
33. Després JP, Lamarche B, Mauriège P, Dagenais GR, Moorjani S, Lupien PJ. (1996). Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Eng J Med*, 34(15):952-57.
34. Nicolau J, Lequerre T, Bacquet H, Vittecoq O. (2017). Rheumatoid arthritis, insulin resistance, and diabetes. *Joint Bone Spine*, 84(4):411-6.
35. Semb AG, Kvien TK, Aastveit AH, Jungner I, Pedersen TR, Walldius G, et al. (2010). Lipids, myocardial infarction and ischaemic stroke in patients with rheumatoid arthritis in the Apolipoprotein-related Mortality RISK (AMORIS) Study. *Ann Rheum Dis*, 69(11):1996-2001.
36. Teiner G, Urowitz MB. (2009). Lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis: mechanisms and the impact of treatment. *Semin Arthritis Rheum*, 38:372-81.
37. Danninger K, Hoppe UC, Pieringer H. (2014). Do statins reduce the cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis? *Int J Rheum Dis*, 17(6):606-11.
38. Solomon DH, Curhan GC, Rimm EB, Cannuscio CC, Karlson EW. (2004). Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 50(11):3444-9. Epub 2004/11/06.
39. Del Rincon I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. (2001). High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*, 44:2737-45.
40. Serelis J, Panagiotakos DB, Mavrommati M, Skopouli FN. (2011) Cardiovascular disease is related to hypertension in patients with rheumatoid arthritis: a greek cohort study. *J Rheumatol*, 38(2):236-41.
41. Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Panoulas VF, Wilson M, Nevill AM, Koutedakis Y, et al. (2009). Association of physical inactivity with increased cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 16(2):188-94.
42. Verhoeven F, Tordi N, Prati C, Demougeot C, Mouglin F, Wendling D. (2016). Physical activity in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*, 83(3):265-70.
43. Crowson CS, Rollefstad S, Ikdahl E, Kitas GD, van Riel PL, Gabriel SE, et al. (2018). Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 77(1):48-54.
44. Halacoglu J, Shea LA. (2020). Cardiovascular Risk Assessment and Therapeutic Implications in Rheumatoid Arthritis. *J. of Cardiovasc. Trans. Res.*
45. Hansson GK. (2005) .Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 352(16):1685–95.
46. Galarraga B, Khan F, Kumar P, Pullar T, Belch JJ. (2008). C-reactive protein: the underlying cause of microvascular dysfunction in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 47:1780-4.
47. Graf J, Scherzer R, Grunfeld C, Imboden J. (2009). Levels of C-reactive protein associated with high and very high cardiovascular risk are prevalent in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One*, 4(7):e6242.
48. Myasoedova E, Chandran A, Ilhan B, Major BT, Michet CJ, Matteson EL, et al. (2016). The role of rheumatoid arthritis (RA) flare and cumulative burden of RA severity in the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*, 75(3):560-5.
49. Myasoedova E, Chandran A, Ilhan B, Major BT, Michet CJ, Matteson EL, et al. (2016). The role of rheumatoid arthritis (RA) flare and cumulative burden of RA severity in the risk of

- cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis*, 75(3):560-5
50. Arts EA, Fransen J, den Broeder AA, Popa CP, van Riel PL. (2015). The effect of disease duration and disease activity on the risk of cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* , 74(6):998-1003.
51. Arts EE, Fransen J, Den Broeder AA, van Riel PL, Popa CD. (2017). Low disease activity ($DAS28 \leq 3.2$) reduces the risk of first cardiovascular event in rheumatoid arthritis: a time-dependent Cox regression analysis in a large cohort study. *Ann Rheum Dis*, 76(10):1693-99.
52. Scirè CA, Lunt M, Marshall T, Symmons DPM, Verstappen SMM. (2014). Early remission is associated with improved survival in patients with inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis*, 73(9):1677-82.
53. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, Mc Innes IB, Peters MJ, et al. (2017). EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis*, 76(1):17-28.
54. Crowson CS, Gabriel SE, Semb AG, van Riel PL, Karpouzas G, Dessein PH, et al. (2017). Rheumatoid arthritis-specific cardiovascular risk scores are not superior to general risk scores: a validation analysis of patients from seven countries. *Rheumatology (Oxford)*, 56(7):1102-10.
55. Colaco K, Ocampo V, Ayala AP, Harvey P, Gladman D, Pigué V, et al. (2019). Predictive utility of cardiovascular risk prediction algorithms in inflammatory rheumatic diseases: A systematic review. *J Rheum*, 46:7.
56. Laine L. (2001). Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. *Gastroenterology*, 120(3):594-606.
57. Guzmán A, Díaz E, Trejo BE, López-Muñoz FJ. A. Guzmán, E. Díaz, B.E. Trejo, F.J. López-Muñoz. (2004). Synthesis of potential anti-inflammatory compounds, selective inhibitors of cyclooxygenase-2 (COX-2). *Rev Soc Quím Mex* , 48:230-4.
58. Braun J, Baraliakos X, Westhoff T. (2020). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk – a matter of indication. *Semin Arthritis Rheum*, 50(2):285-8.
59. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. (2004). Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet*, 364(9450):2021-9.
60. Bally M, Dendukuri N, Rich B, Nadeau L, Helin-Salmivaara A, Garbe E. (2017). Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ*, 357:j1909.
61. Becker MC, Wang TH, Wisniewski L, Wolski K, Libby P, Lüscher TF, et al. (2009). Rationale, design, and governance of Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen Or Naproxen (PRECISION), a cardiovascular end point trial of nonsteroidal antiinflammatory agents in patients with arthritis. *Am Heart J*, 157:606-12.
62. Solomon DH, Husni ME, Wolski KE, Wisniewski LM, Borer JS, Graham DY, et al. (2018). Differences in Safety of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Patients With Osteoarthritis and Patients With Rheumatoid Arthritis: A Randomized Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol*, 70(4):537-46.
63. Riaz H, Reed G, Wang Q, Wisniewski L, Wolski K, Lincoff A, et al. (2019). Clinical predictors of cardiovascular outcomes in patients on celecoxib, ibuprofen, and naproxen. *JACC*, 73(9).
64. www.fda.gov. <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/fda-strengthens-warning-heart-attack-and-stroke-risk-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs>. consulté 13 mai 2020

65. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. (1949). The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Mayo Clin Proc*, 24:181-97.
66. Singh N, Rieder MJ, Tucker MJ. Mechanisms of glucocorticoid-mediated antiinflammatory and immunosuppressive action. (2004). *Paediatr Perinat Drug Ther*, 6:107-15.
67. Sanmartí R, Tornero J, Narváez J, Muñoz A, Garmendia E, Ortiz AM, et al. (2020). Efficacy and safety of glucocorticoids in rheumatoid arthritis: Systematic literature review. *Reumatol Clin*, 16(3):222-8.
68. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. (2015). The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*, 74:480-9.
69. Kremer JM. (1997). Safety, efficacy, and mortality in a long-term cohort of patients with rheumatoid arthritis taking methotrexate: followup after a mean of 13.3 years. *Arthritis Rheum*, 40:984-85.
70. hoi HK, Hernán MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. (2002). Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *The Lancet*, 359(9313):1173-7.
71. Sharma TS, Chester M, Wasko M, Tang X, Vedamurthy D, Yan X, et al. (2016). Hydroxychloroquine Use Is Associated With Decreased Incident Cardiovascular Events in Rheumatoid Arthritis Patients. *JAHA*, 5(1).
72. Hung Y-M, Wang Y-H, Lin L, Wang PYP, Chiou G-Y, Wei JC-C. (2018). Hydroxychloroquine may be associated with reduced risk of coronary artery diseases in patient with rheumatoid arthritis: A nationwide population-based cohort study. *Int J Clin Pract*: e13095.
73. MacMullan PA, Madigan AM, Paul N, Peace AJ, Alagha A, Nolan KB, et al. (2016). Sulfasalazine and its metabolites inhibit platelet function in patients with inflammatory arthritis. *Clin Rheumatol*, 35:447-55.
74. Ljung L, Rantapää-Dahlqvist S, Jacobsson LT, Askling J. (2016). Response to biological treatment and subsequent risk of coronary events in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 75:2087-94
75. Lee JL, Sinnathurai P, Buchbinder R, Hill C, Lassere M, March L. (2018). Biologics and cardiovascular events in inflammatory arthritis: a prospective national cohort study. *Arthritis Res Ther*, 20:171
76. Singh S, Fumery M, Singh AG, Singh N, Prokop LJ, Dulai PS, et al. (2010). Comparative Risk of Cardiovascular Events With Biologic and Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 72(4):561-76.
77. Low AS, Symmons DP, Lunt M, Mercer LK, Gale CP, Watson KD, et al. (2017). Relationship between exposure to tumour necrosis factor inhibitor therapy and incidence and severity of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 76(4):654-60.
78. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, Consortium; BSfRBRCC, Silman AJ, et al. (2007). Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum*, 56:2905-12.
79. Nakayamada S, Kubo S, Iwata S, Tanaka Y. (2016). Recent Progress in JAK inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis. *BioDrugs*, 30:407-19.

80. Qiu C, Zhao X, She L, Shi Z, Deng Z, Tan L, et al. (2019). Baricitinib induces LDL-C and HDL-C increases in rheumatoid arthritis: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis*, 18:54.
81. Xie W, Xiao S, Huang Y, Sun Y, Zhang Z. (2019). Effect of tofacitinib on cardiovascular events and all-cause mortality in patients with immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 11:1-18.
82. Hsue P, Scherzer R, Grunfeld C, Imboden J, Wu Y, Del Puerto G, et al. (2014). Depletion of Bcells with rituximab improves endothelial function and reduces inflammation among individuals with rheumatoid arthritis. *JAMA*, 3(5):e001267..



Mise en point

Techniques hybrides cardio-vasculaires

Cardiovascular hybrid techniques

Bouhroume Djamel

Faculté de médecine, Blida

RESUME

Le développement extrêmement rapide des techniques endovasculaires a ouvert la voie à de nouvelles thérapies hybrides. Ces dernières intègrent les procédures percutanées moins agressives dans la chirurgie afin de diminuer les risques, mais sans porter atteinte à la qualité du geste. Malgré leur succès dans les pays développés, l'aspect financier représente un réel obstacle à l'intégration de ces thérapies dans les pays émergents. L'attractivité pour les patients, bien que non négligeable, ne peut à elle seule le contrebalancer. Par contre, les nouvelles perspectives que les techniques hybrides ouvrent pour traiter certaines pathologies complexes ou survenant sur des terrains fragiles représentent des avantages inestimables puisqu'elles offrent des chances à des patients autrefois condamnés. L'analyse des résultats des techniques hybrides dans le traitement de certaines pathologies cardio-vasculaires permet une évaluation plus objective et ouvre la voie à une optimisation de l'exploitation des ressources que ces techniques exigent, en codifiant les indications.

MOTS CLES : Hybride, Techniques endovasculaires, Imagerie, Chirurgie mini-invasive.

ABSTRACT:

The extremely rapid development of endovascular techniques has opened the way for new hybrid therapies. Hybrid procedure is a combination of less aggressive catheter-based intervention and surgical techniques in order to decrease the overall risk without affecting the quality of the result. Despite their success in developed countries, the financial aspect represents a real obstacle to the integration of these therapies in emerging countries. The attractiveness of these procedures to patients, although not negligible, is not sufficient to offset this drawback. However, the new perspectives that hybrid techniques open up to treat certain complex pathologies or occurring on fragile terrain represent invaluable advantages since they offer opportunities to patients formerly condemned patients. The analysis of the results of hybrid techniques in the treatment of certain cardiovascular diseases allows a more objective assessment and opens the way to optimizing the use of the resources that these techniques require by codifying the indications.

KEYWORDS: Hybrid, Endovascular techniques, Imaging, Minimally invasive surgery.

* Auteur Correspondant. Tel.: +0-055-022-6929.
 Adresse E-mail : bouhroume.djamel@gmail.com

Date de soumission : 07/12/2019
 Date de révision : 19/05/2020
 Date d'acceptation : 23/06/20

Introduction

Les techniques hybrides représentent des procédures majeures. Elles combinent un geste chirurgical, comprenant une incision cutanée, avec une procédure de cathétérisme interventionnel guidée par l'imagerie fluoroscopique ou par l'imagerie par résonance magnétique. Les deux procédures sont réalisées dans une salle hybride et lors de la même séquence d'anesthésie [1, 2]. Des définitions plus larges intègrent les procédures dans lesquelles les parties

interventionnelles et chirurgicales sont faites en séquence [2, 3].

Le geste chirurgical inclut les techniques dites mini-invasives, et même celles impliquant une assistance au geste opératoire (les télémanipulateurs ou robots) [1].

Le but est de réduire les risques de l'agression chirurgicale tout en offrant au patient un traitement aussi complet et une réparation de qualité superposable à ce que permet une technique ouverte [1, 4]. Parfois, ces techniques représentent un traitement supplémentaire en cas de résultat inattendu d'une procédure planifiée chirurgicale ou endovasculaire [4].

La salle hybride

Il s'agit de salles de haute technologie qui coûtent approximativement le double d'une salle opératoire conventionnelle et elles sont 90% plus coûteuses qu'un laboratoire de cathétérisme cardiaque [5]. En effet, les procédures hybrides impliquent des équipes multidisciplinaires et la salle opératoire doit donc être plus spacieuse. D'autre part, elles doivent être équipées en même temps pour la chirurgie et pour l'imagerie haut de gamme [5, 6].

Ces salles n'ont d'intérêt que si la chirurgie ouverte et la procédure percutanée sont effectuées lors d'une même session. Cependant, elles offrent une sécurité dans le cas où une procédure percutanée présente un risque de conversion en chirurgie ouverte. Elles permettent ainsi d'intervenir en cas de complication ou d'échec [6].

La salle hybride peut être installée dans un bloc opératoire ou dans un secteur d'imagerie

interventionnelle ; dans l'idéal entre les deux. Sa conception doit répondre aux contraintes environnementales et d'hygiène d'un bloc opératoire, et doit assurer la radioprotection passive et active des patients et des opérateurs [7].

Rôle du chirurgien

Le rôle du chirurgien dans la mise en œuvre des techniques hybrides doit être précisé et sa relation avec le cardiologue interventionnel clarifiée.

Le chirurgien, l'un des piliers de la "heart team" qui pose l'indication de la technique hybride et qui choisit sa stratégie, ne peut pas être que le spécialiste en stand-by prêt à intervenir en cas d'incident ou celui de l'abord artériel périphérique. Il doit être impliqué dans la réalisation de la procédure elle-même, et sa formation doit être adaptée à l'évolution de ces techniques [1].

Revascularisation coronaire hybride

C'est la combinaison planifiée d'un pontage utilisant l'artère mammaire interne gauche pour l'interventriculaire antérieure (IVA) avec une revascularisation percutanée d'au moins une artère coronaire autre que l'IVA [8-10].

La revascularisation chirurgicale est réalisée selon les techniques mini-invasives soit directe "Minimally invasive direct coronary artery bypass" soit totalement endoscopique "Totally endoscopic coronary artery bypass" [9].

La séquence et le timing des procédures sont des sujets de discussion. L'idéal est de ne pas libérer le patient avant la revascularisation complète [9].

En cas de chirurgie première, plusieurs jours sont nécessaires pour la récupération mentale et physique ainsi que pour la résolution des phénomènes inflammatoires post-opératoires. C'est la stratégie la plus adoptée en cas de procédure en deux temps puisqu'elle évite le risque hémorragique de la chirurgie sous antiagrégants plaquettaires, rend la revascularisation percutanée plus sûre par la protection qu'offre le pontage de l'IVA, et en plus, elle permet l'évaluation de ce dernier. Cependant, en cas de complication ou d'échec de la revascularisation percutanée, une deuxième chirurgie

à haut risque sera nécessaire. Mais cette éventualité est rare (moins de 1%) [9].

La stratégie en un seul temps a un coût plus élevé, puisqu'elle implique la disponibilité d'une salle hybride. Le risque de saignement, lié à l'utilisation des antiagrégants plaquettaires et la neutralisation incomplète de l'héparine, est également plus important. En contrepartie, elle offre la possibilité de juguler les éventuelles complications sur place, en plus de l'avantage émotionnel et psychologique d'une revascularisation complète en un seul temps opératoire [9].

Chirurgie hybride de la crosse aortique

En dépit des avancées chirurgicales, la reconstruction de la crosse aortique demeure un défi, en particulier chez les patients âgés, chez les patients traités en urgence ou chez ceux avec des comorbidités importantes. La morbi-mortalité de cette chirurgie est expliquée par les problèmes liés à la protection cérébrale et au recours aux techniques d'arrêt circulatoire que l'émergence des troncs supra-aortiques (TSA) implique. Même les techniques endovasculaires avaient du mal à surpasser cet obstacle anatomique [11].

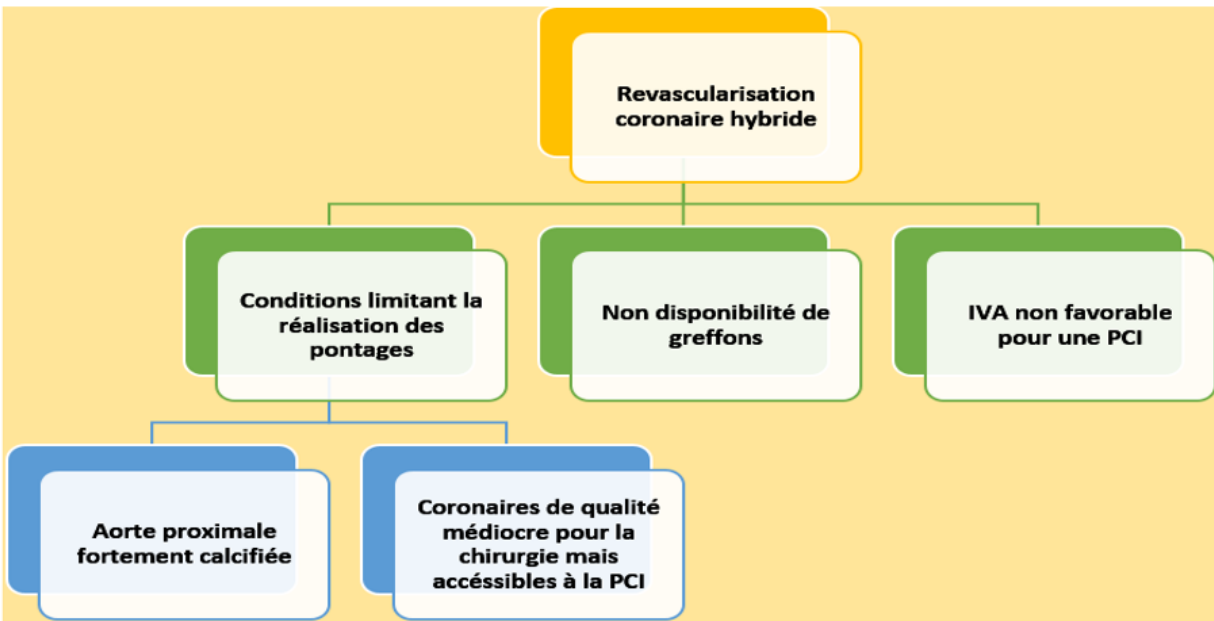


Figure 1 : Indications de la revascularisation coronaire hybride selon l’American College of Cardiology Foundation et l’American Heart Association.

IVA : artère interventriculaire antérieure.

PCI “percutaneous coronary intervention” : revascularisation coronaire percutanée.

Ces procédures hybrides peuvent être considérées comme une alternative au pontage coronaire ou à la revascularisation percutanée dans le but d’améliorer le rapport global des risques/bénéfices (classe II_b) [10]. Elles peuvent (classe II_b [3]) ou doivent (classe II_a [10]) l’être aussi pour des sous-groupes spécifiques de patients (fig. 1) et dans des centres expérimentés [3].

La solution était donc dans l’approche hybride, qui consiste en une transposition d’un ou de plusieurs troncs supra-aortiques, suivie par l’exclusion endovasculaire de la lésion. Les deux temps peuvent être concomitants ou séparés [11].

La transposition est réalisée pour créer une zone d’ancrage proximal pour l’implantation de l’endoprothèse tout en préservant la perfusion

cérébrale et des membres supérieurs [12]. On évite ainsi l'arrêt circulatoire et l'utilisation de la circulation extracorporelle (CEC) [13].

Une segmentation anatomique, en zone de la crosse aortique a été proposée par Ishimaru en fonction du nombre de TSA qui doivent être exclus (fig. 2) [12] :

- Zone 0 : revascularisation de tous les TSA ;
- Zone 1 : revascularisation de la carotide commune gauche et de l'artère sous-clavière gauche (ASCG);
- Zone 2 : revascularisation de l'ASCG.

Le déploiement de l'endoprothèse peut se faire de manière rétrograde par l'artère fémorale ou antérograde à travers une trompe supplémentaire dans le greffon prothétique aorto-brachiocéphalique [11, 13].

Chirurgie hybride des troubles du rythme

Le traitement de la fibrillation atriale (FA) peut bénéficier d'une approche hybride qui combine l'ablation chirurgicale (épicardique) et l'ablation interventionnelle (endocardique) soit dans un seul temps ou en deux temps séparés par des jours ou semaines. Le but est d'optimiser les résultats en tirant de chaque procédure ses points forts tout en minimisant leurs limitations. En effet, la procédure chirurgicale permet d'éviter les lésions de l'œsophage et du nerf phrénique mais certains sites sont inaccessibles par voie épicardique (isthme tricuspide ou mitral) [14].

Chirurgie cardiaque pédiatrique hybride

Bien que la chirurgie demeure le traitement de référence de la plupart des pathologies cardiaques congénitales, l'approche interventionnelle est de plus en plus utilisée dans des lésions simples et même complexes. La combinaison entre les deux techniques contribuera à améliorer les résultats en réduisant la complexité du geste, la durée de la CEC et les risques de complications [2].

L'exemple type est la prise en charge de l'hypoplasie du cœur gauche. Dans ce cas, l'approche hybride permet d'éviter la CEC, la cardioplégie et l'arrêt circulatoire en période néonatale comme l'exige la procédure de Norwood, qui représente la technique chirurgicale la plus performante actuellement pour traiter cette pathologie [2, 15].

Le *stenting* du canal artériel avec cerclage des deux artères pulmonaires permet de repousser, de trois à six mois, la reconstruction de l'aorte et de l'intégrer ainsi dans la deuxième étape. Cette dernière comportera en plus de la dérivation cavo-pulmonaire partielle, l'ablation des cerclages, du stent et du canal artériel. La troisième étape qui reste inchangée, consiste à la réalisation d'une dérivation cavo-pulmonaire totale entre l'âge de 24 et 48 mois [15].

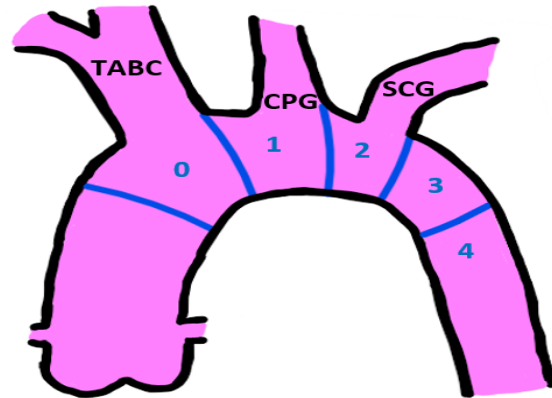


Figure 2 : Segmentation de la crosse aortique.

TABC : tronc artériel brachio-céphalique
CPG : artère carotide primitive gauche
SCG : artère sous-clavière gauche

Résultats

Il est difficile d'établir une évaluation généralisée des techniques hybrides vu la limitation des données sur les résultats, et l'évolution constante des techniques mini-invasives et percutanées [9]. Néanmoins, les expériences actuelles suggèrent qu'il s'agit de techniques sûres qui offrent d'excellents résultats à court et moyen terme [8].

Pour la pathologie coronaire, les techniques hybrides permettent, tout en évitant la CEC, le clampage aortique et la sternotomie, d'obtenir le bénéfice sur la survie, du pontage de l'IVA par l'artère mammaire interne, et de réaliser une revascularisation complète [8]. Dans une étude menée entre 2004 et 2015, la revascularisation coronaire hybride a été comparée à la revascularisation coronaire conventionnelle sous CEC. La médiane de suivi était de 96 mois (53-114 mois) et 70 mois (37-106 mois) respectivement.

Après ajustement par le score de propension, il a été noté que la stratégie hybride était associée à un moindre taux de transfusion (25% vs 14% ; $p = 0,002$), une mortalité hospitalière plus faible (1,3% vs 0% ; $p = 0,008$), une durée d'hospitalisation plus courte ($6,7 \pm 4,7$ jours vs $4,5 \pm 2,1$ jours ; $p < 0,001$) et une moindre récurrence angineuse (absence d'angor dans 70% vs 91% ; $p < 0,001$). Pour les complications précoces (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux, reprise pour hémostasie et recours à l'hémodialyse), la survie à moyen terme et la nécessité d'un nouveau geste de revascularisation, la différence n'était pas significative. Les résultats de l'approche hybride étaient également favorables par rapport aux techniques à cœur battant (sans CEC) sur une médiane de suivi de 96 mois (53-115 mois) et 81 mois (48-113 mois) respectivement. Là aussi la durée d'hospitalisation était plus courte ($8,1 \pm 5,8$ jours vs $4,5 \pm 2,1$ jours ; $p < 0,001$) et la récurrence angineuse plus faible (absence d'angor dans 73% vs 90% ; $p < 0,001$). Le taux de reprises précoces pour révision du pontage de l'IVA était par contre plus élevé (3,4% vs 0% ; $p = 0,029$). La différence pour les autres paramètres (les complications précoces, la mortalité hospitalière, la survie à moyen terme et la nécessité d'un nouveau geste de revascularisation) n'était pas significative [8].

Dans l'étude de Harskamp [16], les techniques hybrides étaient associées à un taux plus faible de complications majeures (8,5% vs 15,5% ; $p = 0,005$) et de recours aux transfusions (21,6% vs 46,6% ; $p < 0,001$) avec des durées d'hospitalisation plus courtes (< 5 jours : 52,6% vs 38,1% ; $p = 0,001$). Les taux de mortalité à trois ans de suivi étaient similaires (8,8% vs 10,2% ; $p = 0,72$).

L'avantage des techniques hybrides en termes de recours aux transfusions et des durées d'hospitalisation et de convalescence a été noté dans deux méta-analyses [17, 18]. Il n'y avait pas de différence en termes de mortalité, d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux. Par contre, la première méta-analyse a noté qu'après trois ans de suivi, le recours à un nouveau geste de revascularisation était plus élevé pour les techniques hybrides (8,3% contre 3,4% ; $p < 0,001$) [17].

Malgré cette dernière constatation, le caractère sûr de l'approche hybride est largement approuvé. Les résultats d'une étude randomisée, regroupant 200

patients, ont été publiés après 12 mois et 5 ans de suivi, respectivement [19, 20]. La mortalité, les taux d'infarctus de myocarde, d'accidents vasculaires cérébraux, et même de recours à un nouveau geste de revascularisation, étaient similaires pour les deux stratégies.

En ce qui concerne les lésions de la crosse aortique. La mortalité péri-opératoire varie entre 3 et 22% pour la chirurgie conventionnelle, et entre 0 et 25% pour les techniques hybrides [21].

Dans une étude multicentrique, la mortalité péri-opératoire de la chirurgie conventionnelle était estimée à 15,9%, les accidents vasculaires cérébraux, et les paraplégies ou les paraparésies ont été observés dans 7,7 et 7,5% respectivement [22].

Pour la stratégie hybride, la mortalité moyenne a été estimée dans une revue de la littérature à 10,8%. Le taux d'accidents vasculaires cérébraux à 6,9% et d'ischémie médullaire à 6,8% [23].

Les résultats des deux techniques sont donc similaires [12]. Néanmoins, il faut souligner le biais de sélection qui existe dans la plupart des séries puisque les patients soumis au traitement hybride sont souvent à haut risque. Pour ces patients la chirurgie conventionnelle est contre-indiquée [12], ils sont donc automatiquement exclus [21].

L'ablation interventionnelle (endocardique) est considérée comme le traitement de choix des fibrillations atriales paroxystiques symptomatiques. Cependant, ses résultats dans le traitement de la FA permanente sont moins convaincantes [24]. Dans une méta-analyse, le taux de réussite dans ce type de FA était seulement de 43% à 2,1 ans de suivi [25].

Avec l'approche chirurgicale, selon la technique de Cox-Maze III, le taux de réussite atteint les 93% à 5,9 ans de suivi [26]. Cependant, la complexité technique de ce type de chirurgie qui exige une CEC, et son taux de mortalité (1 à 2%), la rendent moins attractive [14, 24].

Le but de l'approche hybride est d'obtenir un taux de réussite aussi élevé que celui des techniques conventionnelles, tout en étant moins agressif [24]. Dans une étude mono-centrique, les résultats étaient plutôt encourageants ; les taux de réussite pour la FA permanente étaient, respectivement, de 82%, 79% et

79%, à 1, 2 et 3 ans de suivi. Aucun décès n'a été déploré [27]. D'autres séries mono-centriques ont eu d'aussi bon résultats avec des taux de réussite allant de 77,7% à 93% [28-30].

Dans une revue systématique incluant 35 articles, une large variabilité du taux de succès de l'approche hybride est notée. Ce taux variait de 27 à 87%, à 2,2 ans de suivi [31]. Cette fluctuation peut être expliquée par les différences dans : la sélection des patients, l'expérience des opérateurs, les technologies spécifiques utilisées pour l'ablation et les entités lésionnelles [14]. Les complications majeures étaient notées, quant à elles, dans 7% des cas et la mortalité était estimée à 1,6% [31].

En l'absence d'études randomisées prospectives, la valeur de l'approche hybride pour le traitement de la FA par rapport à l'ablation chirurgicale ou interventionnelle reste donc incertaine [14].

Pour les cardiopathies congénitales, les progrès techniques, une meilleure prise en charge aux soins intensifs et la maîtrise de la physiopathologie, ont un impact réel sur la mortalité opératoire des techniques chirurgicales conventionnelles. Celle-ci reste, cependant, élevée notamment dans certaines malformations complexes [32].

Dans l'hypoplasie du cœur gauche, la mortalité de la procédure de Norwood classique n'est plus à 80 %, mais avoisine toujours les 20 % même dans les très grands centres. La version hybride de cette technique semble améliorer la survie et diminuer la morbidité et la durée d'hospitalisation [32]. La confirmation statistique se heurte cependant au nombre limité de patients dans les séries publiées regroupant des populations hétérogènes [15].

Dans une étude rétrospective comparant les deux approches chez les nouveau-nés à haut risque, la mortalité hospitalière était significativement plus faible dans le groupe hybride (4% vs 31% ; $p = 0,019$). La survie globale à un an était également plus élevée dans certains sous-groupes : chez les nouveau-nés de moins de 2,6 kg (83% contre 25% ; $p = 0,013$) et chez les prématurés (70% contre 0% ; $p = 0,003$) [33].

Conclusion

Les techniques hybrides ouvrent de nouvelles perspectives dans la prise en charge des pathologies cardiovasculaires. Elles permettent d'offrir aux patients, en fusionnant deux types de procédures, le meilleur de chacune.

Conflits d'intérêt

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêts.

Références

1. Loisançe, D. (2010). Les techniques hybrides : la révolution en chirurgie. *e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie*, 9(2), 06-10
2. Nollert, G., Hartkens, T., Figel, A., Bulitta, C., Franziska Altenbeck, F., Gerhard, V. The Hybrid Operating Room. In *Special Topics in Cardiac Surgery* ; Narin C Eds ; Ed InTech, Rijeka, Croatia, 2012;73-106
3. Neumann, F.J., Sousa-Uva, M., Ahlsson, A., Alfonso, F., Banning, A.P., Benedetto, U. (2019). 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart. J.*,40(2),87-165
4. Grandjean, J.G. (2007). Hybrid cardiac procedure : the ultimate cooperation. *Netherlands Heart Journal*,15(10), 327-328
5. Nollert, G., Wich, S., Hartkens, T., Figel, A. Cardiovascular hybrid operating rooms. In *Endovascular and Hybrid Therapies for Structural Heart and Aortic Disease* ; Kpodonu J, Bonan R Eds ; Ed John Wiley & Sons, Oxford, UK, 2013 ; 121-130
6. Lapointe, A., Lepanto, L. Les salles opératoires hybrides. Direction de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (DETMIS). Montréal 2010. Docplayer. Disponible online: <https://docplayer.fr/11793480-Les-salles-operatoires-hybrides.html> (consulté le : 01, Juillet, 2019)

7. Margas, J.M., Faure, F. (2015) Salle hybride : un projet à part entière. *IRBM News*,36(6), 163-164
8. Kiaii, B., Giambruno, V., Teefy, P., Chu, M.W.A., Sridhar, K. Hybrid Coronary Revascularization. In Atlas of cardiac surgical techniques ; Sellke FW, Ruel M Eds ; Ed Elsevier 2019 ; 83-102
9. Mick, S., Keshavamurthy, S., Mihaljevic, T., Bonatti, J. Robotic and alternative approaches to coronary artery bypass grafting. In Sabiston and Spencer Surgery of the chest ; Sellke FW, Del Nido PJ, Swanson SJ Eds ; Ed Elsevier 2016 ; 1603-1615
10. Hillis, L.D., Smith, P.K., Anderson, J.L., Bittl, J.A., Bridges, C.R., Byrne, J.G. (2011). 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery : A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.*,58(24), e123-210
11. Sultan, I., Bavaria, J.E., Szeto, W.Y. Thoracic Endovascular Aortic Repair for Descending Thoracic Aortic and Aortic Arch Aneurysms. In Atlas of cardiac surgical techniques ; Sellke FW, Ruel M Eds ; Ed Elsevier 2019 ; 455-476
12. Canaud, L., Marty-Ané, C., Alric, P. (2016). Chirurgie hybride des lésions de la crosse aortique. *EMC Techniques chirurgicales - Chirurgie vasculaire*, 11(3), 1-9
13. Yanagawa, B. et Peterson, M.D. Hybrid endovascular aortic arch surgery. In Endovascular and Hybrid Therapies for Structural Heart and Aortic Disease ; Kpodonu J, Bonan R Eds ; Ed John Wiley & Sons, Oxford, UK 2013 ; 50-73
14. Morady, F. et Zipes, D.P. Atrial Fibrillation : Clinical Features, Mechanisms, and Management. In Braunwald's Heart Disease : A Textbook of Cardiovascular Medicine, Zipes, D.P., Libby, P., Bonow, R.O., Mann, L.M., Tomaselli, G.F. Eds ; Ed Elsevier 2019 ; 730-752
15. Bonnefoy, R., Beyler, C., Lupoglazoff, J.M. (2014). Hypoplasie du ventricule gauche. *EMC – Cardiologie*, 9(3), 1-7
16. Harskamp, R.E., Vassiliades, T.A., Mehta, R.H., de Winter, R.J., Lopes, R.D., Xian, Y. (2015). Comparative Effectiveness of Hybrid Coronary Revascularization vs Coronary Artery Bypass Grafting. *J. Am. Coll. Surg.*,221(2), 326-34.e1
17. Harskamp, R.E., Bagai, A., Halkos, M.E., Rao, S.V., Bachinsky, W.B., Patel, M.R. (2014). Clinical outcomes after hybrid coronary revascularization versus coronary artery bypass surgery: a meta-analysis of 1.190 patients. *Am. Heart J.*,167(4), 585-592
18. Zhu, P., Sun, Y., Guo, Y., Mai, M., Zheng, S. (2015). Hybrid coronary revascularization versus coronary artery bypass grafting for multivessel coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *J. Cardiothorac. Surg.*,10:63
19. Gaşior, M., Zembala, M.O., Tajstra, M., Filipiak, K., Gierlotka, M., Hrapkowicz, T. (2014). Hybrid revascularization for multivessel coronary artery disease. *JACC. Cardiovasc. Interv.*,7(11),1277-1283
20. Tajstra, M., Hrapkowicz, T., Hawranek, M., Filipiak, K., Gierlotka, M., Zembala, M. (2018). Hybrid Coronary Revascularization in Selected Patients With Multivessel Disease: 5-Year Clinical Outcomes of the Prospective Randomized Pilot Study. *JACC. Cardiovasc. Interv.*,11(9), 847-852
21. Bashir, M., Harky, A., Bilal, H. (2019). Is there a prospect for hybrid aortic arch surgery?. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 67(1), 132-136
22. Leontyev, S., Tsagakis, K., Pacini, D., Procópio, R.J., Reis Filho, F.A.R., Lima, L.C.M. (2016). Impact of clinical factors and surgical techniques on early outcome of patients treated with frozen elephant trunk technique by using EVITA open stent-graft: results of a multicentre study. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*,49(2), 660-666
23. Cao, P., De Rango, P., Czerny, M., Evangelista, A., Fattori, R., Nienaber, C. (2012). Systematic review of clinical outcomes in hybrid procedures

- for aortic arch dissections and other arch diseases. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*,144(6), 1286-1300.e13002
24. Vroomen, M., La Meir, M., Maesen, B., Luermans, J.G.L., Vernooy, K., Essers, B. (2019). Hybrid thoracoscopic surgical and transvenous catheter ablation versus transvenous catheter ablation in persistent and longstanding persistent atrial fibrillation (HARTCAP-AF): study protocol for a randomized trial. *Trials*,20(1), 370:3365-9
25. Clarnette, J.A., Brooks, A.G., Mahajan, R., Elliott, A.D., Twomey, D.J., Pathak, R.K. (2018). Outcomes of persistent and long-standing persistent atrial fibrillation ablation: a systematic review and meta-analysis. *Europace*,20(FI_3) :366-376
26. Weimar, T., Schena, S., Bailey, M.S., Maniar, H.S., Schuessler, R.B., Cox, J.L. (2012). The cox-maze procedure for lone atrial fibrillation: a single-center experience over 2 decades. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.*,5(1) : 8-14
27. Maesen, B., Pison, L., Vroomen, M., Luermans, J.G., Vernooy, K., Maessen, J.G. (2018). Three-year follow-up of hybrid ablation for atrial fibrillation. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*,53(suppl-1):26-32
28. Pison, L., La Meir, M., van Opstal, J., Blaauw, Y., Maessen, J., Crijns, H.J. (2012). Hybrid thoracoscopic surgical and transvenous catheter ablation of atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 60(1), 54-61
29. Muneretto, C., Bisleri, G., Bontempi, L., Curnis, A. (2012). Durable staged hybrid ablation with thoracoscopic and percutaneous approach for treatment of long-standing atrial fibrillation: a 30-month assessment with continuous monitoring. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*,144(6), 1460-1465
30. Kurfirst, V., Mokraček, A., Bulava, A., Čanadyova, J., Haniš, J., Pešl, L. (2014). Two-staged hybrid treatment of persistent atrial fibrillation: short-term single-centre results. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*,18(4), 451-456
31. Vroomen, M., Pison, L. (2016). Hybrid ablation for atrial fibrillation: a systematic review. *J. Interv. Card. Electrophysiol.*,47(3), 265-274
32. Di Bernardo, S., Sekarski, N., Mivelaz, Y., Fall, A.L., von Segesser, L.K., Hurni, M. (2008). Interventions hybrides et malformations cardiaques congénitales. *Rev. Med. Suisse.*,4:788-92
33. Nwankwo, U.T., Morell, E.M., Trucco, S.M., Morell, V.O., Kreutzer, J. (2018). Hybrid Strategy for Neonates With Ductal-Dependent Systemic Circulation at High Risk for Norwood. *Ann. Thorac. Surg.*, 106(2), 595-601



Available online

<https://www.atrss.dz/ajhs>


Mise au point

Rôle des facteurs alimentaires dans les maladies respiratoires

Dietary factors roles in respiratory diseases

Aissani Samia, Zitoun Ali

service de pneumologie, Hôpital Mohammed Seghir El Nekkache, Université d'Alger,

RESUME

La relation entre l'alimentation et les maladies respiratoires est peu étudiée à comparer avec la pathologie des autres organes. Le rôle direct des facteurs alimentaires dans les maladies respiratoires est de plus en plus suspecté mais la relation directe n'est pas claire. Ceci est due d'une part à la complexité des aliments que nous consommons et d'autre part à l'effet de la vie moderne sur les aliments. De nombreuses études ont été réalisées sur le rôle des facteurs alimentaires comme le sodium, le magnésium et les acides gras oméga3 et 6 dans l'allergie respiratoire notamment l'asthme. On pense de plus en plus qu'il existe un lien entre la nutrition et la survenue de la bronchopneumopathie chronique obstructive et du cancer du poumon. Tout récemment en raison de la découverte d'un microbiote au niveau du tractus respiratoire, les chercheurs évoquent de plus en plus l'effet de l'alimentation sur le dysfonctionnement du microbiote respiratoire et par conséquent augmentation du risque de survenue des maladies respiratoires. Des progrès ont été faits dans ce sens et ont permis de formuler de nouvelles explications sur la physiopathologie surtout de l'asthme.

Mots clés: alimentation, asthme, BPCO, cancer, microbiote.

ABSTRACT

The relationship between food and respiratory disease is not sufficiently studied compared with the pathology of other organs. The direct role of dietary factors in respiratory diseases is increasingly suspected, however this direct relationship remains unclear. This is due on the one hand to the complexity of food we eat and on the other hand to the effect of cotemporally life on food. Several studies have been done conducted on elucidating the role of dietary factors such as sodium, magnesium and Omega 3 and 6 in respiratory allergy including asthma. It is increasingly believed that there is relationship between nutrition and the occurrence of chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer. Recently, farther to the discovery of a microbiota at the level of the respiratory tract, researchers more focusing on the effect of food on the dysfunction of the respiratory microbiota and therefore increased risk of developing respiratory diseases. Progress has been achieved and facilitates formulating it new explanations on the pathophysiology, especially in asthma.

Key words: foods, asthma, COPD, cancer, microbiota

Auteur correspondant : Samia Aissani, tel : 0771907002
mail : dr_s.aissani@hotmail.fr.

Date de soumission: 10/05/2020
Date de révision: 29/05/2020
Date d'acceptation : 05/06/2020



Introduction

On sait depuis plusieurs décennies que l'alimentation saine contribue au bien-être de l'homme.

Le lien entre les maladies en général et la nutrition reste difficile à établir en raison de la complexité des aliments que nous consommons (sels, sucre, fruits, légumes, viandes,...etc.), surtout qu'ils sont souvent associés à des arômes, colorants, additifs, conservateurs et pesticides. Ceci est d'autant plus complexe lorsqu'on rajoute la façon de cuisson sur cuisinières, aux micro-ondes, sur plaques chauffantes et sans oublier la nature des marmites.

Ce qui est certain c'est qu'une alimentation déficiente pourrait augmenter la susceptibilité des individus à des facteurs environnementaux tels que les allergènes, le tabac, les infections et la contamination de l'air [1]. La relation entre l'alimentation et les maladies respiratoires est peu étudiée à comparer avec la pathologie cardiovasculaire et le diabète. Cependant la plupart des études réalisées ont intéressé surtout l'effet de l'alimentation sur l'allergie respiratoire.

1. Effets de la qualité de l'alimentation sur l'appareil respiratoire

1.1. Effets de la dénutrition

La dénutrition est fréquente en cas d'insuffisance respiratoire chronique et souvent corrélée à un mauvais pronostic. Le mécanisme de la dénutrition est différent selon les étiologies. Il peut s'agir d'une diminution des apports caloriques fréquemment retrouvée dans le cancer [2] ou d'un trouble de la déglutition du à des maladies neuromusculaires comme la sclérose latérale amyotrophique [3]. Au cours des broncho-pneumopathies chroniques obstructives, il existe une augmentation des besoins énergétiques en raison de l'augmentation du travail respiratoire et des phénomènes inflammatoires sous la dépendance de cytokines pro inflammatoires. La dénutrition entraîne une fente musculaire généralisée qui n'épargne pas les muscles respiratoires ; Ce qui va augmenter le travail des muscles respiratoires et les dépenses énergétiques de repos [4]. Au cours des dilatations de bronches, les infections broncho-pulmonaires sont fréquentes et favorisent la

dénutrition et la cachexie respiratoire qui vont augmenter les dépenses énergétiques de repos en raison d'une insuffisance respiratoire [5].

1.2. Effets de la malnutrition

Une alimentation déséquilibrée riche en graisse et sucre peut entraîner une obésité qui est déjà connue comme facteur de survenue et de non contrôle de l'asthme [6,7] et facteur de risque du syndrome d'apnée obstructif du sommeil [8]. La perte de poids améliore le volume de réserve expiratoire, la capacité résiduelle fonctionnelle et les échanges gazeux ; entraînant une augmentation de l'oxygénation du sang. La force musculaire respiratoire et la dyspnée s'améliorent également après perte de poids [9]. Par ailleurs, une alimentation anarchique entraîne souvent un reflux oeso-gastro-duodéal, qui peut être à l'origine d'une toux spasmodique, d'une exacerbation d'asthme ou de BPCO. Il peut être responsable de pathologies irréversibles comme la fibrose pulmonaire et les dilatations de bronches [10].

2. Effets des différents nutriments sur l'appareil respiratoire

On parle souvent de l'effet protecteur de l'alimentation contre les maladies inflammatoires et le cancer. Cet effet est attribué en particulier aux anti-oxydantes, aux acides gras oméga-3 et oméga-6, et à certains minéraux [11].

2.1. Effets des antioxydants

Le poumon est un organe dans lequel le stress oxydant a une importance particulière [12]. Une alimentation pauvre en antioxydants peut augmenter la susceptibilité pulmonaire à l'agression oxydative du tabac ou de la pollution et à l'inflammation des voies aériennes. Les antioxydants synthétisés par l'organisme ou apportés par une alimentation riche en vitamines comme les fruits et légumes, sont la première défense pulmonaire contre les radicaux libres. Ils ont une action dans le liquide extracellulaire des voies aériennes depuis les fosses nasales jusqu'aux alvéoles et une action intracellulaire [13,14].

L'augmentation des radicaux libres favorise l'inflammation au niveau du poumon et bronches et la conséquence est l'augmentation des maladies inflammatoires chroniques et du cancer [15].

2.2. Effets des acides gras oméga 3

Ces acides gras insaturés ont un effet anti-inflammatoire au niveau de la membrane cellulaire en diminuant la synthèse des leucotriènes et en inhibant la formation de prostaglandine E qui favorise la synthèse de l'interleukine 4. Ceci qui va entraîner une diminution de la sensibilisation allergénique [16] et par conséquent une diminution des symptômes d'allergie.

2.3. Effets des électrolytes

Leur rôle est de maintenir la surface des voies respiratoires liquide nécessaire à la clairance muco-ciliaire [17].

➤ **Le Sodium** a une action sur la contraction du muscle lisse puisque une alimentation riche en ce nutriment pourrait prédisposer au développement de maladies des voies aériennes par augmentation de l'hyper-réactivité bronchique. Il pourrait aussi agir sur le niveau endogène des hormones stéroïdes ou des catécholamines [18].

➤ **Le magnésium** a plusieurs effets. Il a un effet sur l'endothélium vasculaire en entraînant une vasodilatation et en diminuant la prostaglandine I2 et le nitric oxide (NO). Il a aussi un effet dilateur du muscle respiratoire [19] et un effet contre l'inflammation bronchique en stabilisant les mastocytes et les lymphocytes [20].

3. Effets de la vitamine D sur l'appareil respiratoire

La vitamine D possède des effets connus sur le développement des poumons et du système immunitaire. Elle peut protéger contre le développement, la gravité et l'évolution des maladies allergiques (asthme, eczéma et allergie alimentaire).

En raison du changement du mode de vie, l'homme passe plus de temps à l'intérieur, à l'abri du soleil ; Ceci a augmenté considérablement la carence en vitamine D dans le monde et en Algérie [21].

Au niveau de l'appareil respiratoire, les cellules épithéliales des voies aériennes possèdent la capacité

de convertir la 25-dihydroxyvitamine D3 en 1,25-dihydroxyvitamine D3 active [22]. De ce fait, la vitamine D jouera le rôle d'immuno modulateur puissant grâce à ces effets sur les lymphocytes T afin de réduire l'inflammation [23]. Elle pourrait inhiber les cytokines induites par les allergènes et par conséquent une diminution du risque d'asthme [24].

L'effet de la vitamine D ne se limite pas seulement à l'action anti-inflammation sur les voies aérienne. Elle réduit l'hyperréactivité bronchique et freine le remodelage bronchique en agissant sur les muscles lisses des voies respiratoires [25].

4. Les maladies respiratoires influencées par la nutrition

4.1. Infections respiratoires

Les carences nutritionnelles sont associées à une altération des fonctions immunitaires [26]. La sensibilité limite l'immunité induite par les cellules et augmente la susceptibilité à l'infection respiratoire aigue [27].

On sait depuis longtemps qu'il existe une relation entre la tuberculose et la malnutrition. La malnutrition favorise le développement de la tuberculose active, et la tuberculose active aggrave la malnutrition [28]. Il a été démontré que la malnutrition réduit l'expression de l'interféron gamma, le facteur alpha de nécrose tumorale, et d'autres substances mycobactéricides; et par conséquent diminution de la réponse à médiation cellulaire qui sont importantes pour limiter la tuberculose [26].

4.2. Asthme

La prévalence de l'asthme a augmenté dans le monde. Plusieurs facteurs environnementaux peuvent jouer un rôle. L'alimentation moderne pauvre en fruits et en légumes et riche en sucre et graisse, semble favoriser cette maladie. S'il existe une relation entre l'alimentation pendant la grossesse et le risque d'asthme chez l'enfant [29], elle n'est cependant pas confirmée chez l'adulte.

Le rôle hypothétique des antioxydants sur l'inflammation et/ou le système immunitaire a fait l'objet de nombreux travaux. Les vitamines A, D, E

et le zinc pourrait jouer un rôle protecteur de l'atopie et l'asthme mais pas la vitamine C [30].

Une alimentation riche en antioxydants naturels (végétaux et fruits) diminue significativement l'incidence de l'asthme [31] et le nombre d'exacerbations [32].

Si certaines études ont aussi montré que la consommation excessive de sodium augmente l'hyperréactivité bronchique [33,34], la réduction de sa consommation n'a pas prouvé son efficacité sur le contrôle de l'asthme. Par contre, l'effet est très satisfaisant sur l'asthme d'effort [35].

Ces résultats doivent être interprétés avec prudence puisque l'alimentation riche en sodium s'accompagne souvent d'une consommation diminuée en antioxydants notamment en fruits et les légumes, ce qui fait suggérer très probablement le rôle de la diminution des antioxydants sur l'asthme.

On sait que la consommation de magnésium diminue la réactivité bronchique. Il semblerait que la supplémentation en magnésium améliore la fonction respiratoire chez l'asthmatique ; c'est pour cette raison qu'il est utilisé dans le traitement des exacerbations d'asthme et dans l'asthme aigu grave [36].

Concernant l'acide gras oméga 3, une étude australienne a montré que les enfants qui consomment fréquemment du poisson gras ont moins de symptômes respiratoires asthmatiques. Ce qui permettra de souligner qu'une consommation suffisante en acide gras oméga-3 pourrait diminuer le risque d'asthme chez l'enfant [37]. Même effet constaté sur les maladies allergiques en général de l'enfant lors de la supplémentation en oméga-3 [38]. Chez l'adulte, les résultats ne sont pas concluants.

4.3. Broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)

Deux larges études de cohortes américaines sur 73 228 femmes et 47 026 hommes ont été réalisées en vue d'étudier l'effet de l'alimentation sur la BPCO. Il ressort qu'un régime riche en fruits, légumes, poissons et céréales était associé à un risque réduit de nouveaux cas de BPCO. Par contre un régime riche en céréales transformées, viandes fumées et rouges, desserts et frites était associé à un risque accru de

BPCO. Il a été suggéré à l'inverse qu'une alimentation riche en fibres était associée de façon indépendante à une meilleure fonction respiratoire et une prévalence réduite de la BPCO [39].

Le rôle du magnésium sur la BPCO a été aussi aperçu sur la réduction du nombre et de la probabilité des exacerbations [40].

La vitamine C est aussi associée à une meilleure fonction pulmonaire. La consommation de 40 à 144 mg/j de vitamine C étant corrélée à une différence en volume expiratoire maximum seconde (VEMS) de 22 à 53 ml et de la capacité vitale forcée de 23 à 79 ml [41].

Par ailleurs, l'effet combiné de la vitamine C, la vitamine E et les caroténoïdes sur la fonction pulmonaire des sujets consommant une grande quantité de fruits frais (5 à 6 portions par jour, environ 70 g) est marqué par une incidence plus basse de la BPCO [42].

Un des paramètres reconnus comme étant des marqueurs de mortalité chez les BPCO est la cachexie due à la dénutrition. La réhabilitation fonctionnelle respiratoire comportant un apport nutritionnel riche en protéines peut améliorer le pronostic [43]. Néanmoins, une alimentation riche en antioxydants ne permet pas de réparer les dégâts causés par le tabac mais elle permet de les prévenir. C'est ce qui a été rapporté dans une étude sur 10 ans chez 680 patients ayant consommés des aliments riches en fruits (2 tomates et/ou plus de 3 portions de fruits par jour) ; Ceci est accompagné d'une diminution faible du VEMS et du risque de survenue de BPCO [44]. Par ailleurs, une alimentation riche en fibres pourrait elle aussi améliorer le pronostic des BPCO [45].

Toutefois, s'il est connu que le tabac favorise la BPCO, l'effet protecteur de la vitamine C chez les fumeurs n'est pas clair. Le tabagisme est souvent associé à une alimentation de mauvaise qualité. En plus, la fumée de cigarette est l'un des oxydants les plus puissants de la vitamine C et de la vitamine E dans le sang [46].

4.4. Cancer broncho-pulmonaire

L'un des facteurs de risque de cancer en général est l'alimentation après le tabac et l'alcool.

Il a été montré récemment selon une étude sur 1905 patients diagnostiqués d'un cancer du poumon comparés à 2413 témoins, que l'alimentation riche en glucides pourrait augmenter le risque de développer un cancer du poumon, y compris chez les non-fumeurs. Un index glycémique élevé entraîne la libération d'une grande quantité d'insuline dans le sang. Ce qui élèverait les niveaux d'un certain type d'hormones de croissance dites "IGF" ou "IGF-1" ("Insulin-like Growth Factor") qui va favoriser le risque de cancer du poumon. Cependant, cette étude présente une insuffisance car elle ne tient pas compte de tous composants du repas (fibres, graisse,etc.) [47].

La difficulté des études sur la nutrition et le risque de cancer repose sur la complexité de l'alimentation qui peut contenir d'autres facteurs favorisants comme les conservateurs, les pesticides, arômes, améliorants, colorants alimentaires et même l'équipement de cuisson.

5. La réalité du microbiome

Il a été récemment démontré que le tractus respiratoire bas, considéré stérile au par avant contient des bactéries appelées le microbiome respiratoire. Ce microbiome intervient pour renforcer le système immunitaire de l'homme. Son fonctionnement peut être altéré par le tabac, l'alimentation, les antibiotiques, l'exposition aux animaux domestiques, le reflux gastro-oesophagien, l'obésité et lors de l'accouchement par césarienne ainsi que d'autres facteurs environnementaux [48]. Cette influence a permis de formuler de nouvelles explications sur la physiopathologie de certaines maladies respiratoires comme l'asthme [49].

Il est très probable qu'une alimentation déséquilibrée perturbe ce microbiome protecteur et par conséquent favorise la survenue de maladies respiratoires.

Conclusion

L'alimentation peut jouer un rôle dans les maladies respiratoires. Elle pourrait ralentir une chaîne de réactions toxiques lorsqu'elle est adéquate. Une alimentation déficiente en certains nutriments pourrait augmenter la susceptibilité des individus à des facteurs environnementaux tels que les

allergènes, le tabac, les infections et la contamination de l'air.

Néanmoins la complexité de l'alimentation, sa conservation et sa cuisson permet d'expliquer la difficulté actuelle d'établir avec certitude le lien avec les maladies respiratoires.

Références

1. Peat, J.K. (1996). Prevention of asthma, *European Respiratory Journal*,9: 1545-1555
2. Ting, G., Tie, Lin. (2019). Nutritional status and related factors of patients with advanced lung cancer in northern China, a retrospective study. *Cancer Manag. Res.*,11:2225-2231
3. Desport, J.C., Maillot, F. (2002). Nutrition et sclérose latérale amyotrophique. *Nutr. Clin. Metab.*,16 (2) :91-6
4. Boncompain-Gérard, M., Gelas, P., Liateni, Z., Guérin, C. (2005). Dénutrition de l'insuffisance respiratoire chronique : physiopathologie et prise en charge. *Réanimation*14 :79-86
5. Boussoffara, L., Boudawara, N., Touil, I., Benkhelifa, M., Sakka, M., Knani, J. (2012). Nutritional status in patients with bronchiectasis. *European Respiratory Journal* 40: P599
6. Saint-Pierre, P., Bourdin, A., Chanez, P., Daures, J.P., Godard, P. (2006). Are overweight asthmatics more difficult to control? *Eur. J. Allergy. Clin. Immunol.*,61(1):79-84
7. Hersoug, L.G., Linneberg, A. (2007). The link between the epidemics of obesity and allergic diseases: Does obesity induce decreased immune tolerance? *Eur. J. Allergy. Clin. Immunol.*, 62(10):1205-13
8. Flávia Gabe, B., Nguyen-Plantin, X.L., Fleury, B. (2015). Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil et Obésité : quels traitements ?. *Obésité* :10,193-197
9. Thiago Thomaz, M., Rogério, R., Cláudia Henrique, C. & Agnaldo José, L. (2016). Obesity: systemic and pulmonary complications, biochemical abnormalities, and impairment of

- lung function. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*,11:28 , 1-11
10. Alyn H. Morice. (2013). Airway reflux as a cause of respiratory disease. *Breathe*;9(4) :257- 265
 11. John Gibson, G., Loddenkemper, R., Sibille, Y. and Lundbäck, B. (2020). Lung Health in Europe Facts and Figures, European lung white book, PART B - Major risk factors, chapter 5: Diet and nutrition Copyright of 'Lung Health in Europe – facts and figures
 12. Kelly, F.J. (2005). Vitamins and respiratory disease: antioxidant micronutrients in pulmonary health and disease. *Proc. Nutr. Soc.*,64:510-2
 13. Garait, B. (2006). Le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la glisodin. Biologie cellulaire. université joseph-fourier - grenoble. France
 14. Milbury, P.E., Richer, A.C. (2007). Understanding the antioxidant controversy: scrutinizing the "fountain of youth" Published by Praeger (2007), ISBN 10: 275993760
 15. Samreen, S. (2019). Oxidative Stress and Inflammation, *Open Journal of Immunology*; 9, 1-20
 16. Romieu, I. (2002). Rôle des facteurs nutritionnels sur l'asthme et les bronchopneumopathies pulmonaires obstructives. *La Lettre du Pneumologue*,2 :64-69
 17. Varas, S.M., Chaca, M.V.P., Gómez, N.N. (2019). Transportadores de iones en pulmón. Uso como dianas terapéuticas, *Medicina*;79: 303-314
 18. Bartoszewski, R. (2017). Ion channels of the lung and their role in disease pathogenesis. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.*,313: L859–L872
 19. Geiger, H. and Wanner, C. (2012). Magnesium in disease. *Clin. Kidney. J.*,5[Suppl 1]: i25–i38
 20. Briviba, K., Sies, H. (1994). Noenzymatic antioxidant defense systems. Natural antioxidants in human health and disease. *Academic Press*,1 :107-128
 21. Belaid, W. (2015). Evaluation du statut en vitamine D, calcium et phosphore chez les sujets obèses et en surpoids. Thèse pharmacie. Université de Tlemcen. <http://dspace.univ-tlemcen.dz/handle/112/8354>. Consulté le 12 mai 2020
 22. Hansdottir, S., Monick, M.M., Hinde, S.L., Lovan, N., Look, D.C., Hunninghake, G.W. (2008). Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense. *J. Immunol.*,181(10):7090-9
 23. Dimeloe, S., Nanzer, A., Ryanna, K., Hawrylowicz, C. (2010). Regulatory T cells, inflammation and the allergic response-The role of glucocorticoids and Vitamin D. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*,120(2–3):86-95
 24. Mendy, A., Cohn, R.D., Thorne, P.S. (2016). Endotoxin exposure, serum Vitamin D, asthma and wheeze outcomes. *Respir. Med.*,114:61-6
 25. Hall, S.C. and Agrawal, D.K. (2017). Vitamin D and Bronchial Asthma: An Overview of Data From the Past 5 Years. *Clin. Ther.*,39(5):917–29
 26. Perronne C. (1999). Tuberculosis, HIV infection, and malnutrition: an infernal trio in central Africa. *Nutrition*;15(4):321-322
 27. Chandra, R.K. (1990). McCollum Award lecture1991. Nutrition and immunity: lessons from the past and new insights into the future. *Am. J. Clin. Nutr*;53(5):1087-1101
 28. Van Lettow, M., Kumwenda, J.J. (2004). Malnutrition and the severity of lung disease in adults with pulmonary tuberculosis in Malawi. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 8(2):211-217
 29. Sjurdur, F.O., Sterdal, M.L., Salvig, J.D., Mortensen, L.M., Rytter, D., Secher, N.J. (2008). Fish oil intake compared with olive oil intake in late pregnancy and asthma in the offspring: 16 y of registry-based follow-up from a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*,88, Issue 1, July 2008, Pages 167–175
 30. Didier, A., Mailhol, C. (2011). Asthme, alimentation et obésité. *Revue française d'allergologie* 51 ; 126–129

- 31.Schünemann, H.J., Grant, B.J., Freudenheim, J.L., Muti, P., Browne, R.W., Drake, J.A., Klocke, R.A., Trevisan, M. (2001). The Relation of Serum Levels of Antioxidant Vitamins C and E, Retinol and Carotenoids with Pulmonary Function in the General Population. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*, 163(5):1246-55
- 32.Wood, L.G., Garg, M.L., Smart, J.M., Scott, H.A., Barker, D., Gibson, P.G. (2012). Manipulating antioxidant intake in asthma: a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.*, 96:534-43
- 33.Monteleone, C.A., Sherman, A.R. (1997). Nutrition and asthma. *Arch. Intern. Med.*,157 : 23-34
- 34.Britton, J., Pavord, I., Richards, K., Knox, A., Wisniewski, A., Weiss, S., Tattersfield, A. (1994). Dietary sodium intake and the risk of airway hyperreactivity in a random adult population. *Thorax.*, 49 (9): 875-80
35. Pogson, Z., McKeever, T. (2011). Dietary sodium manipulation and asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*,3. Art. No.: CD000436
- 36.Kazaks, A.G., Uriu-Adams, J.I., Albertson, T.E., Shenoy, S.F., Stern, J.S. (2010). Effect of Oral Magnesium Supplementation on Measures of Airway Resistance and Subjective Assessment of Asthma Control and Quality of Life in Men and Women with Mild to Moderate Asthma: A Randomized Placebo Controlled Trial. *J. Asthma.*,47(1):83-92
- 37.Hodge, N., Salome, C.M., Peat, J.K., Haby, M.M., Xuan, W., Woolcock, A.J. (1996). Consumption of oily fish and childhood asthma risk. *Med. J. Aust.*,164(3)137-140
- 38.Black, P.N., Sharpe, S. (1997). Dietary fat and asthma: is there a connection? *Eur. Respir. J.*,10(1) : 6-12
- 39.Varraso, R., Chiuve, S.E., Fung, T.T., Barr, R.G., Hu, F.B., Willett aW.C., Camargo, C.A. (2015). Alternate Healthy Eating Index 2010 and risk of chronic obstructive pulmonary disease among US women and men: prospective study. *BMJ.*,350:286
- 40.Hany, S., Blamoun, A.I., Shubair, M.K., Ismail, M.M.F., DeBari, V.A., Khan, M.A. (2005). Serum Magnesium Levels and Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Retrospective Study, *Annals of Clinical & Laboratory Science. Ann. Clin. Lab. Sci.*,35(4) : 423-427
- 41.Romieu, I., Trenga, C. (2001). Diet and Obstructive Lung Diseases. *Epidemiol. Rev.*,23(2):268-87
- 42.Schunemann, H.J., Muti, P., Freudenheim, J.L. (2001). Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2Ed. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*;164:1114–18. 154
43. Bartolome, R.C., Cote, C.G., Lareau, S.C., Meek, P.M. (2008). Predictors of Survival in COPD: More than Just the FEV1. *Journal of Respiratory Medicine*;102 (Supplement 1), S27-S35
- 44.Garcia-Larsen, V., Potts, J.F., Omenaas, E., Heinrich, J. (2017). Dietary antioxidants and 10-year lung function decline in adults from the ECRHS survey. *Eur. Respir. J.*,50: 1602286
- 45.Young, R.P., Hopkins, R.J. (2018). Is the “Western Diet” a New Smoking Gun for Chronic Obstructive Pulmonary Disease? *Annals ATS*; 15 (6) :662-663
- 46.Repine, J.E., Bast, A., Lankhorst, I. The Oxidative Stress Study Group, 1997. Oxidative Stress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am. J. Resp. Critc Care Medi.*,156(2) :1-17
- 47.Melkonian, S.C., Daniel, C.R. (2016). Glycemic Index, Glycemic Load, and Lung Cancer Risk in Non-Hispanic Whites. *Epidemiol. Biomarkers. Prev*;25(3): 532–539
- 48.Stokholm, J., Blaser, M.J., Thorsen, J., Rasmussen, M.A. (2018). Maturation of the gut microbiome and risk of asthma in childhood. *Nature communications*.9:141
- 49.Huang, I.J., Boushey, H.A. (2015). The microbiome in asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 135, Issue 1;25-30

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

1. REGLES DE PUBLICATION

L'Algerian Journal of Health Sciences (AJHS) est l'organe d'édition et d'information officiel de l'Agence Thématique de la Recherche en Sciences de la Santé (ATRSS). Il s'agit d'une revue à accès libre en ligne, sans frais de soumission ou de publication et à Comité de lecture national et international. Elle publie des articles innovants, offrant une meilleure compréhension des progrès réalisés dans tous les domaines des Sciences de la Santé.

Les travaux soumis doivent être conformes aux instructions ci-dessous, qui sont en harmonie avec les normes de présentation des manuscrits proposées par le Comité International des Rédacteurs de Journaux Médicaux, également connu sous le nom de Groupe de Vancouver (*International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. N Engl J Med*1997;336:310–315).

Tout manuscrit adressé à l'AJHS doit être original, c'est-à-dire qu'en totalité ou dans ses parties essentielles, il ne doit pas avoir fait l'objet d'une publication préalable ni simultanée à la parution dans la revue.

Si des extraits d'autres travaux ou documents sous copyright sont inclus dans l'article, les auteurs doivent fournir une autorisation écrite émanant des détenteurs du copyright et citer les sources de la publication princeps dans l'article. Ces mesures doivent être prises pour éviter le plagiat.

Un contrôle par un logiciel anti-plagiat est systématiquement effectué pour toute soumission. Tout plagiat entraîne le rejet de l'article et la non- considération de toute soumission ultérieure provenant de l'auteur.

Les travaux soumis à l'AJHS doivent être conformes aux recommandations éthiques de la déclaration d'Helsinki (*"WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects"*).

Toute reproduction partielle ou totale des résultats doit respecter les dispositions de la convention Creative Commons

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.fr>

Les articles sont soumis en français, en anglais ou en arabe sous formats Word « .doc ou.docx » et PDF ; des fichiers modèles (prototypes) sont publiés sur le site web de la revue.

La soumission s'effectue exclusivement en ligne sur la plateforme ASJP Algerian Scientific Journal Platform en cliquant sur le lien:

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/689>

2. TYPES DE MANUSCRITS

2.1 LETTRE A L'EDITEUR

Une lettre à l'éditeur permet soit de donner un avis sur un article déjà publié soit d'ouvrir un débat, soit de livrer une expérience personnelle. Sa parution, après accord du comité de lecture, se fait dans les délais les plus brefs. Le texte n'excède pas 1500 mots, un tableau et/ou une figure et 05 références.

Elle est signée par trois auteurs au plus et ne comprend qu'une adresse pour la correspondance.

2.2 ARTICLES ORIGINAUX

Il s'agit de tout article présentant des résultats originaux dans le cadre d'essais contrôlés randomisés, d'études d'intervention, d'études de dépistage et de diagnostic, d'études descriptives, d'analyses coût-efficacité, d'études cas-témoins ou encore d'enquêtes épidémiologiques...

Le corps de l'article comprend une introduction qui expose la problématique et les objectifs, Matériels et Méthodes, Résultats, Discussion, et Conclusion. Le texte ne doit pas excéder 4500 mots et comporter au maximum 04 tableaux, 04 figures/photos et 45 références au maximum.

2.3 REVUE GENERALE (Article de Revue)

Une revue générale est une synthèse critique des travaux publiés sur un thème donné et aboutissant à des propositions utiles et constructives. Ce n'est pas une simple énumération des travaux publiés dans la littérature. Elle doit être rédigée sans parti pris et ne sert pas à démontrer une hypothèse.

La rédaction d'une revue générale est soit demandée par le rédacteur en chef à un auteur, soit proposée par ce dernier. Dans cette éventualité, l'auteur doit prendre contact avec le rédacteur en chef avant de commencer la rédaction pour s'assurer auprès de lui que le sujet intéresse le comité de rédaction et qu'aucun travail similaire n'est en cours de publication. Une revue générale n'excède pas 5000 mots et peut aller jusqu'à 120 références.

2.4 MISE AU POINT

Une mise au point traite les développements récents sur un sujet d'actualité. Elle obéit aux mêmes instructions que celles de la revue générale dont elle diffère par son caractère moins exhaustif. Le texte ne doit pas excéder 3000 mots et 50 références.

2.5 CAS CLINIQUE

Il permet de publier une ou plusieurs observations originales et bien documentées, à valeur didactique et scientifique. Il comprend une courte introduction, l'observation réduite aux faits significatifs, une discussion et une conclusion. Le texte ne dépasse pas 2500 mots, un tableau et/ou une figure et 15 références au maximum.

3. PRESENTATION DU MANUSCRIT

3.1 TITRE, AUTEURS ET AFFILIATIONS

- Le titre doit être suffisamment explicite, reflétant en particulier les objectifs de l'étude, la population de l'étude et le lieu.
- Le titre doit être rédigé en français et en anglais.
- Pour les articles soumis en arabe, le titre doit être rédigé en arabe, en français et en anglais.
- Un titre court devra être fourni par l'auteur pour l'entête de l'article.
- Les noms complets des auteurs, adresses électronique et affiliations de chacun des auteurs doivent être mentionnés.
- Préciser le nom et le numéro de téléphone et l'adresse e-mail de l'auteur correspondant à qui seront adressés les commentaires des reviewers et les tirés à part.
- Dans le cas où il y aurait deux auteurs principaux, les auteurs sont tenus de le mentionner.

3.2 RESUMES ET MOTS-CLES

Hormis la lettre à l'éditeur, chaque article devra comporter un résumé et des mots clés en français et en anglais. Pour les articles soumis en arabe, un résumé et des mots clés en arabe et en anglais sont requis.

Le résumé ne doit contenir aucune abréviation non définie ni référence.

- Pour les articles originaux, le résumé n'excède pas 300 mots ; il doit être structuré : Introduction, Matériels et Méthodes, Résultats, et Conclusion. 05 mots clés sont requis au maximum.
- Pour les revues générales et les mises au point, un résumé non structuré n'excédant pas 300 mots et 05 mots clés au maximum.
- Pour les cas cliniques, un résumé structuré : Introduction et observation n'excédant pas 200 mots et 05 mots clés au maximum.

3.3 TABLEAUX

Les tableaux doivent être numérotés en chiffres arabes et indexés dans le texte par ordre d'apparition entre parenthèses. Le titre est placé au-dessus du

tableau et les notes explicatives éventuelles au-dessous.

3.4 FIGURES

Toutes les figures doivent être numérotées en chiffres arabes. Les chiffres doivent toujours être cités dans le texte dans un ordre numérique consécutif. Les parties des figures doivent être désignées par des lettres minuscules (a, b, c, etc.). Le titre est placé au-dessous de la figure et doit comporter une référence si la figure est extraite d'un autre travail publié.

3.5 ABREVIATIONS

Les abréviations dans le texte doivent être définies à la première mention et utilisées de manière cohérente par la suite. Dans les tableaux et les figures, les abréviations doivent être précisées en dessous des tableaux et des figures avec une police de 8.

3.6 REMERCIEMENTS

Les remerciements peuvent être mentionnés. Si des financements doivent être déclarés, les noms des organismes de financement doivent être précisés en entier.

3.7 CONFLITS D'INTERET

Les auteurs doivent déclarer tout lien d'intérêt en rapport avec leur travail de recherche. Un lien d'intérêt existe quand un auteur ou un coauteur a des relations financières ou personnelles avec d'autres personnes ou organisations qui sont susceptibles d'influencer ses jugements professionnels concernant une valeur essentielle.

3.8 REFERENCES

Dans le texte, les numéros de référence doivent être mis entre crochets [] et avant la ponctuation; par exemple [1], [1-3] ou [1,3].

Lorsque la référence comprend plusieurs auteurs, il convient de les citer tous.

Les références sont présentées conformément aux normes de Vancouver (*International Committee of Medical Journal Editors* <http://www.icmje.org/>) selon le style APA comme indiqué ci-dessous :

1. Pour les articles originaux: Auteur 1, A.B., Auteur 2, C.D. (année). Titre de l'article. *Nom abrégé du journal*, Volume, numéro:pp
2. Pour les chapitres de livres: Auteur 1, A.B., Auteur 2, C.D. Titre du chapitre. Titre du livre; Editeur 1, A., Editeur 2, B., Eds.; Editeur: Lieu de Publication, Pays, année; Volume , p.
3. Pour les ouvrages: Auteur 1, A.B., Auteur 2, C.D. Titre du livre; Editeur: Lieu de publication, Pays, année; pp
4. Pour les articles en pré-publication: Auteur 1, A.B., Auteur 2, C. Titre de l'article non publié. Nom abrégé de la revue, stade de la publication (en cours de révision, accepté, sous presse).
5. Pour les travaux présentés lors de congrès: Auteur 1, A.B. (Université, Ville, Pays); Auteur 2, C. (Institut, Ville, Pays). Communication personnelle, année
6. Pour les présentations publiées sur des actes: Auteur 1, A.B., Auteur 2, C.D., Auteur 3, E.F. Titre de la présentation. Acte du nom de la conférence, lieu de la conférence, pays, date de la conférence; Éditeur: ville, pays, année (si disponible); Numéro de l'abstract (facultatif), pagination (facultatif)
7. Pour les travaux de thèse: Auteur 1, A.B. Titre de la thèse. Nom de l'Université, année de soutenance. Titre du site. Disponible en ligne: URL (consulté le jour, mois, année)
8. Pour les travaux publiés sur des sites web: Adresse du site. Disponible online: URL (consulté le: jour, mois, année)

Adresse de l'ATRSS : Cité du Chercheur (Ex : IAP) Route
de l'Aéroport Ahmed Ben Bella, Es-Sénia, Oran, Algérie.

BP 1801/08-31000 Oran El M'Naouar.

Adresse électronique de l'ATRSS : [AJHS @ATRSS.DZ](mailto:AJHS@ATRSS.DZ)

Site de l'AJHS : <https://ajhs.atrss.dz>

Volume 2 • Numéro 1 (AJHS N°2) • Journal Semestriel Juin 2020 • ISSN : 2710-8082

Agence Thématique de Recherche en Sciences de la santé

Adresse : Cité du Chercheur (Ex : IAP) Route
de l'Aéroport Ahmed Ben Bella, Es-Sénia, Oran, Algérie.
BP 1801/08-31000 Oran El M'Naouar.

Email : ajhs@atrss.dz

Site de l'AJHS : <https://ajhs.atrss.dz>