



# Algerian Journal of Health Sciences

Numéro 00 : Janv. 2019

## Préface

*M'hamed Mohamed Salah Eddine SEDDIKI : Secrétaire Général du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique.*

## Éditorial

*Mustapha BOUZIANI : Rédacteur en Chef.*

## La recherche en santé pour améliorer l'impact scientifique, sanitaire et sociétal.

*Nabil AOUFFEN : Directeur Général de l'ATRSS.*

## Perspective de la recherche en santé.

*Noureddine BACHIR BOUIADJRA : Président du Conseil Scientifique de l'ATRSS.*

## ARTICLES ORIGINAUX

### Expérimentation humaine et bioéthique.

*Mostéfa KHIATI.*

### La recherche médicale et sa valorisation dans le contexte national.

*Mustapha BOUZIANI.*

### Aide à la décision par les réseaux de neurones artificiels : cas de l'infarctus du myocarde au service des urgences cardiologiques à Oran.

*M. RAIAH, M.F. MESLI, A. ABDELOUAHAB, H.M. ALI LAHMAR.*

### Intracellular survival of mycobacteria within macrophages: Role of Ca<sup>2+</sup>-dependent signal in *Mycobacterium* vium pathogenesis?

*L. STAALI and G. GRIFFITHS.*

### Les délais d'accès au marché des médicaments innovants en Algérie : Le cas des anticancéreux.

*A. AISSAOUI, M. KADDAR.*

## ARTICLE DE SYNTHÈSE

### Impact of diet and food habits on Algerian consumers' health.

*Méghit Boumédiène KHALED and Mustapha DIAF.*

## RUBRIQUE INFOS

## RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

**Présentation:**

*L'AJHS est une revue semestrielle, à caractère scientifique qui s'adresse aux médecins, toutes spécialités confondues, et aux chercheurs dans le domaine des sciences de la santé et sciences de la nature et de la vie.*

*Étant l'organe de publication officiel de l'Agence Thématique de Recherche en Sciences de la Santé (ATRSS), la revue est soutenue par la Direction Générale de la Recherche Scientifique et du Développement Technologique (DGRSDT).*

*L'AJHS est publiée sous sa version électronique sur le site de l'ATRSS à la page <https://www.atrss.dz/ajhs>.*

*Aucun paiement n'est exigé pour les travaux soumis. L'AJHS est régie par la convention « Creative Commons » Attribution-Non Commercial 4.0 International (CC BY-N 4.0).*

**Presentation:**

*AJHS is a scientific journal that publishes two issues per year, dedicated for researchers and professionals in all fields of specialization in health sciences, natural and life sciences.*

*Being the official publication organ of the Thematic Agency of Research in Health Sciences (ATRSS), the journal is supported by the Directorate General of Scientific Research and Technological Development (DGRSDT).*

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

*No payment is required for the submitted works. AJHS is governed by the Creative Commons Attribution-Non-Commercial 4.0 International Convention (CC BY-NC 4.0).*

**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 :** [contact@atrss.dz](mailto:contact@atrss.dz)

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

# Algerian Journal of Health Sciences

---

*Revue semestrielle : N° 00  
Janv. 2019*

---

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

# Algerian Journal of Health Sciences

## Directeur de Publication

Pr. Nabil AOUFFEN

## Rédacteur en Chef

Pr. Mustapha BOUZIANI

## Rédacteur en Chef Adjoint

Pr. Méghit Boumédiène KHALED

## Assistants de Rédaction

Mr. Boudjenane KHERCHOUCHE  
Mme. Fatima Linda BOUSSAFI MIRALI  
Mme. Messaouda ZIRMI DJEBBOURI  
Melle. Amel LALAOUI  
Mr. Jaker MERAD-BOUDIA

## Comité de Redaction

Pr. Badia BENHABYLES (*U. Benyoucef Benkhedda, Alger 1*).  
Pr. Brahim BRAHMIA (*U. Salah Boubnider Constantine 3*).  
Pr. Rachid MALEK (*U. Ferhat Abbas Sétif 1*).  
Pr. Hichem NASRI (*U. Chadli Ben Djedid, El-Taref*).

## Comité Scientifique

Pr. Noureddine BACHIR BOUIADJRA (*U. Ahmed Benbella Oran1*).  
Pr. Ammar AZIOUNE (Centre de Recherche en Biotechnologie, Constantine).  
Pr. Abdelmalek BOUZID (*U. Salah Boubnider Constantine 3*).  
Pr. Kamel DAOUD (*U. des Sciences et Technologie Houari Boumediene, Alger*). Membre de l'Académie Française de pharmacie.  
Pr. Fatma Zohra GHANASSI (*Institut Pasteur d'Algérie, Alger*).  
Pr. Mokhtar HAMDI CHERIF (*U. Ferhat Abbes, Sétif 1*).  
Pr. Chafiaa HAMITOUCHE (Laboratoire de Traitement de l'Information Médicale - INSERM, France).  
Pr. Aïcha IDDER (*U. Ahmed Benbella Oran1*).  
Pr. Baderdine Abdelkrim KANDOUCCI (*U. Djillali Liabès Sidi Bel Abbès*).  
Pr. Omar KHEROUA (*U. Ahmed Benbella Oran 1*).  
Pr. Mostéfa KHIATI (*Conseil National d'Evaluation de la Recherche - MESRS, Alger*).  
Pr. Blaha LARBAOUI (*U. Ahmed Benbella Oran 1*).  
Pr. Mohammed MEBTOUL (*U. Ahmed Ben Ahmed Oran2*).  
Pr. Zahia MENTOURI-CHENTOUF (*U. Ahmed Benbella Oran 1*).  
Pr. Latifa NEGGADI (*U. Abou Bekr Belkaid Tlemcen*).  
Pr. Sid Ahmed SERRADJ (*U. Ahmed Benbella Oran 1*).  
Pr. Aïcha TIR TOUIL MEDDAH (*U. Mustapha Stambouli Mascara*).  
Pr. Chafia TOUIL-BOUKOFFA (*U. des Sciences et Technologie Houari Boumediene, Alger*).  
Pr. Abdenacer TOU (*U. Djillali Liabès Sidi Bel Abbès*).

## Sommaire

	Page
<b>Préface</b>	
<i>M'hamed Mohamed Salah Eddine SEDDIKI: Secrétaire Général du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique.</i>	7
<b>Éditorial</b>	8
<i>Mustapha BOUZIANI</i>	
<b>La recherche en santé pour améliorer l'impact scientifique, sanitaire et sociétal.</b>	10
<i>Nabil AOUFFEN : Directeur Général de l'ATRSS</i>	
<b>Perspective de la recherche en santé</b>	14
<i>Noureddine BACHIR BOUIADJRA : Président du Conseil Scientifique de l'ATRSS</i>	
<b>ARTICLES ORIGINAUX</b>	
<b>Expérimentation humaine et bioéthique</b>	16
<i>Mostéfa KHIATI</i>	
<b>La recherche médicale et sa valorisation dans le contexte national</b>	21
<i>Mustapha BOUZIANI</i>	
<b>Aide à la décision par les réseaux de neurones artificiels : cas de l'infarctus du myocarde au service des urgences cardiologiques à Oran</b>	32
<i>M. RAIHAH, M.F. MESLI, A. ABDELOUAHAB, H.M. ALI LAHMAR</i>	
<b>Intracellular survival of mycobacteria within macrophages: Role of Ca<sup>2+</sup>-dependent signal in <i>Mycobacterium</i> vium pathogenesis?</b>	44
<i>L. STAALI, G. GRIFFITHS</i>	
<b>Les délais d'accès au marché des médicaments innovants en Algérie : Le cas des anticancéreux.</b>	55
<i>A. AISSAOUI, M. KADDAR.</i>	
<b>ARTICLES DE SYNTHESE</b>	
<b>Impact of diet and food habits on Algerian consumers' health.</b>	64
<i>Méghit Boumédiène KHALED and Mustapha DIAF</i>	
<b>RUBRIQUE INFO</b>	
	71
<b>RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS</b>	
	77

## Contents

<b>Preface</b>	
<i>M'hamed Mohamed Salah Eddine SEDDIKI</i> : Secretary General of the Ministry of Higher Education and Scientific Research	7
<b>Éditorial</b>	8
<i>Mustapha BOUZIANI</i>	
<b>Health research to improve the scientific, health and societal impact</b>	10
<i>Nabil AOUFFEN: General Director of ATRSS</i>	
<b>Perspective of health research</b>	14
<i>Noureddine BACHIR BOUIADJRA: President of the ATRSS Scientific Council</i>	
<b>ORIGINAL ARTICLES</b>	
<b>Human experimentation and bioethics</b>	16
<i>Mostéfa KHIATI</i>	
<b>Medical research and its valorisation in the national context</b>	21
<i>Mustapha BOUZIANI</i>	
<b>Decision support by artificial neural networks: case of myocardial infarction in the service of cardiological emergencies in Oran</b>	32
<i>M. RAIHAH, M.F. MESLI, A. ABDELOUAHAB, H.M. ALI LAHMAR</i>	
<b>Intracellular survival of mycobacteria within macrophages: Role of Ca<sup>2+</sup>-dependent signal in <i>Mycobacterium vium</i> pathogenesis?</b>	44
<i>L. STAALI, G. GRIFFITHS</i>	
<b>Market access for innovative medicines in Algeria: The case of oncology drugs</b>	55
<i>A. AISSAOUI, M. KADDAR.</i>	
<b>SYNTHESIS ARTICLES</b>	
<b>Impact of diet and food habits on Algerian consumers' health.</b>	64
<i>Méghit Boumédienne KHALED and Mustapha DIAF</i>	
<b>INFORMATION SECTION</b>	
	71
<b>RECOMMENDATIONS TO AUTHORS</b>	
	77

## Préface

Je voudrais aborder la rédaction de cette préface qui m'échoit par le rappel de ce folâtre sizain, emprunté à Antoine Furetière :

*« A personne.*

*Puisque c'est la vielle coutume,*

*De n'imprimer aucun volume,*

*Sans un prologue étudié,*

*Faisons donc icy pour préface,*

*Quelque espèce de dédicace ».*

*In Le Voyage de Mercure (1662)*

Voilà, donc, l'arrivée d'un nouvel agave scientifique qui vient renforcer les publications actuelles, dans le domaine de la recherche en santé, et de sa valorisation. Initiée sous le prisme de la multidisciplinarité, à laquelle est venue se greffer, aujourd'hui, la transdisciplinarité, la revue de l'ATRSS se propose d'investir le champ des problématiques émergentes, des pratiques innovantes et de favoriser le partage de connaissances, référant à tous les aspects de la qualité de vie.

Qu'il soit praticien, chercheur ou enseignant, le lecteur trouvera une invitation à l'ouverture de pistes de réflexion porteuses de nouveautés, dans le domaine afférent à la santé.

C'est là tout le message d'une pareille initiative, que je ne peux qu'encourager, en souhaitant à toute l'équipe longue haleine.

**Professeur M'hamed Mohamed Salah Eddine SEDDIKI.**

*Secrétaire Général*

*du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique.*

## Éditorial

Ce premier numéro de la revue « Algerian Journal of Health Sciences » (Journal Algérien des Sciences de la Santé) édité par l'Agence Thématique de Recherche en Sciences de la Santé (ATRSS) est la consécration d'un travail de réflexion de plusieurs mois, engagé par les membres de la rédaction, et largement soutenu par toute l'équipe dirigeante de l'ATRSS.

AJHS se veut être un forum d'échange entre tous les acteurs des sciences de la santé, il a pour objectif de rendre la production scientifique en sciences de la santé, visible et accessible à l'échelle nationale et internationale.

Avec une perspective multidisciplinaire (médecine, pharmacie, médecine dentaire, biologie, sciences fondamentales, sciences humaines et sociales), AJHS a pour vocation aussi de soutenir la recherche en sciences de la santé, de favoriser le partage de connaissances entre chercheurs et tous les acteurs de terrain.

La ligne éditoriale de l'AJHS met l'accent sur divers axes, mais particulièrement, sur les interactions entre la recherche fondamentale menée en laboratoire, la recherche clinique, et la recherche en santé des populations, intégrant ainsi des problématiques des sciences biologiques, cliniques, sociales et épidémiologiques. Cela, dans un souci de recherche en santé innovante, performante et pérenne, avec l'instauration de l'interconnexion et de la communication entre les cliniciens, les fundamentalistes et les chercheurs en sciences sociales et économiques.

Dans ce contexte, la rédaction du AJHS envisage la publication du savoir-faire, mais aussi, la capitalisation, le transfert de la connaissance, la visibilité des efforts et des travaux entrepris dans les projets de recherche innovants, particulièrement les résultats des travaux relatifs aux projets de recherche / développement, ou d'investigation en technologie des sciences de la santé, qui ouvrent de nouveaux horizons et/ou émettent de nouvelles hypothèses, répondant à la compréhension des dysfonctionnements dans notre système de santé, et/ou proposant des solutions adaptées aux pathologies à incidence et à morbidité élevée dans notre pays.

Cette valorisation des travaux de recherche engagée comme perspective prioritaire de l'Agence Thématique de Recherche en Sciences de la Santé (ATRSS), passe nécessairement par une confrontation des idées, et des hypothèses de travail, à travers les critiques d'experts, mais, dans le respect mutuel des règles de l'éthique et de déontologie.

Pour les membres du comité de rédaction, pour les lecteurs référents, et surtout pour les auteurs, nous devons être toujours vigilants sur la qualité des articles - valeur de la méthode et pertinence des résultats - afin qu'ils répondent aux critères qui favorisent les citations et la reconnaissance de la communauté scientifique, car la publication des travaux de recherche reste un indicateur fiable pour l'évaluation universelle et la valorisation réelle des efforts de la recherche.

La trame de ce premier numéro met en exergue d'abord un « aperçu global » sur la recherche en sciences de la santé que nous propose le Directeur de l'ATRSS.

Les articles originaux proposés dans ce premier numéro abordent des questionnements divers sur : les règles de bioéthique dans le cadre de la nouvelle Loi sanitaire, la visibilité de la recherche médicale nationale sur les bases de données internationales, la biologie des mycobactéries, et la question des innovations thérapeutiques, et notamment les nouveaux traitements contre le cancer.

Une Rubrique Info rapporte une mise au point sur les productions et les manifestations scientifiques réalisées par l'ATRSS au cours de l'année universitaire en cours.

Grâce aux efforts de l'équipe des assistant(e)s de rédaction de l'AJHS, avec l'adhésion de tous nos auteurs, et de nos lecteurs, nous espérons vivement que ce nouvel espace d'échange scientifique en santé, pourra acquérir une visibilité, et une notoriété internationale.

**Le rédacteur en Chef**  
**Pr. Mustapha BOUZIANI.**

## **La recherche en santé pour améliorer l'impact scientifique, sanitaire et sociétal**

### **Health research to improve the scientific, health and societal impact**

AOUFFEN N. 1

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

---

#### **Résumé**

*La recherche scientifique est de plus en plus élevée au rang de priorité, et la recherche en santé en particulier, reste l'un des secteurs à plus forte valeur ajoutée dans le monde. En effet, l'impact que génère la recherche médicale dans le système de soins, qu'il s'agisse des établissements de santé ou des soins dispensés ailleurs, est majeur. Par ailleurs, le progrès médical passe par des innovations portant sur de nombreux fronts basés sur une compréhension quantitative et pluridisciplinaire des maladies et de leurs déterminants. La finalité de cette recherche doit servir à la compréhension des phénomènes inhérents à la santé et à l'amélioration de notre système de soins, permettant ainsi un meilleur ciblage des objectifs de la politique nationale de santé, mais aussi une mise en œuvre efficiente des actions qui en découlent.*

*Rappelons que dans le contexte national, les besoins en soins évoluent sans, leur croissance est dictée par une transition épidémiologique, vers les maladies chroniques non transmissibles, et vers les fléaux sociaux de la vie moderne (toxicomanie, accidents de la circulation, vieillissement de la population, changement des modes de vie ... etc.). Dans ce cadre, l'engagement de nos chercheurs, confirme la détermination et l'intérêt qu'ils portent à ces problématiques, il s'agit parallèlement de redonner aux jeunes générations l'envie de se lancer dans cette passionnante aventure de la recherche scientifique, encore faut-il que la carrière de chercheur redevienne attirante et valorisante, tant sur le plan social que matériel.*

**Mots clés:** recherche scientifique, système de soins, transition épidémiologique.

#### **Abstract**

*Scientific research is becoming a higher priority, and health research in particular, remains one of the highest value-added sectors in the world. Indeed, the impact that medical research generates in the health care system, whether it concerns health care facilities or care provided elsewhere, is major. In addition, medical progress requires innovations on many fronts based on a quantitative and multidisciplinary understanding of diseases and their determinants.*

*The purpose of this research should be to understand the phenomena inherent to health and the improvement of our health care system, thus allowing a better targeting of the objectives of the national health policy, but also an efficient implementation of resulting actions. Recall that in the national context, care needs evolve without, their growth is dictated by an epidemiological transition, to chronic non communicable diseases, and to the social scourges of modern life (drug addiction, traffic accidents, aging of the population, changing lifestyles ... etc.). In this context, the commitment of our researchers, confirms the determination and interest they bring to these issues at the same time, it is a question of giving back to the younger generations the desire to embark on this exciting adventure of scientific research, the researcher's career must once again become attractive and rewarding, both socially and materially.*

**Key words:** scientific research, health care system, epidemiological transition

---

Corresponding author. Tel.:041.51.92.00

Adresse E-mail: [n.aouffen@atrss.dz](mailto:n.aouffen@atrss.dz)

Article received on: 23.03.2019

Article accepted on: 13.04.2019

## Introduction

Aujourd'hui, tout projet politique pose la question de la recherche, elle est élevée au rang de priorité nationale. La recherche qui s'était renfermée dans sa tour d'ivoire pour ne consacrer qu'à des questions purement académiques, est aujourd'hui rappelée à l'ordre par la société. Les gouvernants, mais aussi les citoyens, veulent bénéficier des retombées du développement des connaissances, mais ils veulent orienter, piloter la recherche vers la satisfaction de leurs demandes. La Recherche en santé reste l'un des secteurs à plus forte valeur ajoutée dans le monde, selon le **PricewaterhouseCoopers (PwC)**, l'un des quatre grands cabinets d'audit et de conseil.

La publication de la quatorzième édition de l'étude **Global Innovation 1000** fait ressortir le lien qui existe entre l'investissement en faveur de l'innovation, la confiance et les stratégies de croissance à long terme, constatant une hausse des dépenses en R&D partout dans le monde et dans presque tous les secteurs d'activité.

Les dépenses mondiales annuelles de R&D en entreprise ont augmenté de 11 % en 2018, pour Atteindre 782 milliards de dollars d'investissement par an. L'informatique et l'électronique, la santé et l'automobile représentent collectivement 60 % des dépenses de R&D en entreprise en 2018.

Les experts **PwC** et **Strategy Global Innovation 1000**, prévoient une croissance exceptionnelle sur la santé, qui est en voie de devenir le secteur le plus dépensier en R&D à l'horizon 2020 (*Global Innovation 1000, 2018*, <https://www.strategyand.pwc.com/fr/innovation1000-fr>)

### La recherche scientifique en Algérie

Étant intimement persuadé qu'il faut assumer notre originalité, la recherche scientifique Algérienne doit être et peut être différente. La recherche et l'innovation, étroitement liées,

constituent les deux principaux facteurs de développement du progrès biomédical. L'impact qu'elles génèrent dans le système de soins, qu'il s'agisse des établissements de santé ou des soins dispensés en ville, est majeur. C'est dire toute l'importance de saisir les tendances et les forces majeures qui vont façonner l'innovation biomédicale en matière de santé dans les prochaines décennies.

Nous vivons une période de transition majeure, tant pour les systèmes de soins que pour la recherche. Il nous faut emprunter de nouvelles voies pour la découverte mais aussi de nouvelles stratégies translationnelles pour nos systèmes de santé à travers le monde afin de produire des innovations tangibles.

Nous avons besoin de passer à l'échelle supérieure dans la compréhension de la complexité des maladies humaines, ce qui va exiger de réformer l'environnement que nous devons mettre à disposition des innovateurs. Cet environnement reconnaîtra que le progrès passe par des innovations portant sur de nombreux fronts basés sur une compréhension quantitative et pluridisciplinaire de la maladie et de ses déterminants. Cette dynamique se situera, non seulement dans le creuset des laboratoires, mais aussi directement au niveau des populations humaines au moyen de tous les outils modernes de la recherche biologique. Mieux, les innovations sociales et politiques devront entrer en synergie avec l'innovation biomédicale, puisque les chercheurs font face à des contraintes croissantes dans leur environnement et leur liberté, ils devront être capables de lever les barrières, qu'ils érigent parfois involontairement eux-mêmes par des réseaux aux règles trop rigides. Pour relever nos défis nous devons travailler au niveau universel à des innovations nous rapprochant de l'espoir immémorial d'une vie naturelle et en bonne santé.

### **La recherche en santé et innovations**

La recherche en santé contribue à mieux connaître l'état de santé de la population, et à identifier les facteurs de risque qui accroissent la vulnérabilité de groupes de populations à différentes maladies afin de les prévenir. Elle vise une meilleure compréhension des déterminants de la santé (génétiques, environnementaux, sociaux, comportementaux, liés aux systèmes de santé...), l'identification et les approches peuvent être populationnelles et comparatives, conduites en parallèle et complémentarité de la recherche biologique et clinique. Dans tous les cas, le but est d'obtenir des connaissances généralisables. Sa particularité est d'inclure directement ou indirectement une perspective d'action et d'aide à la décision.

Ceci dénote l'intérêt de l'innovation en santé et sa place dans les processus du développement économique à l'échelle mondiale.

L'Algérie n'en est pas en reste, poursuivant son processus de reconversion économique d'un système basé sur la rente pétrolière vers une économie diversifiée et moderne. Les politiques de plusieurs secteurs ont été affinées pour atteindre cet objectif, y compris la politique nationale de la recherche scientifique et du développement technologique, renouvelée et soutenue par la loi d'orientation, publiée en décembre 2015.

Ce cadre législatif vient, en effet, sacraliser le rôle salubre et avantageux, que doit jouer la recherche scientifique pour le développement et la construction économique de l'Algérie, sur la base du savoir et de la connaissance. Les instruments prévus par cette loi d'orientations sont dimensionnés en fonction d'objectifs économiques, sociaux et culturels, couvrant le développement global du pays.

S'agissant du domaine de la recherche en santé, force est de constater que notre pays traverse, depuis quelques décennies, à l'instar des autres pays dans le monde, une transition sanitaire marquée par l'augmentation de l'espérance de vie, la modification de l'aspect de la pyramide des âges, les changements des comportements alimentaires et des modes de vie, et l'émergence de quelques maladies transmissibles et non transmissibles dont le traitement est plus difficile, telles que les pathologies du cancer, le diabète et les maladies neurologiques, les maladies respiratoires (celles causées par la dégradation de l'environnement), etc...

Cette transition est accompagnée comme partout dans le monde par une tendance de spécialisation vers les traitements « ciblés » qui ne peuvent être conçus ou réalisés sans l'investissement dans la Recherche et Développement et l'innovation.

Ces besoins évolutifs et sans cesse croissants dictés par une transition épidémiologique du pays vers les maladies chroniques non transmissibles et les fléaux sociaux de la vie moderne (toxicomanie, accidents de la circulation, vieillissement de la population, changement des modes de vie ... etc.). Les résultats de notre démarche commune avec l'ensemble des partenaires concernés, verront une mise en œuvre dans un avenir très proche ; tout en poursuivant le travail pour une mise en place progressive d'une formation supérieure médicale efficiente et conforme aux standards internationaux.

### **Les priorités de la recherche en santé**

Face aux défis imposés par ces transitions l'Agence Thématique de Recherche en Sciences de la Santé (ATRSS) procède sans cesse à une réévaluation et à des redéfinitions

des priorités de la recherche en santé, afin de répondre aux problématiques propres à notre population. La finalité de cette recherche doit servir à la compréhension des phénomènes inhérents à la santé et à l'amélioration de notre système, permettant ainsi un meilleur ciblage des objectifs de la politique nationale de santé mais aussi une mise en œuvre efficace des actions qui en découlent. Cette réévaluation et redéfinition portera et sur les priorités nationales à court, moyen et long terme.

L'objectif escompté étant d'élaborer une véritable matrice scientifique devant permettre à l'Agence Thématique de Recherche en Sciences de la Santé d'implémenter une vision stratégique de recherche.

Elle concernera également l'approche qui doit prôner une recherche utile et responsable avec un impact socio-sanitaire et / ou économique probant. L'engagement de nos chercheurs, confirme la détermination et l'intérêt qu'ils portent aux problématiques et enjeux de la recherche scientifique en général et celle ayant trait à la recherche en santé en particulier.

Cette évolution devra préserver les acquis et valoriser les expériences précédentes qui ont enregistré bien des évolutions positives (66 Laboratoires de recherche mobilisant près de 240 chercheurs, une augmentation des publications dans les sciences médicales de près de 20% entre 2014 et 2016 ...).

L'ATRSS a identifié trois leviers d'actions afin d'améliorer la situation de la recherche en santé.

- *Encourager la multidisciplinarité,*
- *Mutualiser les forces et moyens,*
- *Faciliter les procédures, et simplifier le mode de financement des projets.*

## **Conclusion**

La recherche et l'innovation ne sont pas des solutions d'avenir parmi tant d'autres. Ce sont les principales et parfois même les seuls outils dont nos sociétés disposent pour construire le monde de demain : donc c'est sur la recherche et l'innovation que nous devons compter, c'est autour d'elles que les forces de la nation doivent se rassembler » (Aourag H. DGRSDT, Alger, 2017).

Je suis convaincu de la totale légitimité de la recherche scientifique dans notre société. Elle n'est pas utile, mais indispensable. Elle est en tout cas une passion de tous ceux qui ont choisi ce métier. Quoi qu'il en soit, la recherche reste une grande aventure, et doit le rester. Vivons-la pleinement et faisons-en sorte que chacun en soit pleinement convaincu. Nul ne sait ce que nous apportera l'avenir. Le plus important est de redonner aux jeunes générations l'envie de se lancer dans cette passionnante aventure de la recherche scientifique. Encore faut-il tout faire pour que cette carrière redevienne attirante et valorisante, tant sur le plan social que matériel. Chercher à comprendre le monde, et par la même occasion apporter sa pierre au progrès, peut-on rêver mieux ?

*À tous les chercheurs Algériens, dont j'admire l'engagement, l'exigence, la liberté d'esprit et, plus que tout, le désintéressement, en particuliers les jeunes, et ceux, si nombreux, qui sont « à l'étranger et d'origine Algérienne » et qui nous apportent tant.*

## *Perspective de la recherche en santé*

### *Perspective of health research*

BACHIR BOUIADJRA N.

*Président du Conseil scientifique de l'ATRSS*

A travers ce court billet, l'auteur en sa qualité de Président du Conseil Scientifique de l'Agence Thématique de Recherche en Sciences de la Santé, voudrait impulser quelques pistes de réflexions pour le développement et l'épanouissement de la recherche en santé.

En l'état actuel, les performances de la recherche en santé sont disparates et éparses. Souvent la production scientifique se confond avec seulement les communications orales ou affichées, les films scientifiques et les soutenances de thèses de D.E.S.M. (Doctorat en sciences médicales).

Les publications sont rares et les brevets presque inexistants. Pourtant, l'indice H de nos chercheurs en sciences médicales n'est pas très distancé par rapport à celui de nos collègues en sciences exactes.

Concernant l'aspect clinique de la recherche, elle est abritée essentiellement dans nos établissements de santé et par conséquent l'organisation de cette recherche clinique est étroitement liée à l'organisation des soins, la performance et la disponibilité du plateau technique, l'organisation et la structuration du secrétariat médical, de l'archivage médical et enfin de la disponibilité et la fonctionnalité d'un système d'information hospitalière (S.I.H) et d'un programme de médicalisation des systèmes d'information (P.M.S.I.). Concernant la ressource humaine, l'apprenant en sciences médicales et le praticien ne viennent à la recherche que tardivement dans leur carrière.

Très souvent, c'est au moment du passage au grade de maître de conférences -B- qu'il produit son premier travail de recherche pour la soutenance de la thèse de docteur en sciences médicales (D.E.M.S.).

A l'inverse, les étudiants à l'Université sont au rendez-vous de la méthodologie de recherche très précocement en soutenant leur mémoire de fin de Licence, soit en troisième année de graduation.

Pour faire une implémentation de la méthodologie de recherche le plus précocement possible, il est souhaitable d'introduire déjà dans le cycle modulaire de graduation le module de L.C.A. (Lecture Critique d'un Article), puis instaurer l'obligation de soutenance d'une thèse à la fin des études de graduation pour mériter le diplôme de Docteur en Médecine qui est délivré actuellement sans même la soutenance d'un mémoire de fin d'internat.

Dans le cycle post-gradué, à savoir le résidanat, instaurer l'obligation de soutenance de mémoire de fin d'études spécialisées avant l'obtention du D.E.M.S.

Enfin s'aligner au reste de l'Université pour obliger le maître de conférences -B- pour passer au grade de maître de conférences -A- avoir au minimum deux publications dans une revue indexée de rang A ou B .

La grille d'évaluation des concours de passage d'un grade à un autre doit donner un poids beaucoup plus important pour les publications qu'il ne l'est actuellement. Par exemple, 5 points pour une publication dans une revue de rang B et 10 points pour une publication de

rang A et bloquer les communications orales et affichées à une pondération de 1/4 de point et ne comptabiliser au maximum pas plus de deux communications par journées scientifiques ou par congrès.

La recherche nécessite une formation, des exercices, un compagnonnage et des prestations professionnelles spécifiques à celle-ci. Les centres de recherches cliniques répondent à ces nécessités et il est souhaitable d'ériger dans chaque ville de Faculté en sciences médicales un centre de recherche clinique (C.R.C.).

Quant aux laboratoires de recherche Universitaire en santé, leur gestion gagnerait à être contractualisée. En effet, l'A.T.R.S.S. devrait formaliser des contrats avec l'établissement Universitaire de santé où est domicilié le laboratoire.

Le laboratoire doit être une unité hospitalo-universitaire de recherche soit transversale lorsqu'elle associe des équipes de services différents, soit faisant partie d'un même service. Ainsi la contractualisation se fait non pas avec l'Université de rattachement mais avec l'établissement de santé de rattachement.

Le partage par écrit de l'expérience et du savoir-faire de notre pratique médicale constitue le socle essentiel de la recherche clinique.

## Original Article

# Expérimentation humaine et Bioéthique

## Human Experimentation and Bioethics

KHIATI M.\*

Faculté de médecine, Université Alger 1.

---

### Résumé:

La bioéthique définit les règles à observer en matière d'expérimentation humaine. Ces règles comprennent le fait que la recherche envisagée ait une valeur scientifique établie, un bilan risques-bénéfices acceptable et le consentement volontaire de la personne soumise à l'expérimentation.

L'expérimentation humaine se base sur un certain nombre de règles éthiques qui visent à éviter les dépassements qui peuvent survenir. La Charia définit les principes qui sous-tendent l'expérimentation : la responsabilité pleine et entière de la personne sujette de l'expérimentation, le consentement volontaire, l'absence de préjudice et l'absence de motivation pécuniaire.

La nouvelle loi sanitaire codifie et met en place les dispositifs réglementaires pour l'exécution de l'expérimentation humaine comme elle identifie les bornes à ne pas franchir pour éviter les dépassements. Elle dispose en outre d'un système d'évaluation tout au long du déroulement de cette expérimentation.

**Mots clés :** expérimentation, bioéthique, charia, droit positif.

### Abstract:

Bioethics defines rules to be implemented in the field of human experimentation. These rules include the fact that the considered research needs to have a scientific value, an acceptable risk-benefit assessment and a voluntary consent of the person under the experimentation.

Human experimentation focuses on a certain number of ethical rules that aims at avoiding abuses that can occur. Sharia defines the principles that underlie the experimentation: full and total responsibility of the person who is subject to the experimentation, the voluntary consent, without prejudice and absence of financial motivation.

This new healthcare legislation codifies and establishes regulation mechanisms regarding the execution of human experimentation as well as identifies the limits not to be exceeded to avoid abuses. Furthermore, there is an evaluation system during the experimentation progress.

**Keywords:** experimentation, bioethics, charia, positive law

---

\* Corresponding author. Tel.:  
Adresse E-mail: [mkhiati@gmail.com](mailto:mkhiati@gmail.com)

**Received date:** 28.01.2019  
**Accepted date:** 28.02.2019

## Introduction

L'expérimentation sur l'être humain soulève beaucoup d'interrogations éthiques. Elle est, selon le mot de Jean Bernard "moralement nécessaire mais nécessairement immorale" (1994). Elle peut avoir lieu à tous les stades de la vie : cellules somatiques ou germinales, embryon, fœtus, nouveau-né, enfant, adulte ou vieillard et poser plus qu'un problème de consentement ou d'autorisation.

Si les manipulations génétiques laissent entrevoir des possibilités théoriques dépassant tout entendement, des applications bouleversent déjà nos habitudes et nos mentalités tels les essais de stades de la vie : cellules somatiques ou germinales, embryon, fœtus, nouveau-né, enfant, adulte ou vieillard et poser plus qu'un problème de consentement ou d'autorisation.

Clonage chez l'animal. D'autres applications technologiques ne sont pas moins spectaculaires :

- utilisation de chimères (association de tissu cérébral et de composants électroniques) sous forme de prothèses susceptibles de remplacer ou de réparer un système sensoriel ou moteur endommagé (Vincent J.D., 1995),
- possibilité d'implanter dans le cerveau même de circuits électroniques pouvant suppléer au déficit de certaines fonctions cognitives supérieures,
- utilisation d'implants de tissu animal pouvant produire des agents chimiques déterminés.
- Production de médicaments par des mammifères transgéniques (production d'un anticoagulant copie de l'antithrombine III par le lait de chèvre, elle-même produite par clonage ; destinée aux malades ayant un déficit héréditaire en antithrombine III).

## Rappels

Le premier code de l'expérimentation sur l'homme date du procès de Nuremberg des médecins nazis (1947).

Depuis, une réflexion déontologique s'est développée dans tous les pays. Des comités d'éthique ont été installés un peu partout et des procédures transnationales en matière d'expérimentation sur l'homme adoptées. Aujourd'hui l'essai de nouveaux médicaments, de nouveaux traitements, de nouveaux moyens

d'investigation, tant sur le malade que sur l'homme sain ou même sur le cadavre ou l'embryon font l'objet de protocoles rigoureux. Dans ces cas de figure, le consentement des personnes concernées ou de leurs ayants droit doit être prouvé et la façon, dont il a été obtenu, rapportée notamment lorsque l'objectif visé est une publication.

Aujourd'hui, et alors que chaque pays se dote d'une loi sur l'éthique, les recommandations du Conseil de l'Europe en 16 points apparaissent déjà comme un nouveau code universel sur la réglementation de la recherche médicale.

## Les trois principes éthiques de l'expérimentation sur l'homme

Malgré les nombreux garde fous, les intentions des médecins et des chercheurs n'ont aucun intérêt à converger d'où la doctrine du moindre mal qui voudrait admettre «un petit désagrément» lorsque la finalité est le bien commun.

Il s'est trouvé même des chercheurs qui ont essayé de ramener cette vision peu éthique voir franchement immorale à une quantité négligeable (Lacroix M., 1986), d'où l'intérêt de définir des principes éthiques.

-La valeur scientifique d'une recherche s'appuie sur une méthodologie rigoureuse, laquelle doit parcourir plusieurs étapes en amont notamment l'expérimentation sur l'animal avant d'arriver à l'expérimentation sur l'homme. Si l'une de ces conditions n'est pas remplie, elle devient moralement inacceptable. C'est ce qui a été souligné par le premier article de la Déclaration d'Helsinki, adopté par l'Assemblée médicale mondiale (1984). Elle a été confirmée par l'article 20 des directives de l'OMS et du COISM (Conseil des Organisations Internationales des sciences médicales) : «une expérimentation sur l'homme qui est sans valeur scientifique est ipso facto contraire à l'éthique, dans la mesure où elle peut exposer sans raison les sujets à un risque ou à des inconvénients ».

-Le second principe souligne que le bilan risques-bénéfices doit être acceptable, autrement dit même si un certain risque est permis, il ne doit être en aucune manière disproportionné par rapport au résultat escompté. Le volontaire sain qui n'attend aucun

bénéfice du traitement ne doit être exposé qu'à un risque tout à fait minime.

-Le troisième principe a trait au consentement de la personne à qui est proposé l'essai, c'est le principe du consentement volontaire. Le sujet doit être informé des buts de l'expérience, des inconvénients qu'elle est susceptible d'entraîner, de plus il doit être parfaitement libre de sa décision d'y participer. C'est un principe extrêmement important qui devrait déboucher sur la notion de consentement éclairé ou mieux encore sur l'intérêt bien compris du malade. En effet lorsqu'il s'agit de malades atteints de démence sévère comme dans la maladie d'Alzheimer, il n'est pas possible d'obtenir le consentement éclairé du malade, certains font appel ainsi à l'intérêt bien compris du malade étant donné que la «recherche ne comporte pour le patient qu'un minimum de risques et d'inconvénients» (Einhorn M., 1998).

#### **Circonscrire les dépassements :**

La mise en place de principes éthiques respectés par tous devrait réduire à défaut d'éradiquer les dépassements de tous genres observés dans les milieux de la recherche. A titre d'exemple, on peut rappeler certaines affaires éthiques qui ont défrayé la chronique :

-inoculation à des enfants retardés du virus de l'hépatite virale à l'hôpital de Willowbrook, dans l'Etat de New York, le principal grief reproché aux médecins était que le consentement des parents n'était pas totalement libre (Lacroix M., 1986).

-Malades âgés, au Jewish Chronic Disease Hospital, à qui on avait injecté à titre expérimental des cellules qu'ils ne savaient pas cancéreuses (Lacroix M., 1986).

-Des Noirs atteints de syphilis suivis pendant des années médicalement mais sans recevoir de pénicilline (affaire de Tuskegee aux USA) (Lacroix M., 1986).

-Essai sur un comateux d'une nouvelle technique de transfusion, à l'hôpital d'Amiens en 1985 (Nau J.Y., 1987).

-Expérience de criminalistique sur des cadavres à Nantes en 1987 (Nau J.Y., 1988).

L'objectif principal de cette démarche est l'institutionnalisation du respect des règles d'éthique. Les être humains ne doivent en aucune manière être «traités comme des

cobayes.» Il faut protéger les personnes vulnérables : enfants, handicapés, agonisants, personnes âgées, détenus, jeunes chômeurs, populations des pays pauvres.

#### **Le point de vue de l'Islam :**

Le problème de l'expérimentation sur l'animal est autorisé (Cheikh Sayfoullah, de l'Inde). Partant du principe que la présence sur terre des animaux et autres créations n'a pour but que d'être au service de l'homme (transport, nourriture, habillement...), l'expérimentation qui est indispensable à l'homme peut être permise. Le but n'est pas de faire souffrir inutilement l'animal. D'ailleurs faire souffrir l'animal sans raison peut être passible du plus grand châtement. Ainsi le prophète (psl) a rapporté qu'une femme a été châtiée par le Allah pour avoir enfermé un chat jusqu'à ce qu'il périsse, sans le nourrir, ni l'abreuver (hadith rapporté par Boukhari et Mouslim). Dans un autre hadith le prophète a maudit celui qui prend un être vivant pour cible (d'après Boukhari et Mouslim).

Les **essais thérapeutiques sur l'homme** sont également autorisés sous réserve de certaines conditions ([www.IslamMedecine.com](http://www.IslamMedecine.com)) :

-la personne doit être pleinement responsable, les personnes partiellement ou totalement irresponsables même en cas d'accord des parents doivent être exclues des essais,

-obtenir l'accord explicite de la personne concernée sans aucune contrainte (par exemple les prisonniers),

-l'essai ne doit se faire contre aucune motivation pécuniaire (par exemple les pauvres),

-l'essai doit être exempt de préjudice.

Concernant certaines recherches où les risques sont encore insuffisamment mesurés, comme c'est le cas dans la thérapie génique somatique, la position de principe est d'interdire ces essais sur l'homme tant que le risque est supérieur au bénéfice. La même attitude peut être observée dans le domaine des neurosciences où des progrès significatifs sont enregistrés avec notamment la greffe de cellules dans le cerveau pour le traitement de la maladie de Parkinson, ou ailleurs avec les implants électroniques. Cette interdiction est renforcée dans ce cas avec l'ébauche de la génétique du comportement qui devra étudier la marge de liberté dans le

comportement individuel des personnes bénéficiant de ces techniques.

**L'expérimentation sur le fœtus :** le conseil du Fikh Al Islami a prononcé une fatwa qui rend licite ce type de prélèvement et sa greffe chez l'être humain (Fatwa N° 1 de 1988). Cette autorisation religieuse est cependant soumise à un certain nombre de conditions (décisions du Conseil du Fikh Al Islami de 1985 et de 1993):

- l'embryon ne doit pas être conçu spécialement pour le prélèvement, qu'il s'agisse d'un acte bénévole ou intéressé.

- l'avortement ne doit pas être provoqué pour servir aux prélèvements.

- seuls les embryons obtenus par avortement spontané ou par avortement pour une raison médicale légale peuvent être utilisés.

- l'avortement ou l'accouchement (lorsqu'il s'agit d'un fœtus) ne peuvent être provoqués s'ils sont utilisés pour des prélèvements que s'il y a une nécessité vitale au plan de la santé de la mère.

- les tissus embryonnaires ou fœtaux doivent être de bonne qualité, en particulier le produit de conception doit être indemne de toute maladie infectieuse ou contagieuse.

- La greffe projetée doit découler d'une nécessité thérapeutique.

- les résultats escomptés doivent être réels et bénéfiques pour le receveur.

#### **La législation en Algérie :**

La nouvelle loi sanitaire a apporté beaucoup de nouveautés. Elle a d'abord défini la bioéthique qui « est l'ensemble des mesures liées aux activités relatives à la transplantation et à la greffe d'organes, de tissus et de cellules, au don et à l'utilisation du sang humain et de ses dérivés, à l'assistance médicale à la procréation et à la recherche biomédicale. » (Article 354)

Le chapitre 4 du titre 7 est consacré à la bioéthique. Dans la section 4 de ce dernier sont énoncées les dispositions relatives à la recherche médicale. Dans cette section, la recherche biomédicale est définie « en des études sur l'être humain en vue de développer les connaissances épidémiologiques, diagnostiques, biologiques et thérapeutiques et d'améliorer les pratiques médicales. Ces études sont désignées par la présente loi sous la dénomination « études cliniques ». (Article 377)

L'article 377 ajoute que « Les études cliniques peuvent être observationnelles ou interventionnelles, et portent notamment, sur :

— les études thérapeutiques, diagnostiques et préventives ;

— les études de bioéquivalence et de biodisponibilité ;

— les études épidémiologiques et pharmaco-épidémiologiques.

Les articles suivants de la loi définissent les modalités de réalisation de ces études :

**Art. 378 :** Les études cliniques doivent impérativement respecter les principes moraux, scientifiques, éthiques et déontologiques qui régissent l'exercice médical.

**Art. 379 :** Les études cliniques doivent être réalisées en conformité avec les règles de bonnes pratiques en la matière dans les structures agréées et autorisées, à cet effet, selon les modalités fixées par le ministre chargé de la santé.

**Art. 380 :** Les études cliniques ne peuvent être effectuées sur l'être humain que si :

— elles se fondent sur le dernier état de la recherche clinique, des connaissances scientifiques et sur une expérimentation préclinique suffisante ;

— le rapport bénéfice-risque prévisible est favorable à la personne incluse à l'étude ;

— elles sont menées sous la direction et la surveillance d'un médecin investigateur, justifiant d'une expérience appropriée ;

— elles sont appliquées dans des conditions humaines, matérielles et techniques adaptées à l'étude clinique et compatibles avec les impératifs de rigueur scientifique et de sécurité des personnes qui se prêtent à l'étude clinique.

**Art. 381 :** Les études cliniques sont subordonnées à l'autorisation du ministre chargé de la santé qui se prononce dans un délai de trois (3) mois, sur la base d'un dossier médical et technique et d'une déclaration de réalisation d'études cliniques sur l'être humain présentés par le promoteur.

Toute modification dans le dossier des études cliniques, une fois l'autorisation obtenue, est soumise à l'accord du ministre chargé de la santé.

Le ministère de la santé crée « un comité d'éthique médicale pour les études cliniques au niveau des services extérieurs chargés de la santé. » Ce comité est « un organe

indépendant » mais ses « activités sont supervisées par les services compétents du ministère chargé de la santé. » (Article 382)

La loi insiste sur le principe du consentement : « Les études cliniques ne peuvent être effectuées que si les personnes qui s'y prêtent ou, à défaut, leurs représentants légaux ont donné leur consentement libre, exprès et éclairé, par écrit après avoir été informées, par le médecin investigateur ou le médecin qui le représente, notamment sur :

— l'objectif, la méthodologie, la durée de la recherche, les bénéfices attendus, les contraintes, les risques prévisibles, les éventuelles alternatives médicales ;

— leur droit de refuser de participer à une recherche ou de retirer leur consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité et sans préjudice pour leur prise en charge thérapeutique. » (Article 386) « Le consentement de la personne qui se prête à l'étude clinique doit être inclus dans le protocole d'études. Le consentement de la personne s'applique strictement et uniquement à l'étude pour laquelle il est sollicité. Il peut être retiré, à tout moment, sans encourir aucune responsabilité et sans préjudice pour la prise en charge thérapeutique. Nul ne peut se prêter simultanément à plusieurs études cliniques. » (Article 387)

Le Code de déontologie médicale (décret n° 92-276 du 6/7/1992) souligne à son tour l'importance du consentement éclairé du malade :

- **Art. 43** – Le médecin, le chirurgien dentiste doit s'efforcer d'éclairer son malade par une information intelligible et loyale sur les raisons de tout acte médical.

- **Art. 44** – Tout acte médical lorsqu'il présente un risque sérieux pour le malade est subordonné au consentement libre et éclairé du malade ou celui des personnes habilitées par lui ou par la loi.

La loi 90-17 du 31 juillet 1990 modifiant et complétant la loi n°85-05 du 16 février 1985 relative à la protection et à la promotion de la santé crée un conseil national de l'éthique des sciences de la santé, chargé notamment d'orienter et d'émettre des avis et des

recommandations sur l'expérimentation, "ainsi que sur toutes les méthodes thérapeutiques requises par le développement technique médical et la recherche scientifique, tout en veillant au respect de la vie de la personne humaine et à la protection de son intégrité corporelle et de sa dignité, et en tenant compte de l'opportunité de l'acte médical à pratiquer ou de la valeur scientifique du projet d'essai ou d'expérimentation." (Art. 168/1) Le décret exécutif précisant la composition, l'organisation et le fonctionnement de cette instance d'éthique a été signé en 2005 et le conseil installé la même année.

La nouvelle loi sanitaire de juillet 2018 dans son article 342 confirme ce conseil : « Il est créé, auprès du ministre chargé de la santé, un conseil national de l'éthique des sciences de la santé. »

### Bibliographie :

- Bernard J., La bioéthique, In Flammarion (Paris) 1994, p.17.
- Vincent J.D., Ethique et neurosciences, In Actes CIB-Unesco (Paris) 1995, vol 1.
- Lacroix M., La bioéthique et l'expérimentation sur l'homme.
- Rev. Esprit (Paris), M1667, janvier 1986
- Einhorn M., Les troubles de la mémoire éthique.
- Le Journal du Médecin (Bruxelles) N° 1143 du 10 novembre 1998.
- Nau J.Y., Les cadavres experts.
- Le Monde (Paris) du 26 octobre 1988.
- Nau J.Y., Les comateux sont-ils des cobayes.
- Le Monde (Paris) du 28 janvier 1987.
- Logeart A., France, mère des lois.
- Le Monde (Paris) du 30 mars 1988.
- Cheikh Khâlid Sayfoullah, Djadid Fikh Masail, p. 337.
- Cité par le site web: [www.musulmane.com](http://www.musulmane.com).
- Bourg F., Trois patients ont reçu une puce électronique, greffée derrière la rétine.
- In Le Monde (Paris) du 26-27 Août 2001.
- Loi n° 18-11 du 18 Chaoual 1439 correspondant au 2 juillet 2018 relative à la santé.

## Original Article

# La recherche médicale et sa valorisation dans le contexte national

## Medical research and its valorisation in the national context

BOUZIANI M.

Service de biostatistique et d'épidémiologie clinique : CHUO / Faculté de médecine d'Oran

### Résumé

Les analyses bibliométriques permettent actuellement d'évaluer la performance de la recherche médicale, grâce à des indicateurs statistiques sur le volume de la production scientifique (nombre d'articles scientifiques dans les revues indexées). Cette performance est analysée aussi par rapport à son impact (taux de citation des articles), et par rapport aux collaborations nationales et internationales. Les analyses bibliométriques des publications médicales des chercheurs nationaux montrent que leurs travaux sont très peu indexés dans les bases de données internationales, et on relève un déficit important de visibilité et d'accessibilité aux articles publiés, sur les bases de données internationales spécialisées (Scopus, Pubmed, Med Line...). **Notre objectif** : à travers cette contribution est d'analyser la production médicale dans le contexte national, d'une part en restituant les résultats d'une synthèse bibliographique normalisée de la production scientifique des projets du Programme National de la Recherche (PNR), d'autre part, en présentant certains indicateurs statistiques du volume de la production à partir de quelques bases de données : Scopus, SC Imago Journal Rank.. **Résultats** : Après une analyse documentaire sur l'état des lieux de la recherche médicale, il a été remarqué que le corps des chercheurs en médecine est relativement réduit par rapport au nombre de chercheurs nationaux, il ne représente que 2,5 % de l'ensemble des chercheurs à travers le pays (DGRSDT, 2018). Par ailleurs, beaucoup de facteurs influencent négativement les travaux de recherche et la publication, selon des chercheurs hospitalo universitaires enquêtés, on note surtout : le manque de formation en rédaction médicale, et les mauvaises conditions de travail en milieu hospitalier. L'analyse documentaire montre aussi que sur 911 projets initiés dans le cadre du Programme National de la Recherche (PNR), il a été enregistré 1617 articles publiés sur une période de 15 ans (ATRSS, 1997-2011), soit 1,7 articles publiés par projet de recherche, et 1,2 article par chercheur durant cette période. Dans une étude bibliométrique rétrospective de la production scientifique médicale en Algérie, (base de données SCOPUS, consulté en juillet 2017), on remarque que le nombre de publications augmente de façon significative à partir de l'année 2008. Cependant, selon les statistiques de la DRSST (2014 à 2016), l'analyse du rapport : publication / chercheur, montre que pour 1336 enseignants chercheurs en médecine, il a été enregistré 1175 publications, soit un rapport de 0,95 publication par chercheur, et en termes de contribution dans la recherche scientifique, les publications médicales ne représentent que 6 % à l'échelle nationale, et 0,02 % à l'échelle mondiale. **Conclusion** : Il a été remarqué surtout qu'il y a une faible représentativité des résultats des projets de recherche en santé de manière globale, et que les résultats des travaux de recherche restent liés à des contraintes de valorisation et de visibilité sur les bases de données internationales.

**Mots clés** : Algérie, publications médicales, projet de recherche, bases de données

### Abstract

Bibliometric analyzes currently make it possible to evaluate the performance of medical research, thanks to statistical indicators on the volume of scientific production (number of scientific articles in indexed journals). This performance is also analyzed in relation to its impact (quotation rate of articles), and compared to national and international collaborations.

Bibliometric analyzes of national researchers' medical publications show that their work is very poorly indexed in international databases, and there is a significant lack of visibility and accessibility to published articles, on specialized international databases (Scopus, Pubmed, Med Line ...).

**Our objective** through this contribution is to analyze the medical production in the national context, on the one hand by restoring the results of a standardized bibliographic synthesis of the scientific production of the projects of the National Program of the Research (PNR), on the other hand, presenting some statistical indicators of the volume of production from a few databases: Scopus, SC Imago Journal Rank ... **Results**: After a literature review on the state of medical research, it was noted that the body of medical researchers is relatively small compared to the number of national researchers, it represents only 2.5% of all researchers across the country (DGRSDT, 2018). In addition, many factors negatively influence research and publication, according to university hospital researchers surveyed, we note above all: the lack of training in medical writing, and poor working conditions in hospitals. The documentary analysis also shows that out of 911 projects initiated under the National Research Program (PNR), there were 1617 articles published over a 15-years period (ATRSS, 1997-2011), that is, 1.7 articles published per research project, and 1.2 articles per researcher during this period. In a retrospective bibliometric study of medical scientific production in Algeria, (SCOPUS database, consulted in July 2017), we note that the number of publications increases significantly from the year 2008. However, according to the statistics of the DRSST (2014 to 2016), the analysis of the report: publication / researcher, shows that for 1336 teachers researchers in medicine, there were 1175 publications, a ratio of 0.95 publications per researcher, and in terms of contribution to scientific research, medical publications represent only 6% nationally, and 0.02% global scale.

**In conclusion**, it was especially noted that there is a low representativeness of the results of health research projects in a global way, and that the results of the research work remain linked to the constraints of valuation and visibility on international databases.

**Key words**: Algeria, medical publications, research project, databases.

Corresponding author: [mus.bouziani@yahoo.fr](mailto:mus.bouziani@yahoo.fr)

Received on: 14.03.2019

Accepted on: 13.04.2019

## Introduction

La recherche médicale constitue l'expression scientifique la plus appropriée pour améliorer les prestations de prévention, de dépistage, et de prise en charge des malades. C'est une recherche multidisciplinaire, qui vise aussi à produire des connaissances, pour mieux comprendre les différents types de maladies, dans leur spécificité, et dans leur diversité.

Dans le contexte national, la recherche médicale se fonde largement encore sur les études épidémiologiques, essentiellement descriptives, de santé publique, qui font le portrait des pathologies dans une population donnée, et dans une moindre mesure, des études épidémiologies analytiques, qui permettent d'établir une relation de cause à effet entre des facteurs de risques et des maladies.

L'évaluation institutionnelle des activités scientifiques se base sur le volume des publications scientifiques et le nombre de citations qu'elles reçoivent. Ces indicateurs sont importants dans un contexte de compétition mondiale, où les universités ont besoin d'un classement de leurs chercheurs pour avoir un meilleur positionnement international, se basant sur leur notoriété dans les bases de données scientifiques.

Pour cela, « la bibliométrie aide les autorités universitaires à mesurer l'activité de la production scientifique de leurs chercheurs, à définir les thématiques de recherche émergentes, et à se positionner au niveau national ou international » (Lefebvre, 2008).

Les bases de données bibliographiques dans le domaine médical sont consignées essentiellement dans des bases de données bibliographiques générales internationales (SCI, Scopus, Science Direct, EBSCOHOST...), ou spécialisées (Pubmed, MedLine...).

## Problématique

Notre réflexion s'articule autour du fait le nombre de publications scientifiques médicales, et de revues médicales spécialisées nationales, restent largement en dessous des standards internationaux, elles traitent généralement de problèmes sanitaires spécifiquement locaux, ce qui nuit à leur acceptation et à leur référencement à l'échelle internationale.

Par ailleurs, les publications sur la recherche en médecine, demeurent très peu indexées dans les

bases de données internationales. En effet, toutes les études bibliométriques des publications médicales dans notre pays relèvent « un déficit important de visibilité et d'accessibilité aux articles publiés par les chercheurs nationaux sur les bases de données internationales » (8).

Sachant aussi que les publications scientifiques dans des revues nationales, en majorité en langue française sont confrontées, comme tous les chercheurs des pays non-anglophones et des pays les moins scientifiquement avancés, à des difficultés d'accès à l'information scientifique et technique (IST).

Depuis quelques années, la Direction Générale de la Recherche Scientifique et du Développement Technologique (DGRSDT) procède à l'évaluation de la recherche scientifique nationale (comme tous les autres secteurs d'activité), d'abord sur les entrants, notamment, sur le budget alloué, le nombre de chercheurs, ...etc.

Récemment, elle s'est engagée sur des processus d'évaluation plus pertinents, notamment sur la productivité et le classement au niveau international de la production scientifique. Mais de manière générale, les méthodes d'évaluation utilisées pour l'évaluation de la production scientifique manquent de stratégie à long terme, car il ne suffit pas d'augmenter la production scientifique tout azimut, mais il est nécessaire plutôt de comprendre les motivations et les facteurs influençant une productivité scientifique de haut niveau.

## Objectif

A travers cette contribution, il s'agit pour nous d'analyser, après une présentation de l'état des lieux de la recherche médicale, le niveau de productivité, et l'impact de la production médicale dans le contexte national. Il s'agit d'une part, d'une synthèse bibliographique normalisée de la production scientifique des projets du Programme National de la Recherche (PNR), d'autre part, une présentation de certains indicateurs statistiques du volume de la production médicale nationale à partir de quelques bases de données : Scopus, *SC Imago Journal Rank*... Il s'agit aussi, de montrer comment les résultats de la recherche médicale peuvent être plus accessibles, si les conditions en termes de structures de recherche, et

d'équipes polyvalentes étaient mieux soutenues dans les universités, et notamment dans les facultés de médecine.

### **Méthodologie**

La méthode la plus objective pour « mesurer » la production scientifique, nous semble être, le nombre de publications et leur visibilité. Pour cela nous avons eu recours à deux méthodes : l'analyse documentaire et l'approche bibliométrique. A travers l'analyse documentaire, nous avons restitué les résultats d'une synthèse bibliographique normalisée concernant : d'une part, le Programme National de la Recherche (PNR), de la DGRSDT, qui est soutenu par les Universités et par les Institutions de la recherche, d'autre part, le bilan de deux décennies d'activité de recherche diligentée par l'Agence Thématique de Recherche en Sciences de la Santé (ATRSS), ex ANDRS, de 1997 à 2017.

Les analyses bibliométriques nous ont permis d'évaluer la performance de la recherche médicale, grâce à des indicateurs statistiques sur le volume de la production scientifique (nombre d'articles scientifiques dans les revues indexées). Cette performance a été analysée aussi par rapport à son impact (taux de citation des articles), et par rapport aux collaborations nationales et internationales. Dans ce cadre, nous avons effectué un recensement des publications à partir de la base de données PubMed, de la Banque mondiale, et surtout, la base de données SCOPUS de l'éditeur commercial Elsevier (<http://www.scopus.com/>), qui est connue comme étant l'une des plus grandes bases de données de citations.

### **Résultats**

La valorisation de la recherche médicale dans le contexte national est présentée d'abord à travers une analyse de l'état des lieux de la recherche médicale : les chercheurs, et les projets de recherche. Nous rapportons également les résultats d'une évaluation des projets de recherche universitaires, et de leurs thématiques, puis une analyse des publications médicales nationales, avec un bref aperçu, à titre comparatif, avec les productions médicales dans les pays voisins.

Nous rapportons également certaines données bibliométriques sur la recherche médicale, qui ont été utilisées par la DGRSDT pour le classement de la recherche dans le contexte national.

## **1. État des lieux de la recherche médicale**

### ***Les acteurs de la recherche médicale***

Les principaux pilotes de la recherche médicale sont constitués par les spécialistes des Services hospitaliers, par quelques équipes Universitaires relevant du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique (MESRS), par certains spécialistes exerçant dans le secteur libéral, et dans les Laboratoires pharmaceutiques.

Les acteurs de la recherche médicale se répartissent principalement dans des équipes hospitalières de cliniciens, dans des structures hospitalo universitaires, par des équipes de spécialistes organisés dans le cadre des *Sociétés savantes*, et enfin, par des biologistes/généralistes, (souvent regroupés dans le cadre de projets de recherche sectoriels du MESRS), implantés généralement dans les Universités.

La recherche médicale est menée également par des spécialistes en poste dans certaines structures rattachées au Ministère de la santé, comme l'Institut National de la Santé publique (INSP), et enfin par diverses équipes universitaires de terrain spécialisés dans divers domaines (Anthropologie de la santé ...).

Un aperçu sur les données statistiques de la DGRSDT en 2018, concernant le nombre d'enseignants chercheurs, montrent que le corps des chercheurs en médecine est relativement réduit par rapport au nombre de chercheurs nationaux, il ne représente que 2,5 % de l'ensemble des chercheurs à travers le pays (soit 1336 sur 54500), avec aussi, un faible niveau de progression, le nombre de doctorant en médecine étant de l'ordre de 9 % seulement sur l'ensemble des hospitalo universitaires, contre 33 % en informatique, et 37 % en Physique.

**Tableau 1** : Nombre d'enseignants chercheurs (DGRSDT, 2018)

	Nombre d'enseignants chercheurs	Nombre de doctorant
Total national	54500	1100
Médecine	1336	123
Rapport en %	2,5 %	9 %

Données calculées à partir des statistiques sur l'état des Lieux de la Recherche Scientifique DGRSDT, année 2018.

### **Le point de vue des enseignant hospitalo universitaires sur la recherche médicale**

La recherche médicale et sa valorisation par les enseignants hospitalo universitaire semblent poser beaucoup de contraintes. Dans une étude réalisée auprès des enseignants hospitalo universitaires d'Oran, concernant leurs points de vue sur la recherche médicale et les publications en particulier, ces enseignants soulignent que les facteurs qui influencent négativement les publications et la recherche sont nombreux, il s'agit surtout du manque de formation en rédaction médicale, et les mauvaises conditions de travail en milieu hospitalier. (Tableau 2).

**Tableau 2** : Facteurs qui influencent négativement les publications, chez les enseignants hospitalo universitaires à Oran (Fergoug et Bouziani 2017)

Facteurs	Nombre de réponses
Conflit professionnel	21
Manque de formation en rédaction médicale	38
Vie de couple et familiale	14
Célibat	1
Mainmise des tâches administratives	12
Conflits d'intérêts	08
Conditions de travail de mauvaise qualité	39
Autres priorités du premier auteur	4
Plusieurs auteurs à être chargé de rédiger l'article	3
Etude non poursuivie	9
Écart entre notre système de santé et les données actuelles de la science	33

### **Le Programme National de la Recherche (PNR)**

La majorité des projets de recherche sont initiés sous l'égide du MESRS, les différentes

Universités du pays constituent le terrain de choix pour la gestion de ces projets. Le Programme National de la Recherche comprend trois types de projets :

- Les projets de Recherche Formation (PRFU ex: CNEPRU), lancés depuis 1989, dont les projets santé sont domiciliés dans les Facultés de médecine (<http://www.cnepru-mesrs.dz>);
- Les Projets Recherche Développement, dont les PNR, on enregistre à ce jour 911 projets domiciliés au niveau de l'Agence thématique de recherche en sciences de la santé.
- Et des projets de collaboration internationale (Horizon 2020...).

### **Les domaines de recherche pour les projets santé sont les suivants (ATRSS 2011) :**

- La recherche clinique (30%) dont : les maladies cardio-vasculaires et respiratoires, le cancer et le diabète ;
- La santé publique (21%) dont : la santé maternelle et infantile, la santé des adolescents et la santé au travail ;
- La recherche biologique : immunologie et biologie moléculaire (16%) ;
- La recherche sur les produits pharmaceutiques (12%).

### **Les Laboratoires de recherches en santé**

Les laboratoires de recherche sont des « entités de recherche où des activités scientifiques, clairement identifiées et traduites sous formes de programmation de tâches », sont accomplies par les compétences scientifiques requises. Le décret n° 97-939 du 19 mai 1997, fixe l'organisation et les modalités de fonctionnement des Laboratoires de recherche et des unités de recherche.

La gestion des Laboratoires de recherches en santé initialement centralisée auprès de la DGRSDT a été confiée à l'ATRSS depuis 2018. Les Laboratoires de recherche en santé sont actuellement au nombre de 66, avec des thématiques diverses. Les projets de recherche en médecine clinique sont plus nombreux : 41 % de l'ensemble des projets santé.

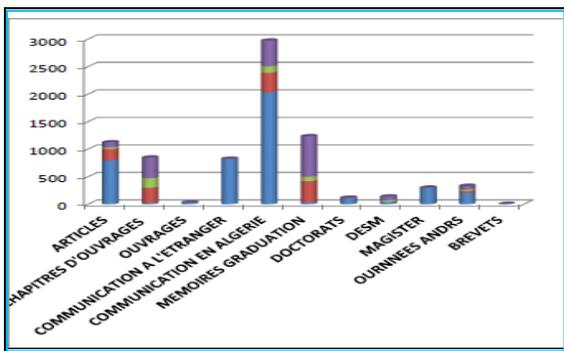
**Tableau 3 :** Thématiques des Laboratoires de recherche en santé (ATRSS 2018)

Thématiques	Nombre	%
Biologie	8	12 %
Génétique	9	13 %
Clinique	27	41 %
Santé environnementale	7	10,5 %
Dentaire	4	6,5 %
Pharmacie	4	6,5 %
Divers	7	10,5 %
Total	66	100 %

### **La production scientifique dans le cadre des Projets de recherche**

L'évaluation de la production scientifique des projets santé (PNRS), sur deux décennies (1997-2011) réalisée par les services de l'ATRSS, montre une répartition de la production scientifique en santé largement dominées par des communications dans des rencontres scientifiques nationales (figure 1).

Cette évaluation de la production scientifique médicale dans le cadre des projets de recherche sur 15 ans (1997-2011), montre que pour 700 projets des sciences de la santé (médecine, biologie, pharmacie...), la production scientifique identifiée est la suivante: 4 Brevets, 1617 articles publiés, 24 chapitres d'ouvrages, 41 ouvrages, 1755 communications à l'étranger, et 3238 communications en Algérie (dont 205 dans le cadre de Journées organisés par l'ex ANDRS).



**Figure 1 :** Production scientifique des PNR, (Source : Bilan de deux décennies d'activité de recherche, ATRSS Ex ANDRS, 1997-2011)

Les différents Projets de recherche ont aussi contribué à la préparation et la soutenance d'environ 300 mémoires de graduation, et de 96 thèses de doctorats (Figure 1).

L'analyse synthétique des publications réalisées dans le cadre de ces projets santé, montre que les 1617 articles publiés de 1997 à 2011 sont répartis ainsi : il y eu 107 articles publiés par an en moyenne pour les 700 projets, cela s'est traduit aussi par la publication de 2,5 articles par projet, et 1,2 article par chercheur durant la même période.

### **2. Évaluation bibliométrique des publications en médecine**

Actuellement, plusieurs méthodes quantitatives sont utilisées pour analyser et évaluer la création scientifique, sa diffusion, et l'utilisation de l'information, notamment pour les publications, les communications, les brevets, etc.

Cependant, l'évaluation qualitative est indispensable aussi pour connaître l'impact scientifique d'un article, ou d'une revue. En effet, toutes les publications n'ont pas la même notoriété, la même visibilité. Un article publié dans une revue bien cotée aura normalement plus de "poids" qu'un article publié dans une revue plus confidentielle ou moins scientifique (11). Il existe pour cela plusieurs bases de données en ligne qui calculent l'impact d'une revue, d'un article ou d'un chercheur, par l'intermédiaire de différents indices fondés sur le nombre de publications et de citations (facteur d'impact, h-index, g-index, hm-index etc.).

#### **Les publications médicales**

Dans son bilan sur l'état des lieux de la recherche scientifique, en utilisant les sources de plusieurs des bases de données nationales et internationales, par des moteurs de recherche ((<http://scholar.google.com/>), la DGRSDT a présenté une évaluation quantitative de la production médicale nationale où elle a dénombré entre 2014 et 2016 : 1198 publications d'articles de médecine (1336 enseignants chercheurs en médecine), 305 en biologie, et 7 en dentaire.

Dans une étude bibliométrique de la production scientifique dans les pays du Maghreb, au cours des années 2000, et en Algérie en particulier, en utilisant la base de données SCOPUS (consulté en juillet 2017), on remarque que pour la production médicale (médecine et biologie), le

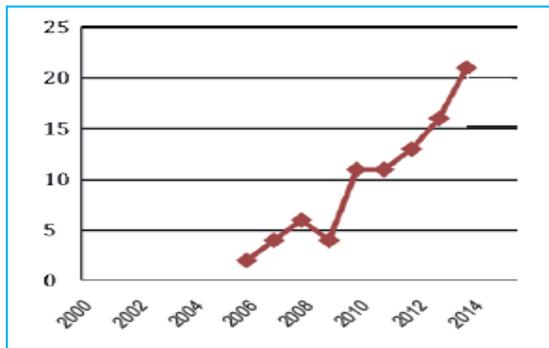
nombre de publications a augmenté de façon significative à partir de l'année 2008 (tableau 4). Le nombre de publications en Algérie augmente de 10 % en moyenne chaque année, passant de 76 publications répertoriées en médecine en 2006, à 424, en 2015, sur cette base de données.

**Tableau 4** : Évolution de nombre de publications médicales en Algérie Source : Base de données « Scopus » juillet 2017

Algérie	Biochimie et Génétique		Production globale
	Moléculaire	Médecine	
2006	96	76	1824
2007	136	68	2019
2008	111	128	2471
2009	138	210	3111
2010	153	190	3164
2011	157	174	3586
2012	200	251	4276
2013	246	272	4943
2014	263	381	5157
2015	272	424	5443

**Cas particulier : Les publications en cancérologie**

Dans l'évaluation des publications par spécialité, nous retrouvons les résultats d'un recensement des publications effectués à partir de la base de données PubMed, publiés par l'Alliance des Ligues francophones africaines et méditerranéennes contre le cancer, (L'ALIAM), dans un ouvrage intitulé «Cancers en Afrique, francophone » paru en juin 2017.



**Figure 2** : Évolution du nombre de publications “cancer” sur dix années (2005 - 2015) en Algérie (Source : PubMed, ALIAM, Paris juin 2017).

A travers les résultats de cette étude sur l'évolution des publications sur le cancer, on remarque la même tendance des publications, avec une progression du nombre de publications sur le cancer en Algérie, qui semble être

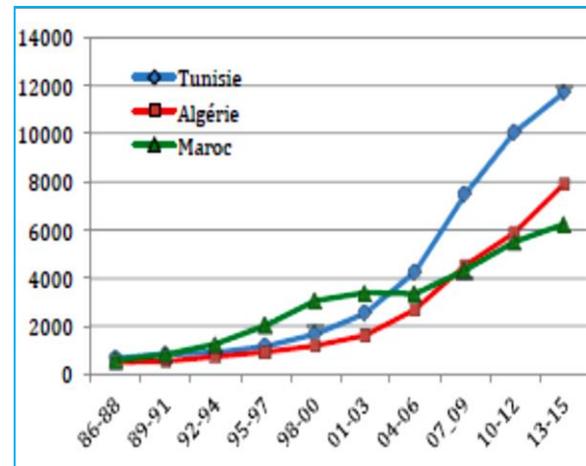
satisfaisante, avec une augmentation constante aussi depuis 2006 (Figure 2).

**Étude comparative de la production médicale des pays du Maghreb**

Une macroanalyse visant à comparer la production scientifique globale Algérienne par rapport à celle des pays du Maghreb, nous renseigne globalement sur la contribution de chaque pays dans la production médicale. C'est une étude comparative entre les trois pays du Maghreb qui ont la caractéristique de partager le même contexte socio culturel et la même langue de publication.

Les sources utilisées de WOS (Thomson Reuters), et de SCI Expanded, montrent qu'à la fin des années 80, le niveau de production scientifique était faible et très proche, dans chacun des trois pays du Maghreb : entre 500 et 600 références par pays, et par année.

Par la suite, cette production va connaître des évolutions contrastées, avec une progression constante dès le début des années 2000, puis une augmentation significative, avec un quasi doublement entre les périodes 2004-2006 et 2013-2015 dans les trois pays.



**Figure 3** : Évolution des productions (publications) des 3 pays du Maghreb Source : WOS (Thomson Reuters) SCI Expanded, 2016

Une analyse comparative montre selon les mêmes sources, que les publications médicales en Algérie ont été multipliées par un facteur 5 entre 2001-2003 et 2013-2015, dépassant celle du Maroc à partir de la période 2007-2009. La Tunisie aussi a connu une très forte progression de ses publications à partir des années 2000. Au

cours des quinze dernières années, la production médicale dans ce pays a été multipliée par un facteur 7.

**Tableau 5 :** Les publications scientifiques dans les pays du Maghreb (Source : Scimago Jr, 2006-2015)

	<i>Algérie</i>	<i>Maroc</i>	<i>Tunisie</i>	<i>Égypte</i>
Nombre de publications scientifiques	42 456	40 737	58 769	118 569
Nombre d'articles de médecine	2300	8978	12871	28 353
Nombre d'hab	40 M	34 M	11 M	90 M
Dépenses de santé par hb en dollars	362	190	305	178

Selon cette même source, l'étude de la gradation des chiffres des publications scientifiques en fonction du nombre d'habitants, et en fonction des dépenses de santé, mettent l'Égypte en première position (118 569 publications), puis la Tunisie (58 769) au second lieu, suivie de l'Algérie (42 456) et du Maroc (40 737).

Cependant, pour les publications médicales durant cette même période, le classement du Maroc est meilleur, avec respectivement 8978 articles publiés pour le Maroc, contre 2300 publications en Algérie (Tableau 5).

On remarque aussi que ces statistiques contredisent visiblement le lien classique entre la productivité scientifique, le nombre d'habitants et les dépenses de santé. Selon les mêmes sources, on remarque que la Tunisie, avec trois fois moins d'habitants, elle produit plus de publications que le Maroc ou l'Algérie. *Analyse des co signatures avec des chercheurs maghrébins*

La publication scientifique signée par plusieurs auteurs de différents pays (la co publication internationale) est un indicateur le plus souvent utilisé aussi pour mesurer l'intensité des collaborations scientifiques internationales. Achachi et al. (2016) constatent, à partir d'une enquête menée auprès de chercheurs d'Algérie, de Tunisie, et du Maroc, que ces derniers collaborent peu entre eux.

Une étude similaire menée par Landini & Al en 2015, souligne également le faible degré d'intégration scientifique régional, par ailleurs, cette étude met en exergue le rôle accru de l'Égypte dans la recherche régionale médicale, et également la place centrale de l'Arabie Saoudite au sein du réseau de recherche régional arabe (22).

### 3. Évaluation du rapport publications / chercheur

Un des indicateurs qui mesure le mieux une économie basée sur le savoir et la connaissance est représenté actuellement par le rapport du nombre de publications par chercheur.

<i>Domaines</i>	<i>Nombre de Chercheurs (1)</i>	<i>Publications (2) / (1)</i>	<i>(2)</i>
Physique et Astronomie	1592	3183	3,2
Pharmacologie, Toxicologie et Pharmaceutique	285	685	3,4
Médecine	1336	1157	0,95
biologie	637	305	0,75
Médecine dentaire	95	7	0,07
Sciences sociales	5886	395	0,09

**Tableau 6 :** Nombre de publications globales en santé par les chercheurs Algériens : médecine, biochimie et en génétique (2000 à 2016, DGRSDT).

#### *Étude du rapport : nombre de publication / chercheur en médecine*

Dans le contexte national, selon les statistiques de la DGRSDT (2000 à 2016), l'analyse du rapport : publication / chercheur, montre que pour 1336 enseignants chercheurs en médecine, il a été enregistré 1175 publications, soit un rapport de 0,95 publication par chercheur sur une période de 15 ans (Tableau 6).

Ce rapport est encore plus faible en dentaire, de l'ordre de 0,07 article par chercheur en dentaire. En pharmacotoxicologie, ce rapport est de l'ordre de 3,4 publications par enseignant chercheur.

#### 4. Évaluation des citations bibliographiques

La « qualité » de la recherche est, en pratique, étudiée au moyen d'indicateurs qui reflètent, soit des qualités extrinsèques d'une production scientifique, soit ses qualités intrinsèques, qui peuvent être appréciées par l'analyse des aspects méthodologiques d'une publication.

Pour mettre en évidence la qualité intrinsèque des publications – basée sur le principe qu'une seule publication d'un chercheur peut avoir un impact beaucoup plus important qu'une dizaine de publications – on utilise plusieurs moyens pour évaluer le potentiel de la production scientifique, et son impact, dont : *les citations bibliographiques* et *le facteur d'impact*.

Ces nouveaux concepts d'évaluation introduits par Garfield en 1955 constituent actuellement des indicateurs bibliométriques universels de la production scientifique.

*La citation bibliographique* est « un extrait de texte qu'on emprunte à un article pour illustrer, étoffer ou compléter certains éléments d'un travail sur lesquels on désire appuyer à l'aide d'un argument d'autorité » (20).

Dans l'analyse des statistiques sur « l'état des lieux de la recherche scientifique » établi par la DGRSDT (2014 à 2016), on remarque que le nombre de citations pour les médecins publiant est de l'ordre de 2,4 citations, il est de 2,4 également en biologie, et de 3 en médecine dentaire.

*Le facteur d'impact* également abrégé par les sigles FI ou IF, et ses indicateurs associés évalue indirectement la visibilité d'une revue scientifique. *Le facteur d'impact* est « le nombre moyen de citations des articles d'une revue, rapporté au nombre d'articles que publie la revue ». Le facteur d'impact permet donc « d'apprécier la notoriété d'une revue par rapport aux autres revues du même domaine d'étude » (24).

**Tableau 7** : Nombre de citations pour les chercheurs Algériens dans différents domaines Entre 2014 et 2016) (23).

<i>Domaines</i>	<i>Nombre de Chercheurs (1)</i>	<i>Citations (2)</i>	<i>(2) / (1)</i>	<i>h-index</i>
Physique et Astronomie	1592	6022	6	73
Pharmacologie, Toxicologie et Pharmaceutique	285	931	4,3	38
Médecine	1336	2883	2,4	16
biologie	637	977	2,40	62
Médecine dentaire	95	6	0,06	3
Sciences sociales	5886	207	0,05	22

Le *h index* ou indice de *Hirsch* est un indicateur de mesure de la performance de la recherche, il quantifie « la production scientifique d'un chercheur, en calculant la relation entre le nombre total de ses publications et leurs citations dans les revues » (25).

#### 5. Évaluation de la contribution de la recherche médicale

Les différents paramètres bibliométriques servent aussi à élaborer un classement des chercheurs, des Universités et des pays dans les domaines du savoir, par thématique, et par période. Ainsi la part mondiale de publications d'un pays, est calculé par le rapport entre le nombre de publications du pays, et le nombre de publications produites la même année dans le monde, telles que répertoriées dans les bases de données.

A titre d'exemple (25), en 2014, les États-Unis ont produit plus du cinquième des publications scientifiques mondiales (22,6 %). Ils sont suivis de la Chine (12,6 %), du Royaume-Uni (5,3 %) de l'Allemagne et du Japon (5,1 % chacun), et de la France à la sixième place (3,6 %). Dans le contexte national, un classement a été élaboré par la DGRSDT pour les publications, par domaine scientifique, durant la période 2014-2016.

Dans ce classement, on remarque que les sciences technologiques ont la meilleure contribution scientifique à l'échelle nationale, la contribution des publications médicales ne représente que 6 % à l'échelle nationale, et 0,02 % à l'échelle mondiale.

**Tableau 8:** Contribution de la recherche médicale en 2014 et 2016 (23)

<i>Domaine scientifique</i>	<i>Contribution nationale</i>	<i>Contribution mondiale</i>
Sciences et technologie	91 %	0,02 %
Médecine	6 %	0,02 %
Sciences sociales	3 %	0,20 %

### Discussion

Dans cette contribution sur la recherche médicale et sa valorisation dans le contexte national, nous avons présenté en premier lieu une analyse de l'état des lieux de la recherche médicale, où il été remarqué que le nombre d'enseignants chercheurs en médecine est faiblement représenté, soit 2,5 % de l'ensemble des chercheurs dans le pays (ils représentent 1336 sur 54500). L'étude du point de vue des chercheurs hospitalo universitaires sur leur productivité scientifique montre que de nombreux facteurs influencent négativement la recherche médicale et les publications. On souligne surtout : le manque de formation en rédaction médicale, les surcharges d'activités, et les mauvaises conditions de travail.

En plus de la faible diffusion de l'information sur les travaux de recherche, on remarque le manque de continuité dans la réflexion chez les chercheurs. Par exemple, les résultats des travaux des chercheurs comme ceux des thèses de doctorat en Sciences Médicales sont rarement diffusés et exploités, et les chercheurs doctorants eux-mêmes ne sont pas encouragés pour poursuivre leurs recherches » (18).

Dans les Programmes Nationaux de la Recherche (PNR), les projets santé sont faiblement représentés, aussi par rapport à toutes les thématiques des projets de recherche pilotés par la DGRSDT, on remarque que sur 1528 projets de recherche en ligne, il n'y a que 232 projets santé, soit à peine 15 %.

Dans l'analyse de la production scientifique des projets santé, on remarque qu'il y a eu 1617

articles publiés sur 15 ans (de 1997 à 2011), soit 107 articles publiés identifiés par an, en moyenne pour les 700 projets des sciences de la santé. Cela se traduit encore par la publication de 2,5 articles par projet, et 1,2 article par chercheur durant la même période.

Selon la même source, l'analyse du rapport : publication / chercheur, montre que pour les enseignants chercheurs en médecine, il a été enregistré un rapport de 0,95 publication par chercheur sur une période de 15 ans. Ce rapport est encore plus faible en dentaire, de l'ordre de 0,07 article par chercheur, en pharmacotoxicologie, ce rapport est de l'ordre de 3,4 publications par enseignant chercheur.

Dans une évaluation de la production scientifique médicale globale à l'échelle nationale à partir des bases de données internationales, on remarque cependant qu'il y a une progression constante du nombre de publications médicales depuis le début des années 2000, elles ont pratiquement doublé entre 2010 et 2015 (Scopus 2017).

L'analyse des citations, selon les sources de *SCImago Journal Rank* sur la recherche médicale montre que pour les pays du Maghreb, le niveau de production scientifique reste faible, comparativement à celui des pays plus pauvres économiquement (l'Égypte), mais à tendance anglophone, posant ainsi la problématique de l'anglais comme véhicule universel de la science, pénalisant de fait, les productions scientifiques dans des revues francophones.

En effet, les outils bibliométriques internationaux suscitent de nombreux débats quant à leur utilisation pour mesurer la recherche scientifique dans les pays non anglophones, sachant que la grande majorité des revues indexées sont anglophones (risquant ainsi d'exclure les revues des pays francophones).

Par ailleurs, dans les sciences humaines, plusieurs études ont démontré que les bases de données internationales favorisent plus la visibilité de la recherche fondamentale, que celle des sciences appliquées (la recherche fondamentale génère plus d'articles et plus de citations).

Enfin selon le classement élaboré par la DGRSDT pour les publications, par domaine scientifique, durant la période 2014-2016, on remarque que la contribution des publications

médicales ne représente que 6 % à l'échelle nationale, loin derrière les sciences technologiques qui ont la meilleure contribution scientifique (91 %) à l'échelle nationale.

Remarquons enfin que ce modeste essai d'analyse quantitative et qualitative de la recherche médicale, ne constitue qu'une évaluation certainement incomplète de tous les travaux scientifiques réalisés dans le contexte national. Cette contrainte méthodologique est liée aussi au manque de visibilité des nombreuses revues médicales nationales qui ne sont pas indexées, et au fait que de nombreux auteurs d'articles publient leurs travaux sans indiquer des mots clés nécessaires à leur identification et à leur appartenance sur les bases de données.

### Conclusion

Dans cette analyse de la recherche médicale et de sa valorisation dans le contexte national, on remarque qu'il y a encore une faible représentativité des résultats des projets de recherche en santé de manière globale. Les résultats des travaux dans le domaine médical, restent sous représentés, la recherche médicale fait face à des difficultés liées au fonctionnement des établissements hospitalo universitaires, et à des contraintes liées aux méthodes de valorisation et de communication des résultats par les chercheurs.

Par ailleurs, la recherche médicale souffre de son isolement par rapport à l'université, et par une absence de collaboration entre cliniciens et fondamentalistes (biologistes). D'ailleurs, en termes de citations bibliographiques, la recherche biologique, comme la recherche clinique, n'est pas valorisée aussi.

Pour cela, la création de liens organiques, et d'équipes mixtes de cliniciens et de fondamentalistes, entre les Universités et les Centres hospitaliers, devrait aboutir à de meilleures performances et à une meilleure complémentarité des moyens. Dans ce même contexte, une redéfinition de projets nationaux de santé permettrait aussi de fédérer des chercheurs de différentes disciplines, et de mutualiser les ressources humaines et matérielles.

Pour l'amélioration des indicateurs de la bibliométrie dans la recherche médicale, il nous paraît utile d'engager plus d'investissements aussi bien dans la formation des chercheurs à la

rédaction, que dans la promotion de Revues et des moyens technologiques d'échange et de partage de la connaissance scientifique.

### Références

1. Agence Thématique de Recherche en Sciences de la Santé (ATRSS) : Annuaire des Projets de recherche (PNRS) 1997, 2007.
2. Agence Thématique de Recherche en Sciences de la Santé (ATRSS) : Deux décennies d'activité de recherche, mai 2017\_ [www.atrss.dz](http://www.atrss.dz)
3. Hamdi Cherif M, Bouharati K, Kara L, Rouabah H, Hammouda D, Fouatih Z. : Données Épidémiologiques du Réseau National des Registres du Cancer, Journées mondiale de lutte contre le cancer, Sétif, fev 2017.
4. Ministère de la santé et de la réforme hospitalière, Alger, Plan National de lute contre le cancer 2015 - 2019.
5. Alliance des Ligues francophones Africaines et Méditerranéennes contre le cancer (ALIAM) : Les cancers en Afrique francophone, juin 2017 (130).
6. Dali-Ali A. Bendemrad N., Bouziani M. : Lecture critique des thèses de doctorat en sciences médicales à Oran : aspects méthodologiques : Workshop « enjeux et priorités de la recherche en santé » juin 2017, Oran.
7. <http://www.dgrsdt.dz/DG/Etat-Lieux-RS-programme-DGRSDT-2018.pdf>
8. Waast R.: La recherche médicale en Algérie, Colloque Émergence des communautés scientifiques et techniques dans les pays du Sud, Annaba, juin 1991.
9. Waast R. et Arvanitis R., La Science en Afrique à la fin du 20<sup>e</sup> siècle, vol. 1, Dossier bibliométrique, document IRD, 1999, p. 7.
10. Lrhoul, H.; Chartron, G.; Bachr, A. Le libre accès à l'Information Scientifique et Technique dans les pays du Maghreb. In: Actes du colloque de la Fédération des Bibliothèques Universitaires et des Services d'Information Spécialisés (FEBUS). Tunis, 2014).
11. Lefebvre, M. L'évaluation des savoirs scientifiques: modalités et enjeux. In, (2008).
12. Schopfel, J. La publication scientifique. Analyses et perspectives, Paris : Hermès-Lavoisier (2002).
13. Vérez, J. C. Quelle place pour l'économie de la connaissance dans les pays en développement

- africains ? Mondes en développement, 3 (n° 147), (2009). p. 13-28.
15. Yacine, B. La science algérienne dans les années 1990: une bibliométrie de la recherche universitaire à travers ses programmes, ses institutions et sa communauté universitaire, Université Toulouse (2012.).
  16. Hammouti, B. Comparative bibliometric study of the scientific production in Maghreb countries (Algeria, Morocco and Tunisia) in 1996-2009 using Scopus. *Journal of Materials and Environmental Science*, (2010). 70-77.
  17. Ben Allal, K.; Dahmane, M.; Slimani, R. Les Chercheurs algériens et la publication électronique dans les archives ouvertes : cas d'ArchivALG. 1er Workshop
  18. International sur : «La Numérisation (BNB), la Normalisation et le E-learning. CNPLET/ Tipaza, mai 2008, Algérie.
  19. Hachani, S. L'Avenir du contrôle par les pairs dans la publication scientifique face aux défis du libre accès. Thèse de doctorat. Université d'Alger II, (2013).
  20. Fergoug I, Bouziani M. La recherche en milieu hospitalo-universitaire : le point de vue des chercheurs hospitaliers à Oran : workshop « Enjeux et priorités de la recherche en santé » Oran, le 29 juin 2017.
  21. Salmi LR, Gana S, Mouillet E: Publication pattern of medical theses, France, 1993-98. *Med Educ* 2001, 35:18-21.
  22. Yao, Q.; Chen, K.; Yao, L. Scientometric trends and knowledge maps of global health systems research. *Health research policy and systems*, (2014), 12 (1), 26.
  23. IMIST : <http://barometre.imist.ma> (Consulté le 15 juillet 2017).
  24. Medina, F. The output of researchers in Morocco compared to some North African countries from 1996 to 2012, and its relationship to governmental major decisions on higher education and scientific research. *Scientometrics*, (2015), 105(1), 367-384.
  25. Conseil National d'Évaluation de la Recherche, Direction Générale de la Recherche scientifique et du Développement Technologique (DGRSDT) : État des Lieux de la Recherche Scientifique, Alger, 23 Décembre 2017.
  26. Scimagojr Journal : <http://www.scimagojr.com/countrysearch.php?country=ma> (2017)
  27. Organisation internationale de normalisation (2002), « Extraits », Norme internationale ISO 690-2 : Information et documentation, Bibliothèque nationale du Canada, <<http://www.nlcnc.ca/iso/tc46sc9/standard/690-2f.htm>>, 2002. <http://info.sciverse.com/scopus/france> (consulté le 21 02 2018).
  28. Thomson Reuters, traitements OST du HCERES (2017).

## Original Article

# Aide à la décision par les réseaux de neurones artificiels : cas de l'infarctus du myocarde au service des urgences cardiologiques à Oran

*Decision support by artificial neural networks: case of myocardial infarction in cardiological emergencies department in Oran*

RAIAH M.<sup>1\*</sup>, MESLI M.F.<sup>1</sup>, ABDELOUAHAB A.<sup>1</sup>, ALI LAHMAR H.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Service de Biostatistique, faculté de médecine d'Oran.

<sup>2</sup> Service de cardiologie, Etablissement Hospitalier Universitaire d'Oran.

### Résumé

**Introduction :** l'infarctus du myocarde (IDM) constitue une urgence cardiologique dont le diagnostic au service d'urgence demeure un problème clinique. Dans cette étude, un réseau neuronal artificiel (RNA) a été utilisé dans la prédiction de l'IDM chez les patients qui consultent aux urgences pour douleur thoracique. **Patients et méthodes :** les données des patients ont été aléatoirement réparties en séries de formation et du test. Le modèle de réseau neuronal a été construit sur la base des données de formation et testés sur les observations du groupe test. Les performances diagnostiques du modèle prédictif ont été analysées grâce à la courbe ROC (Receiver Operating Curve). **Résultats :** l'enquête a porté sur 540 patients consultant pour douleur thoracique d'origine non traumatique. Le diagnostic de l'IDM a été retenu chez 118 patients (21,8 %). En utilisant les observations du groupe test, le modèle prédictif neuronal avait une surface sous les courbes ROC de 97,2 %, une sensibilité de 81,1 % et une spécificité de 96%. **Conclusion :** cette étude a montré que les RNA ont de bonnes capacités prédictives. Ils peuvent aider les médecins au service des urgences à prendre des décisions en produisant rapidement des données pertinentes.

**Mots clés:** Réseau de neurones artificiels. Infarctus du myocarde. Douleur thoracique. Diagnostic. Prédiction.

### Abstract

**Introduction:** Myocardial infarction (MI) is a cardiological emergency that diagnosis in the emergency department remains a clinical issue. In this study, an artificial neural network (ANN) was used in the prediction of MI in patients who seek emergency care for chest pain. **Patients and Methods:** Patients' data were randomly divided into training series and test. The neural network model was constructed based on the training data and tested on the test group observations. The diagnostic performance of the predictive model was analyzed using the Receiver Operating Curve (ROC) curve. **Results:** The survey included 540 patients consulting for chest pain of nontraumatic origin. The diagnosis of IDM was retained in 118 patients (21.8%). Using the test group observations, the neuronal predictive model had a surface area under the ROC curves of 97.2%, a sensitivity of 81.1% and a specificity of 96%. **Conclusion:** this study showed that ANNs have good predictive abilities that can help emergency department physicians make decisions by quickly producing relevant data.

**Keywords:** Network of artificial neurons. Myocardial infarction. Chest pain. Diagnostic. Prediction.

\* Corresponding author : [mesli.farouk@univ-oran1.dz](mailto:mesli.farouk@univ-oran1.dz)

Received on : 04.03.2019

Accepted on : 14.04.2019

## 1. Introduction

Malgré les progrès réalisés dans le développement de nouveaux biomarqueurs cardiaques [1, 2], de techniques d'imagerie [3], et de méthode de stratification du risque [4], les médecins ne sont toujours pas en mesure d'identifier avec précision tous les patients souffrant d'un infarctus du myocarde (IDM) aux urgences cardiologiques. Bien que l'impression clinique du médecin soit un indicateur très sensible de l'infarctus, entre 4 % et 11,8 % des patients se présentant à l'urgence avec un infarctus ne seront pas diagnostiqués et seront renvoyés de l'hôpital sans traitement [5, 6]. De même, plus de 80% des patients admis dans des unités de soins coronariens consécutivement à des indications suggérant un IDM seront renvoyés sans pouvoir confirmer un diagnostic d'infarctus [7, 8]. Comme la majorité des décès d'origine cardiaque surviennent en phase pré-hospitalière [9-11], une détection précoce des premiers symptômes

d'une cardiopathie ischémique permettrait très probablement d'assurer une meilleure prise en charge et en conséquence adéquate, d'améliorer la qualité de vie des patients et de réduire le coût pour la société. Plusieurs études épidémiologiques ont en effet montré l'impact potentiel en termes de mortalité et de morbidité cardiaque d'une diminution de la durée entre l'apparition des symptômes et la prise en charge effective des patients [11, 12].

Il faudrait en pratique réduire cette durée à moins de deux heures contre quatre en moyenne actuellement [11, 13-15].

Or, le problème n'est pas simple ; même les meilleurs experts se trompent parfois. En outre, l'ischémie cardiaque peut être instable : présente à domicile du patient, elle peut disparaître à l'arrivée au service des urgences, pour réapparaître quelques heures après quand le patient est revenu à domicile ; d'où l'intérêt des solutions de prévision des infarctus.

Un certain nombre d'approches ont été proposées pour améliorer la pertinence du diagnostic de l'IDM par les cliniciens [16-21]. À ce jour, aucune de ces approches n'a été largement adoptée. Il a été suggéré que les médecins utilisent une méthode qui vise à améliorer la

précision du diagnostic, que si elle est facile à utiliser et qu'elle améliore considérablement et constamment leurs performances [22, 23].

Ces dernières années, l'utilisation des réseaux de neurones artificiels (RNA) s'est développée dans de nombreuses disciplines notamment en médecine. Ils sont surtout appliqués pour résoudre des problèmes de classification et de prédiction [24]. Dans le cadre du traitement des données, les RNA constituent une méthode d'approximation de systèmes complexes, grâce à leur capacité d'être un approximateur universel, ont prouvé leur capacité à extraire de données d'expérimentation des modèles performants, sans avoir à effectuer d'hypothèse sur la forme générale de ces derniers [25]. Les RNA sont également applicables dans toutes les situations où il existe une relation non linéaire entre une variable prédictive et une variable prédite [26].

Le diagnostic clinique et la prévision des maladies se font à partir de l'analyse de symptômes et de facteurs de risque. Or, l'interaction entre ces éléments est souvent complexe. Un mauvais diagnostic peut conduire au décès de l'individu. Il est donc nécessaire de pouvoir évaluer le risque avec le plus de précision possible. Les RNA sont de plus en plus utilisés dans cette discipline comme outil d'aide à la décision [26].

Comme une association linéaire entre les variables associées à l'IDM ne peut pas être considérée comme admise, cette étude a pour objectif d'élaborer, à l'aide du réseau de neurones artificiels, un modèle de prédiction d'IDM à partir des données disponibles lors de la présentation des patients aux urgences cardiologiques de l'établissement hospitalier universitaire (EHU) d'Oran.

## 2. Patients et méthodes

### 2.1 Population d'étude

Il s'agit d'une étude réalisée au service des urgences cardiologiques de l'EHU d'Oran, Algérie, entre janvier 2015 et décembre 2015. Les patients, âgés de plus de 18 ans et consultant aux urgences pour des douleurs thoraciques ont été inclus dans l'étude. Nous avons exclu les patients présentant une douleur thoracique

d'origine traumatique. Au total, 540 patients ont été inclus dans l'étude.

## 2.2 Recueil des données

L'enquête a été réalisée au moyen d'un questionnaire qui a porté sur l'identité des patients, leurs antécédents personnels d'HTA, de diabète, de dyslipidémie et leurs antécédents coronariens personnels et familiaux. Les habitudes tabagiques et la durée des symptômes ont été également rapportées. Le délai entre l'apparition des symptômes et la consultation a été définie par trois classes : moins de 6 heures, de 6 à 12 heures et supérieure à 12 heures. Les niveaux d'exposition au tabac ont été classés en trois catégories : non-fumeurs, anciens fumeurs ceux qui ont cessé de fumer pendant plus d'un an et fumeurs actuels ceux qui ont fumé au cours des 12 mois précédents.

Les patients ont été examinés avec prise de la pression artérielle (systolique et diastolique) et de la fréquence cardiaque. Aussi, un électrocardiogramme (ECG) a été réalisé pour chaque patient à la recherche de sus décalage du segment ST, de sous décalage du segment ST et d'onde Q de nécrose.

Tous les patients avec un diagnostic présumé d'IDM ont été admis dans une unité de soins intensifs de cardiologie et suivis jusqu'à la sortie d'hôpital. Le diagnostic d'IDM était basé sur la présence d'au moins deux des critères suivants [27] : douleur angineuse intense prolongée supérieure à 30 minutes, modification du segment ST et/ou des ondes T évocatrices d'ischémie transmurale et élévation de la troponine.

## 2.3 Analyse prédictive

Le RNA utilisé dans cette étude pour la prédiction de l'IDM était le perceptron multicouche à rétropropagation [28]. L'algorithme de rétropropagation calcule l'erreur quadratique moyenne qui mesure l'erreur entre la sortie fournie par le réseau et la sortie désirée. Disposant d'un ensemble d'exemples qui sont des couples (entrées, sorties désirées), le réseau est d'abord initialisé, c'est à dire que les poids synaptiques sont donnés de façon aléatoire pour permettre au réseau de commencer son apprentissage. A chaque étape,

un exemple est présenté en entrée et le réseau calcule une sortie. Ensuite l'erreur est calculée en comparant la sortie calculée à la sortie attendue. Cette erreur est ensuite rétropropagée dans le réseau, donnant lieu à une modification de chaque poids, ayant participé à l'erreur constatée. Ce processus est répété en présentant successivement chaque exemple. L'apprentissage consiste à minimiser l'erreur quadratique moyenne commise sur l'ensemble des exemples.

Pour réduire la taille de l'échantillon des données et déterminer l'ensemble optimal de variables d'entrée, des analyses de sensibilité des réseaux qualifiés ont été exécutées principalement pour prioriser les variables dans l'ensemble des données [29]. En détail, cette méthode examine chaque variable d'entrée disponible en employant un réseau neuronal. Pour chaque variable retirée de la liste d'entrée, l'erreur quadratique moyenne de sortie est calculée. Seules les variables qui ont comme conséquence une détérioration de la performance du modèle en étant abandonnées sont maintenues dans l'architecture finale du réseau. Plus l'erreur est faible, meilleure est la performance du réseau.

Étant donné que les modèles de réseaux de neurones se construisent par apprentissage à partir d'un certain nombre d'observations, on a réparti aléatoirement les données des patients en séries de formation et de test. On a utilisé 70 % des observations (378 patients) pour la formation (apprentissage) et 30 % pour le test (162 patients), et ceci afin de tester la capacité prédictive réelle du réseau. Afin d'éviter le surentraînement du réseau, une base de validation de 108 patients prélevée sur la base d'apprentissage a permis d'interrompre le processus de modification des poids du réseau de neurones lorsque l'erreur de validation quittait son minimum.

L'adéquation du modèle prédictif a été vérifiée par le test du Chi<sup>2</sup> de Hosmer-Lemeshow [30]. Un modèle est bien calibré lorsque les probabilités prédites du modèle ne sont statistiquement pas significativement différentes ( $p > 0,05$ ) des fréquences observées. Dans cette étude, les patients ont été divisés en décile de probabilité prédite par les

modèles, et un test de Chi<sup>2</sup> à 8 degrés de liberté entre les effectifs attendus par la probabilité prédite et le nombre observé d'effectif dans chaque décile a été réalisé. Les performances diagnostiques du modèle prédictif ont été analysées grâce à la courbe ROC (Receiver Operating Curve). Dans l'analyse ROC, la performance diagnostique (prédiction de l'IDM) est rapportée en termes de deux index à savoir la fraction vrai-positifs (sensibilité) et la fraction faux-positifs (1-spécificité). La surface sous la courbe (AUC) a été calculée par la méthode de Hanley et McNeil [31]. Aussi, la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives positives et négatives ont été calculées.

#### 2.4 Statistiques

Les variables qualitatives étaient exprimées en pourcentage et les variables quantitatives en moyenne. Le test du Chi<sup>2</sup> a été utilisé pour comparer les pourcentages et le test *t* de Student pour comparer les moyennes pour un seuil de significativité à 5 %. Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS JMP Pro version 10.

### 3. Résultats

#### 3.1 Description de la population d'étude

L'enquête a porté sur 540 patients âgés entre 24 et 92 ans. Leurs caractéristiques démographiques et cliniques sont présentées au tableau 1. Le sex-ratio était de 1,2 (54,4 % d'hommes) et la moyenne d'âge de 57,1 ans (écart-type [ET] : 12,3). Sur l'ensemble des patients, 22,6 % étaient diabétiques, 29,4 % étaient hypertendus et 17,4 % avaient une dyslipidémie. Trente-neuf patients (7,2 %) avaient des antécédents coronariens personnels et 18,3 % des patients avaient des antécédents coronariens familiaux. Les anciens fumeurs présentaient 11,9 % de notre population d'étude, tandis que 12,8 % des patients fumaient encore. La proportion des patients qui avaient un délai < 6 heures entre le début des symptômes et la consultation était de 36,9 %. Les pressions systoliques et diastoliques moyennes étaient de 129 mmHg (ET : 19,7) et de 75,1 mmHg (ET : 12,7) respectivement. La fréquence cardiaque moyenne était de 75,5 bpm (ET : 13,4). Concernant les données du tracé ECG, 31,3 % des patients avaient un sus-décalage du segment ST, 15,4 % des patients avaient un sous décalage du segment ST et 20,9 % des patients avaient une onde Q.

**Tableau 1.** Caractéristiques des patients inclus dans l'étude (n = 540)

Caractéristiques	Effectif (%)	Moyenne (ET)
Age (années)		57,1 (12,3)
Sexe masculin	294 (54,4)	
Diabète	122 (22,6)	
HTA	159 (29,4)	
Dyslipidémie	94 (17,4)	
Antécédents coronariens personnels	39 (7,2)	
Antécédents coronariens familiaux	99 (18,3)	
Anciens fumeurs	64 (11,9)	
Fumeurs actuels	69 (12,8)	
Symptômes < 6 heures	199 (36,9)	
Symptômes entre 6 et 12 heures	131 (24,3)	
PAS (mmHg)	29 (19,7)	
PAD (mmHg)		5,1 (12,7)
Fréquence cardiaque (bpm)		5,5 (13,4)
Sus décalage ST	169 (31,3)	
Sous décalage ST	83 (15,4)	
Onde Q	113 (20,9)	

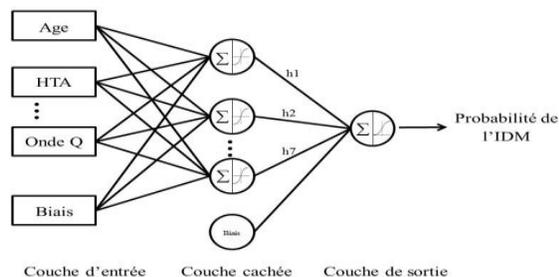
**Tableau 2.** Comparaison entre les patients ayant un IDM et les patients non IDM

Variables	IDM n = 118	Pas d'IDM n = 422	p
Moyenne d'âge (ET) (années)	58,9 (12,3)	56,6 (12,3)	0,069
Sexe masculine n (%)	77 (65,3)	217 (51,4)	0,008
Diabète n (%)	36 (30,5)	86 (20,4)	0,020
HTA n (%)	49 (41,5)	110 (26,1)	0,001
Dyslipidémie n (%)	38 (32,2)	56 (13,3)	$< 10^{-3}$
Antécédents coronariens personnels n (%)	15 (12,7)	24 (5,7)	0,009
Antécédents coronariens familiaux n (%)	21 (17,8)	78 (18,5)	0,865
Anciens fumeurs n (%)	22 (18,6)	42 (10,0)	0,011
Fumeurs actuels n (%)	26 (22,0)	43 (10,2)	$< 10^{-3}$
Symptômes < 6 heures n (%)	59 (50,0)	140 (33,2)	0,001
Symptômes entre 6 et 12 heures n (%)	29 (24,6)	102 (24,2)	0,964
Moyenne de la PAS (ET) (mmHg)	129,3 (24,6)	129 (18,2)	0,881
Moyenne de la PAD (ET) (mmHg)	76,2 (14,8)	74,8 (12)	0,317
Moyenne de la fréquence cardiaque (ET) (bpm)	83,2 (19,3)	73,3 (10,3)	$< 10^{-3}$
Sus décalage ST n (%)	71 (60,2)	98 (23,2)	$< 10^{-3}$
Sous décalage ST n (%)	26 (22,0)	57 (13,5)	0,023
Onde Q n (%)	71 (60,2)	42 (10,0)	$< 10^{-3}$

Comme présenté dans le tableau 2, le diagnostic de l'IDM a été retenu chez 21,8 % des patients. L'IDM était significativement associé au sexe masculin ( $p = 0,008$ ), au diabète ( $p = 0,02$ ), à l'HTA ( $p = 0,001$ ), à la dyslipidémie ( $p < 10^{-3}$ ) et aux antécédents coronariens personnels ( $p = 0,009$ ). Par contre, aucune différence n'était retrouvée entre les antécédents coronariens familiaux la survenue de l'IDM. Aussi, l'âge moyen, la PAS moyenne et la PAD moyenne ne différaient pas significativement entre les groupes IDM et sans IDM. Enfin, la survenue de l'IDM était significativement associée au sus-décalage du segment ST ( $p < 10^{-3}$ ), au sous-décalage du segment ST ( $p = 0,023$ ) et à l'apparition d'une onde Q sur le tracé ECG ( $p < 10^{-3}$ ).

### 3.2 Analyse prédictive par réseau de neurones artificiels

Le réseau utilisé dans cette étude était composé de trois couches : une couche d'entrée, une couche cachée et une couche de sortie. L'architecture de ce réseau est illustrée sur la figure 1.



**Figure 1 :** Architecture du réseau de neurones pour le diagnostic de l'IDM.

La sensibilité des variables utilisées dans le modèle neuronal est résumée au tableau 3. Les erreurs ont été comparées à l'erreur de base de 0,266. On constate que six variables (sexe, diabète, antécédents coronariens familiaux, durée des symptômes, PAS et PAD) dégradent le modèle. De ce fait, la couche d'entrée du réseau est composée de neuf neurones d'entrée (âge, HTA, dyslipidémie, antécédents coronariens personnels, statut tabagique, fréquence cardiaque, sus-décalage du ST, sous-décalage du ST et onde Q), la couche cachée était composée de sept neurones à fonction d'activation de type tangente-sigmoïde et la couche de sortie est composée d'un neurone de sortie à fonction d'activation de type sigmoïde.

Le tableau 4 donne les poids synaptiques du perceptron multicouche utilisé pour la prédiction de l'IDM. Ces coefficients représentent les connections entre les sept neurones de la couche cachée ( $h_1, \dots, h_7$ ) et tous les neurones d'entrée.

A chaque nœud caché, une combinaison linéaire pondérée des entrées est additionnée, puis une transformation tangente-sigmoïde est appliquée. Les poids reliant la couche cachée et le neurone de sortie sont indiqués dans le tableau 5.

**Tableau 3.** Analyse de sensibilité des variables d'entrée du réseau de neurones utilisé pour le diagnostic de l'IDM

Variables d'entrée	Erreur après suppression
Age	0,285
Sexe	0,260
Diabète	0,260
HTA	0,271
Dyslipidémie	0,275
Antécédents coronariens personnels	0,267
Antécédents coronariens familiaux	0,261
Statut tabagique	0,271
Durée des symptômes	0,265
PAS	0,238
PAD	0,252
Fréquence cardiaque	0,284
Sus-décalage du ST	0,281
Sous-décalage du ST	0,268
Onde Q	0,308

**Tableau 4.** Poids synaptiques de la couche d'entrée du réseau de neurones utilisé pour le diagnostic de l'IDM

Variables	h1	h2	h3	h4	h5	h6	h7
Age	0,001286	0,005946	0,02182	0,019058	0,022109	-0,00558	-0,0423
HTA	-0,53776	0,99226	0,642945	-0,03336	0,048452	-0,10124	-0,02713
Dyslipidémie	0,469631	0,194498	-0,23755	0,408117	-0,17321	-0,58622	0,31005
Antécédents coronariens personnels	-0,81086	-1,82473	-2,11179	0,976973	-0,99473	-0,4927	1,035461
Consommation de tabac	-0,00402	-0,14336	0,294542	-0,64644	-0,34212	-0,67523	0,108493
Fréquence cardiaque	0,000552	0,012145	0,028881	-0,00688	-0,01353	-0,03798	0,007771
Sus-décalage ST	-0,65046	0,56405	0,580157	-0,55495	-0,61382	-1,0432	0,009063
Sous-décalage ST	0,192241	-0,57649	-0,01765	1,210602	0,667809	-0,81258	-0,66893
Onde Q	0,111617	0,419856	0,742007	-1,29188	0,221202	-2,01517	0,2639
Biais	0,222337	-1,8099	-4,85774	0,608589	0,515256	6,366217	1,51612

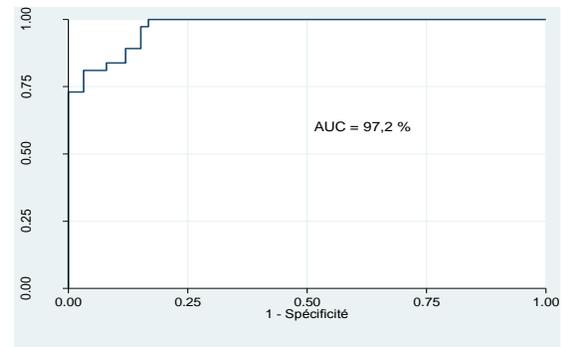
**Tableau 5.** Poids synaptiques de la couche cachée du réseau de neurones utilisé pour le diagnostic de l'IDM.

Neurones cachés	Coefficients
h1	-0,12829
h2	0,07448
h3	0,0584
h4	0,15043
h5	0,039864
h6	-0,59325
h7	0,047955
Biais	0,49511

La probabilité d'avoir l'IDM =  $1 / [1 + \exp -(biais + \sum h_i \text{ nœud caché}_i)]$

La performance diagnostique, exprimée par la surface sous la courbe ROC, est évaluée à 97,2 % (IC 95 % = [95 % - 99,3 %]) (Fig. 2). La sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 81,1 % (IC 95 % = [64,5 - 92,0]) et 96 % (IC 95 % = [92,6 - 99,4]). Les VPP et VPN étaient respectivement de 85,7 % (IC 95 % = [69,7 - 95,2]) et 94,5 % (IC 95 % = [90,5 - 98,4]). L'analyse du test de Hosmer-

Lemeshow donne une valeur du Chi<sup>2</sup> de 8,41 (p=0,394) traduisant une bonne calibration.



**Figure 2 :** Performance diagnostique du modèle neuronal.

### Discussion

Dans le cadre de l'intelligence artificielle, de nouvelles approches apparaissent donc pour tirer parti de l'évolution des coûts et de la puissance de traitement des ordinateurs face à des problèmes définis de manière plus floue. Des algorithmes non linéaires sont apparus

comme le recuit simulé, les algorithmes génétiques, la recherche sur tabous et les machines à vecteur de support [32, 33].

L'intelligence artificielle se propose de reconstituer le raisonnement humain soit à partir d'un apport externe de la connaissance et de l'utilisation de règles dans les systèmes experts, soit par l'imitation du fonctionnement du cerveau dans les réseaux neuronaux [34]. Ce dernier est un graphe orienté et pondéré dont les nœuds sont des automates simples dotés d'un état interne d'activation par lequel ils influencent les autres neurones du réseau.

La famille de RNA la plus utilisée comme outil d'aide à la décision médicale est le perceptron multicouche. À lui seul, ce type de réseau recouvre plus de 95 % des applications scientifiques. Ce type de réseau est très performant pour les problèmes de classification. Le perceptron multicouche est un modèle de réseau à propagation par couche. L'idée consiste à regrouper les neurones par couches interconnectées. Une première couche appelée couche d'entrée est composée d'un certain nombre de neurones dont la tâche est de recevoir l'information de l'extérieur. Ces informations sont transformées puis transmises aux neurones de la couche intermédiaire, appelée aussi couche cachée, qui vont effectuer certains traitements puis envoyer les résultats vers une dernière couche qui code la variable de discrimination appelée couche de sortie. La présence d'une couche cachée permet de modéliser la fonction de discrimination non linéaire entre les entrées et la sortie.

La difficulté de développer des modèles employant les RNA est qu'aucune théorie généralement admise n'existe pour définir l'architecture du réseau. En particulier la détermination du nombre de couches cachées et du nombre de neurones sur chacune d'entre elle relève encore largement de l'intuition de l'utilisateur et de sa capacité à expérimenter plusieurs architectures afin de retenir celle qui donne les résultats les meilleurs. Plus le réseau est complexe, c'est-à-dire plus il comporte de neurones cachés et de liens synaptiques, plus il est capable de reconnaître les formes qui lui sont présentées à travers l'échantillon d'apprentissage. Mais malheureusement,

l'accroissement de la complexité n'améliore pas nécessairement le taux de reconnaissance sur l'échantillon test.

Il faut cependant remarquer que cette critique doit être nuancée, car plusieurs méthodes ont été proposées pour aider l'utilisateur dans cette tâche. Dreiseitl et Ohno-Machado[35] ont montré qu'une seule couche cachée est généralement suffisante pour classer la plus part des données. Quant à la taille de la couche cachée, elle doit être soit égale à celle de la couche d'entrée [36], soit 75 % de celle-ci [37]. Ainsi la couche d'entrée de notre réseau était composée de neuf neurones et la couche cachée de sept neurones (77,8 % de la taille de la couche d'entrée).

Après avoir déterminé l'architecture du réseau, sa mise en œuvre nécessite trois échantillons de données. Le premier, destiné à l'apprentissage servira au paramétrage, le second servira à la validation et le troisième sera un échantillon test destiné à évaluer les capacités de généralisation du réseau.

Durant la phase d'apprentissage, l'erreur commise diminue, jusqu'à tendre asymptotiquement vers zéro si l'architecture du réseau a été correctement choisie. Mais il convient de remarquer que plus l'erreur est faible, c'est-à-dire plus le réseau apprend à reconnaître les formes qui lui sont présentées, moins il risque d'être capable de généralisation. En effet au-delà d'un certain point, si le réseau reconnaît de mieux en mieux les formes appartenant à l'échantillon d'apprentissage, il donne de piètres résultats sur un échantillon inconnu. On dit alors qu'il se spécialise. Or le but d'un tel système est bien de reconnaître des formes inconnues jusqu'alors. Il convient donc d'arrêter la phase d'apprentissage lorsque le réseau semble donner les meilleurs résultats en généralisation. C'est l'échantillon de validation qui permet de suivre la capacité du système à généraliser.

Pour limiter ce phénomène, notre échantillon global a été découpé en deux échantillons d'apprentissage et du test pour lequel on a prélevé un troisième échantillon à partir de celui d'apprentissage pour la validation. L'apprentissage est stoppé lorsque l'amélioration des résultats n'est plus

perceptible que sur le seul échantillon d'apprentissage.

Une autre limite des modèles de réseau neuronal est que des coefficients normalisés et des rapports de chance correspondant à chaque variable ne peuvent pas être facilement calculés et présentés. Le réseau de neurones doit être assimilé à une boîte noire dont seules les informations à l'entrée et à la sortie sont observables [38]. L'utilisateur n'a pas la possibilité, comme dans le cas de la régression logistique, de comprendre l'influence des variables indépendantes sur le classement des observations [39].

Cette difficulté d'interprétation des différentes variables est une des caractéristiques les plus critiquées des réseaux neuronaux. Par ailleurs, comparés aux modèles de régression linéaire et logistique, les RNA sont plus susceptibles de surestimer si trop de paramètres sont laissés libres. Pour contourner cet inconvénient, Baetge et al. [40] préconisent d'utiliser l'analyse de sensibilité. Par cette dernière, l'utilisateur peut explorer la sensibilité de l'information à la sortie en variant une ou plusieurs informations à l'entrée. Le présent travail confirme qu'un RNA peut identifier, avec un degré élevé de précision, à la fois la présence et l'absence d'un IDM chez les patients qui consultent pour douleur thoracique. La nécessité d'améliorer la sensibilité diagnostique d'IDM est devenue primordiale du fait que la morbidité et la mortalité peuvent être réduites par une thérapie bien conduite. Une spécificité améliorée pourrait réduire considérablement les coûts des soins de santé en éliminant les admissions inutiles aux unités de soins intensifs.

Le modèle élaboré avec le RNA avait une bonne valeur diagnostique avec une aire sous la courbe ROC de 97,2 %. Le modèle était bien calibré. En 2006, Green et al. [41] ont diagnostiqué le syndrome coronarien aigu avec les RNA et la régression logistique. Ils ont constaté que les RNA prédisaient le SCA avec une aire sous la courbe ROC de 81,1 %, une sensibilité de 95 % et une spécificité de 40 %. En utilisant les RNA pour la prédiction d'IDM, Baxt et al. [42] ont trouvé une sensibilité de 94,5 % et une spécificité de 95,9 %.

Dans une récente étude, la sensibilité et la spécificité de l'algorithme neuronal de Berikol et al. [43] étaient de 90 % et 92,86 %, respectivement. Notre modèle neuronal est comparable à ceux de la littérature avec une sensibilité de 81,1 % et une spécificité de 96 %. Par contre, les performances diagnostiques de notre modèle prédictif dépassent celles des médecins aux urgences, dont leur sensibilité est de 73,3 % et leur spécificité est de 81,1 % [44]. Aussi, la VPP de notre modèle (85,7 %) est nettement meilleure que le seuil de décision du clinicien, où 70 % des patients admis à des indications suggérant un IDM pouvaient ne le pas avoir [45].

Notre modèle prédictif n'a pas inclus les enzymes cardiaques. Les marqueurs cardiaques sont utilisés pour le diagnostic final et les incorporer dans le modèle prédictif peut conduire à un biais de prédiction. Comme le démontrent les études de Conti et al. [46], Sanchis et al. [47, 48] et Goldman et al. [49], les critères cliniques (examen clinique et ECG) suffisent à poser le diagnostic de l'IDM.

La combinaison des données de la troponine I avec l'algorithme de Goldman n'a pas amélioré sa capacité prédictive [50]. Aussi, l'utilisation des marqueurs biologiques (CPK-MB, troponine I) n'ont pas amélioré les performances diagnostiques du modèle de Berikol et al [43]. Selon Collinson et al. [51], la troponine T ultrasensible a une excellente spécificité de 96% mais une sensibilité de 78% pour discriminer un IDM d'une douleur thoracique non angineuse. Bien que notre modèle n'ait pas incorporé les données des biomarqueurs cardiaques, sa performance était très bonne.

Notre travail avait des limites. Les patients ont été inclus rétrospectivement et dans un seul centre, ce qui pouvait affecter la généralisation de notre modèle prédictif. Une étude multicentrique de plus grande échelle aurait plus de puissance. En outre, avant la mise en œuvre pratique, le modèle doit être validé prospectivement dans plusieurs centres. Aussi, Le pourcentage des différents facteurs de risque cardiovasculaire dépend de leur transcription dans les dossiers médicaux aux urgences, car les fiches de recueil ont été remplies à partir de ces

données, ce qui constitue un biais de recueil. En effet, le poids et la taille (et donc l'IMC) n'étaient pas notés dans les dossiers médicaux aux urgences et l'interrogatoire des patients est parfois fluctuant. Ceci peut également être dû à un manque de puissance de notre étude.

En conclusion, cette étude a montré qu'un RNA peut prédire l'IDM au service des urgences avec une sensibilité de 81,1 %, une spécificité de 96 % et une surface sous la courbe ROC de 97,2 %. Ainsi, Le réseau de neurones de la présente étude peut être incorporé dans des programmes sur ordinateur et peut détecter au moyen des variables d'entrée la présence de pathologie.

#### Conflits d'intérêts

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

#### 4 Références

1. Boukili Y. Troponines hypersensibles: vers une nouvelle définition de l'infarctus du myocarde? La Presse Médicale. 2012;41:634-7.
2. Charpentier S, Chenevier-Gobeaux C. Recommandations ESC 2015: exclure ou confirmer le diagnostic d'infarctus du myocarde en 1 heure avec la troponine T hypersensible. La Presse Médicale. 2016;45:859-64.
3. Charpentier S, Savary D, Lapostolle F, Chouihed T, Bonnefoy E, Manzo-Silberman S, et al. Recommandations de la Société européenne de cardiologie pour la prise en charge des patients présentant un syndrome coronaire aigu sans sus-décalage du segment ST. Annales françaises de médecine d'urgence. 2014;4:56-64
4. Charpentier S, Lauque D. Douleur thoracique et syndromes coronariens aigus: stratégie diagnostique. Annales françaises de médecine d'urgence. 2011;1.
5. Lee TH, Rouan GW, Weisberg MC, Brand DA, Acampora D, Stasiulewicz C, et al. Clinical characteristics and natural history of patients with acute myocardial infarction sent home from the emergency room. The American journal of cardiology. 1987;60:219-24.
6. Emerson PA, Russell NJ, Wyatt J, Crichton N, Pantin CF, Morgan AD, et al. An audit of doctor's management of patients with chest pain in the accident and emergency department. The Quarterly journal of medicine. 1989;70:213-20.
7. Puleo PR, Meyer D, Wathen C, Tawa CB, Wheeler S, Hamburg RJ, et al. Use of a rapid assay of subforms of creatine kinase-MB to diagnose or rule out acute myocardial infarction. The New England journal of medicine. 1994;331:561-6.
8. Roberts R, Kleiman NS. Earlier diagnosis and treatment of acute myocardial infarction necessitates the need for a 'new diagnostic mind-set'. Circulation. 1994;89:872-81.
9. Luepker RV. Delay in acute myocardial infarction: why don't they come to the hospital more quickly and what can we do to reduce delay? American heart journal. 2005;150:368-70.
10. McGinn AP, Rosamond WD, Goff DC, Jr., Taylor HA, Miles JS, Chambless L. Trends in prehospital delay time and use of emergency medical services for acute myocardial infarction: experience in 4 US communities from 1987-2000. American heart journal. 2005;150:392-400.  
Azzaz S, Charbonnel C, Ajlani B, Cherif G, Convers R, Blicq E, et al., editors. Évolution de la prise en charge interventionnelle et des délais de reperfusion à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST. Annales de cardiologie et d'angiologie; 2015: Elsevier.
11. Le Breton H. Prise en charge de l'infarctus du myocarde: les délais. La Presse Médicale. 2011;40:600-5.
12. Atoui H. Conception de systèmes intelligents pour la télémédecine citoyenne: Villeurbanne, INSA; 2006.
13. Danchin N, Coste P, Ferrières J, Steg P-G, Cottin Y, Blanchard D, et al. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction. Circulation. 2008;118:268-76.
14. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization. European heart journal. 2010;31:2501-55.

15. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *Jama*. 2000;284:835-42.
16. Ohman EM, Granger CB, Harrington RA, Lee KL. Risk stratification and therapeutic decision making in acute coronary syndromes. *Jama*. 2000;284:876-8.
17. Xue J, Aufderheide T, Scott Wright R, Klein J, Farrell R, Rowlandson I, et al. Added value of new acute coronary syndrome computer algorithm for interpretation of prehospital electrocardiograms. *Journal of electrocardiology*. 2004;37 Suppl:233-9.
18. Harrison RF, Kennedy RL. Artificial neural network models for prediction of acute coronary syndromes using clinical data from the time of presentation. *Annals of emergency medicine*. 2005;46:431-9.
19. Green M, Björk J, Hansen J, Ekelund U, Edenbrandt L, Ohlsson M, editors. Detection of acute coronary syndromes in chest pain patients using neural network ensembles. Second International Conference on Computational Intelligence in Medicine and Healthcare; 2005.
20. Kennedy RL, Harrison RF. Identification of patients with evolving coronary syndromes by using statistical models with data from the time of presentation. *Heart*. 2006;92:183-9.
21. Engle RL, Jr., Flehinger BJ. Why expert systems for medical diagnosis are not being generally used: a valedictory opinion. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*. 1987;63:193-823.
22. Kennedy RL, Harrison RF, Marshall SJ. Do we need computer-based decision support for the diagnosis of acute chest pain: discussion paper. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1993;86:31-4.
23. Drew PJ, Monson JR. Artificial neural networks. *Surgery*. 2000;127:3-11.
24. Zribi M, Boujelbene Y. Les réseaux de neurones un outil de sélection de variables: Le cas des facteurs de risque de la maladie du cancer du sein. 2012.
25. Baxt WG. Application of artificial neural networks to clinical medicine. *Lancet*. 1995;346:1135-8.
26. Philippe F. Épidémiologie et définition de l'infarctus du myocarde. EMC - Cardiologie. 2014;9:1-6 [Article 11-030-P-04].
27. Rumelhart DE, Hinton GE, Williams RJ. Learning representation by back-propagation errors. *Nature*. 1986;323:533-6.
28. Hunter A, Kennedy L, Henry J, Ferguson I. Application of neural networks and sensitivity analysis to improved prediction of trauma survival. *Computer methods and programs in biomedicine*. 2000;62:11-9.
29. Hosmer D, Lemeshow S. Applied logistic regression. New York: Wiley; 1989.
30. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982;143:29-36.
31. Coates D, Doherty N, French A. The new multivariate jungle: Computer intensive methods in database marketing. *Journal of Marketing Management*. 1994;10:207-20.
32. Bibault J-E, Burgun A, Giraud P. Intelligence artificielle appliquée à la radiothérapie. *Cancer/Radiothérapie*. 2017.
33. Borne P, Benrejeb M, Haggège J. Les réseaux de neurones: présentation et applications: Editions OPHRYS; 2007.
34. Dreiseitl S, Ohno-Machado L. Logistic regression and artificial neural network classification models: a methodology review. *Journal of biomedical informatics*. 2002;35:352-9.
35. Wierenga B, Kluytmans J. Neural nets versus marketing models in time series analysis: A simulation study. *EMAC*; 1994. p. 1139-53.
36. Venugopal V, Baets W. Neural networks and statistical techniques in marketing research: A conceptual comparison. *Marketing Intelligence & Planning*. 1994;12:30-8.
37. Hart A, Wyatt J. Evaluating black-boxes as medical decision aids: issues arising from a study of neural networks. *Medical informatics = Medecine et informatique*. 1990;15:229-36.
38. Baxt WG, White H. Bootstrapping confidence intervals for clinical input variable effects in a network trained to identify the presence of acute myocardial infarction. *Neural Comput*. 1995;7:624-38.
39. Baetge J, Manolopoulos PR. Bilanz-Ratings zur Beurteilung der Unternehmensbonität–Entwicklung und Einsatz des BBR Baetge-

- Bilanz-Rating im Rahmen des Benchmarking. Die Unternehmung. 1999;53:351-71.
40. Green M, Bjork J, Forberg J, Ekelund U, Edenbrandt L, Ohlsson M. Comparison between neural networks and multiple logistic regression to predict acute coronary syndrome in the emergency room. *Artificial intelligence in medicine*. 2006;38:305-18.
  41. Baxt WG, Shofer FS, Sites FD, Hollander JE. A neural computational aid to the diagnosis of acute myocardial infarction. *Annals of emergency medicine*. 2002;39:366-73.
  42. Berikol GB, Yildiz O, Ozcan IT. Diagnosis of Acute Coronary Syndrome with a Support Vector Machine. *Journal of medical systems*. 2016;40:84.
  43. Baxt WG, Skora J. Prospective validation of artificial neural network trained to identify acute myocardial infarction. *Lancet*. 1996;347:12-5
  44. Karlson BW, Herlitz J, Wiklund O, Richter A, Hjalmarson A. Early prediction of acute myocardial infarction from clinical history, examination and electrocardiogram in the emergency room. *The American journal of cardiology*. 1991;68:171-5.
  45. Conti A, Vanni S, Del Taglia B, Paladini B, Magazzini S, Grifoni S, et al. A new simple risk score in patients with acute chest pain without existing known coronary disease. *The American journal of emergency medicine*. 2010;28:135-42.
  46. Sanchis J, Bodí V, Núñez J, Bertomeu-González V, Gómez C, Bosch MJ, et al. New risk score for patients with acute chest pain, non-ST-segment deviation, and normal troponin concentrations: a comparison with the TIMI risk score. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46:443-9.
  47. Sanchis J, Bodí V, Núñez J, Núñez E, Bosch X, Pellicer M, et al. Identification of very low risk chest pain using clinical data in the emergency department. *International journal of cardiology*. 2011;150:260-3.
  48. Goldman L, Cook EF, Johnson PA, Brand DA, Rouan GW, Lee TH. Prediction of the need for intensive care in patients who come to emergency departments with acute chest pain. *New England Journal of Medicine*. 1996;334:1498-504.
  49. Limkakeng A, Jr., Gibler WB, Pollack C, Hoekstra JW, Sites F, Shofer FS, et al. Combination of Goldman risk and initial cardiac troponin I for emergency department chest pain patient risk stratification. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 2001;8:696-702.
  50. Collinson P, Gaze D, Thokala P, Goodacre S. Randomised assessment of treatment using panel assay of cardiac markers—contemporary biomarker evaluation (RATPAC CBE). 2013.

## Article Original

# Survie intracellulaire de mycobactéries au sein de macrophages: Rôle du signal dépendant de Ca<sup>2+</sup> dans *Mycobacterium avium* pathogenesis?

*Intracellular survival of mycobacteria within macrophages: Role of Ca<sup>2+</sup>- dependent signal in Mycobacterium avium pathogenesis?*

STAALI L. 1, GRIFFITHS G. 2

<sup>1</sup> Department of Biotechnology, Faculty of SNV, University of Oran1-Ahmed Ben-Bella, Oran, Algeria.

<sup>2</sup> Department of Biosciences, University of Oslo, Oslo, Norway

European Molecular Biology Laboratories, 69117, Heidelberg, Germany.

### ABSTRACT

**Background:** Pathogenic *Mycobacterium avium* are able to survive intracellularly within host cells defenses after phagocytosis, whereas nonpathogenic strains such as *M. smegmatis* are efficiently killed. In the present study, we attempted to explore the molecular mechanisms by which *M. avium* escape the intracellular killing. We also tried to investigate the effect of changes in cytosolic Ca<sup>2+</sup> levels on *M. avium* survival, the phagosome-lysosome fusion and the NFκB activation. **Methods:** To explore the invasion mechanism by which the pathogenic bacteria survive inside phagocytic cells as confirmed by killing assays, live and dead *M. avium* were tested by fluorescence microscopy techniques. The hypothesis that calcium levels could play a key role in regulating the immune response during mycobacterial infections, was verified by using Ca<sup>2+</sup> inhibitors. **Results:** We have shown that following phagocytosis, virulent *M. avium* invade successfully and replicate within host cells. The intracellular survival of this bacterium was not affected by the nitric oxide production. Our results suggest that *M. avium* escape the intraphagosomal killing by blocking the phagosome-lysosome fusion. Furthermore, the NFκB activation was strongly inhibited by *M. avium* by a mechanism which might be in part, regulated by the intracellular Ca<sup>2+</sup>-signaling. **Conclusion:** These findings argue that the virulent *M. avium* strain might escape the intracellular killing within host phagocytes by a mechanism that inhibits the phagosome-lysosome fusion. This process seems to be a Ca<sup>2+</sup>-signaling dependent. Moreover, the NFκB is efficiently blocked in bacteria-infected macrophages. This should be regulated by a Ca<sup>2+</sup>-dependent pathway. Interestingly, we conclude that mechanisms involved in *M. avium* resistance, during mycobacterial infections, could be linked and/or regulated by the intracellular Ca<sup>2+</sup> pathways.

**Keywords:** Mycobacteria, *M. avium*, Macrophages, Phagocytosis, Fluorescence microscopy.

### RESUME :

**Introduction :** Les mycobactéries pathogènes telles que *Mycobacterium avium* sont des bactéries pathogènes capables de survivre à l'intérieur des cellules cibles de la défense immunitaire après phagocytose. Cependant, les souches non pathogènes telles que *M. smegmatis* sont efficacement tuées. Dans ce présent travail, nous avons essayé d'explorer les mécanismes moléculaires par lesquels *M. avium* échappent la mort intracellulaire. Nous avons également tenté d'étudier l'effet des variations intracellulaires de Ca<sup>2+</sup> sur la capacité des bactéries de survivre, sur la fusion des phagosomes-lysosomes et enfin sur l'activation du facteur de transcription NFκB. **Méthodes :** afin d'étudier les mécanismes d'invasion par lesquels les bactéries virulentes survivent à l'intérieur des phagocytes, les bactéries vivantes aussi bien que les bactéries mortes sont testées par la technique d'immunofluorescence. L'hypothèse émise suggérant l'éventuel rôle clé du Ca<sup>2+</sup> dans la régulation des réponses immunes au cours des infections à mycobactéries, a été vérifiée en utilisant différents inhibiteurs spécifiques pour le Ca<sup>2+</sup>. **Résultats :** nous avons montré que, après le processus de phagocytose, les souches virulentes de *M. avium* se multiplient efficacement à l'intérieur des cellules cibles infectées. La survie de ces bactéries n'est pas affectée par la production des dérivés toxiques tels que le NO. Nos résultats suggèrent que *M. avium* échappent la dégradation intraphagosomale en inhibant la fusion des phagosomes-lysosomes. D'autre part, l'activation du NFκB dans les cellules infectées est fortement bloquée par *M. avium* par un mécanisme qui serait en partie, dépendant de la signalisation intracellulaire du Ca<sup>2+</sup>. **Conclusion :** Dans l'ensemble, nos résultats indiquent que les *M. avium* pathogènes sont capables d'échapper la mort intracellulaire par les phagocytes en inhibant la formation des phago-lysosomes ; ce mécanisme semble être Ca<sup>2+</sup> dépendant. De plus, l'activation du NFκB est efficacement altérée par les souches virulentes, et qui serait probablement régulée par les voies de signalisation intracellulaire du Ca<sup>2+</sup>. En conclusion, le Ca<sup>2+</sup> joue un rôle critique au cours des infections à mycobactéries ; il semble réguler le mécanisme de résistance développé par les souches virulentes au cours de l'activation des macrophages infectés.

**Mots clés :** Mycobacteria, *M. avium*, Macrophages, Phagocytose, Microscopie de fluorescence.

\* Corresponding author. Tel: +213 779156399

E-mail address: [lstaali1@yahoo.com](mailto:lstaali1@yahoo.com)

Received on: 10.03.2019

Accepted on: 27.04.2019

## 1. Introduction

*Mycobacterium avium* (*M. avium*) has been one of the most prevalent MAC (*M. avium* complex) species of nontuberculous mycobacteria (NTM) that causes infectious diseases [1]. Mycobacterial infections remain a major cause of morbidity and mortality worldwide. In 2013 (WHO) an estimated number of 9.0 million people developed Tuberculosis and 1.5 million people died of this chronic inflammatory disease [2]. Independently, non-tuberculous mycobacterial infections mainly caused by the group of the *M. avium* complex including *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. abscessus* and *M. chelonae* are increasing [3]. Infections with atypical mycobacteria represent a potential health problem for patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) [4]. HIV infection predisposes patients to the development of opportunistic infections by virulent mycobacteria. Previous studies [5-6] have shown that the *M. avium* infection may remain latent until the immun system of the individuals has been seriously compromised. *M. avium* bacteria may also infect individuals without apparent predisposing conditions causing chronic lung diseases in non-AIDS infections [7-9] such as bronchiectasis. Interestingly, a recent study [10] suggests that MAC infection is an important etiology in patients who present with nodular skin lesions, diarrhea, and fever and patients with MAC infection can have no pulmonary manifestations even in disseminated cases. Recently, it has also been shown that *M. avium* skin and soft tissue infection complicated with scalp osteomyelitis possibly secondary to anti-interferon- $\gamma$  autoantibody formation [10]. The same authors suggest that when NTM infection is detected in an immunocompetent patient, IFN-autoantibodies-associated immunodeficiency should be considered.

The bacterium can be acquired both through the intestinal route following ingestion then translocation across the intestinal mucosa and respiratory route by aerosol transmission similar to tuberculosis. *M. avium* is capable of invading mucosal epithelial cells and

translocating across the mucosa to infect macrophages interfering with several functions of the host cell [12]. The mechanism by which *M. avium* can invade resting macrophages and resist to antimicrobials are currently unknown. It could be attributed in part, to the structure of a cell wall, which is surrounded by a capsule of noncovalently attached polysaccharides, proteins and a small amount of lipids, which include GPLs and phenolic glycolipids [1]. Another mechanism of resistance observed in *M. avium* is the development of biofilms in the environment, such as in water distribution systems, in medical devices and possibly in human airways [13]. Furthermore, multiple invasion mechanisms can enhance mycobacterial invasion in vivo and the absence of one pathway can be compensated by others pathways. A previous work [14] suggested the role of complement in *M. avium* pathogenesis. The pathways and mechanisms used by activated macrophages to kill *M. avium* are not well known. However, the majority of *M. avium* strain resist to intracellular killing by altering immune responses of host cells such as production of nitrates such as nitric oxide (NO) [15,16]. Subsequent studies have shown that nitrogen intermediates are not involved in the intracellular killing of virulent mycobacteria. Furthermore, among the responses triggered by *M. avium* when invading macrophages are the production of suppressor cytokines growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) such as transforming and IL-10 [17-18]. Consequently, macrophages infected with *M. avium* become incapable to eliminate the infecting bacteria and fight the infection. The pathways and mechanisms used by activated macrophages to kill *M. avium* are not well known.

Inflammatory signaling is a central mechanism controlling host defenses against intracellular pathogens which develop several mechanisms to survive in host macrophages. However, how these mechanisms are regulated remains poorly understood. The phagocytosis plays an essential and critical role in host defense strategies and since this event is often triggered by the interaction of target-bound opsonins with specific receptors on the surface of phagocytes,

it would activate the host cell by increasing the cytosolic Ca<sup>2+</sup> levels. The enhanced Ca<sup>2+</sup> signals were accompanied by enhanced phagolysosome formation [19]. Ca<sup>2+</sup> is a ubiquitous intracellular messenger controlling a diverse range of cellular processes, such as gene transcription, cell proliferation and apoptosis [20]. Cytosolic Ca<sup>2+</sup> signaling occurs through both Ca<sup>2+</sup> release from intracellular stores and Ca<sup>2+</sup> entry from the extracellular environment. In this context, we tried in the present work to explore the molecular mechanisms involved in *M. avium* pathogenesis. We also attempted to ascertain whether the Ca<sup>2+</sup> signaling contributed in promoting the intracellular survival, phagolysosome fusion and factor transcription activation.

## 2. Materials and Methods

### *Reagents*

The following antibodies were used for immunofluorescence microscopy: Anti-mouse LAMP-1 (lysosomal-associated membrane protein 1) was purchased from the Iowa Hybridoma bank. The rabbit iNOS antibody was kindly provided Dr. Michael Marletta (University of Berkeley). For colocalization experiments of LAMP-1, the secondary antibodies were linked with Cy3. The following inhibitors were used SB20358 (Calbiochem), the i-NOS inhibitor L-NAME (N(G)-nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride, SKF, 2-ABP (2-aminoethoxydiphenyl borate) were from Sigma. The lipopolysaccharide (LPS) from *Klebsiella* and *E. coli*, ionomycin and INF- $\gamma$  were from (Sigma). The Oregon-Green was from Molecular Probes.

### *Cell line and bacterial culture conditions*

The mouse macrophages cell line J774A.1 was cultured as described previously [21]. *M. avium*\*MAC101\* and *M. smegmatis* mc2155 harboring a p19 (long-live)-EGFP plasmid were grown in the Middlebrook 7H11 culture medium (BD Life Sciences) supplemented with 0.5% glucose and 0.05% Tween 80 at 37°C on a

shaker at 220 r.p.m until the culture reached an optimal density (OD<sub>600</sub>) = 0.1, as previously described [22].

### *Macrophage infection*

Bacterial cultures in exponential growth phase were pelleted, washed in PBS pH 7.4, and re-suspended in DEMEM medium. Clumps of bacteria were removed by ultrasonic treatment of bacteria suspensions in an ultrasonic water bath for 15 min followed by a low speed centrifugation for 2 min. A single cell suspension was verified by light microscopy as described previously [22].

J774 cells were seeded onto 24 well tissue culture plates at a density of 0.5 x 10<sup>5</sup> cells per well and incubated for 2-3 days until 70% of confluency. Confluent cells were infected with bacteria at a multiplicity of infection (MOI) of 10:1 (bacteria/cell) in a complete medium without antibiotics. Cells were allowed to interact with bacteria for 1h infection, then washed extensively with PBS and chased for the different, indicated time points at 37°C.

### *Colony-forming units (CFU) assays*

Macrophages were plated in 24-well plates and infected with live *M. avium* bacteria at different time points. Cells were washed with PBS and lysed with sterilized water containing Triton X100 (0.1%). Quantitative cultures of *M. avium* were performed by 10-fold serial dilutions inoculated on 7H10 agar plates. Ten microliters was plated by triplicate and the number of colonies was counted after 48h and referred as number of colonies (CFU) per milliliter.

### *Epifluorescence and confocal fluorescence microscopy*

For the immunofluorescence confocal microscopy, the non-GFP *M. avium* strain, both live and dead bacteria were labelled with Oregon Green fluorescent probe, as described previously [23]. Cells were fixed with 3% paraformaldehyde (PFA) in PBS at 4°C for 15 min followed by a 45 min incubation at a room

temperature. Subsequently, cells permeabilization, when required, was achieved with a 15 min treatment with 0.1% Triton X100 in PBS containing 0.2% BSA. After blocking with 2% fetal calf serum in 40 mM glycine-PBS, cells were incubated with the primary and secondary antibodies as described previously [21,24]. Fluorescence labelling and viability of mycobacteria were performed as described previously [21]. Cells were mounted with DAKO mounting medium and analyzed by confocal microscopy (Zeiss LSM510).

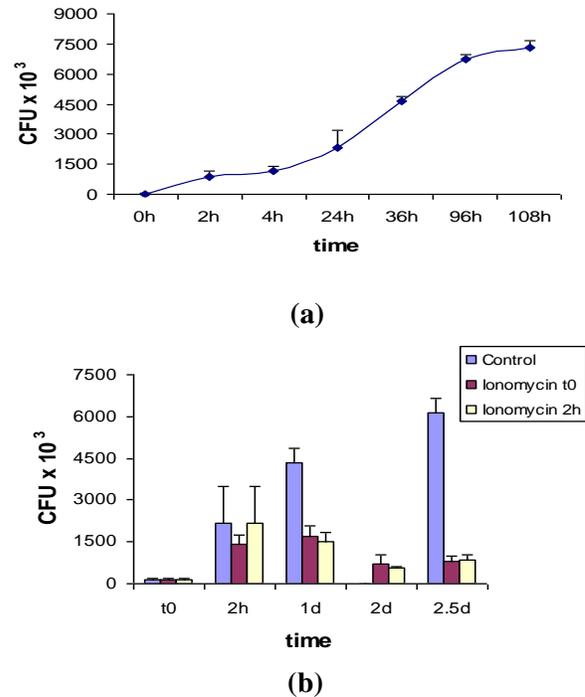
#### Nitric oxide experiments

Nitric oxide production by infected macrophages was measured by the Griess reaction following the supplier(s) (Sigma) instructions as previously described [22].

### 3. Results

#### Intracellular survival of *M. avium* in macrophages

*M. avium* is a pathogenic bacterium which is efficiently phagocytosed by macrophages [24]. To assess its survival and replication inside host cells, we infected J774 cells and followed the colony-forming units (cfu) over the time course of the infection. We found that, in contrast to *M. smegmatis* which were killed within 48h [22], *M. avium* could replicate and survive up to 5 days inside macrophages as observed on Figure 1a. This suggests that the pathogenic bacteria could escape the intraphagosomal killing by a mechanism which could be regulated by cytosolic Ca<sup>2+</sup> levels, as it has been reported [19]. To verify this hypothesis, we tested the effect of ionomycin on the survival assays. Interestingly, we found that the ability of the pathogenic bacterium to survive and multiply inside macrophages was significantly decreased as shown on Figure 1b. They were efficiently killed within 2-3 days. It seems that pathogenic bacteria after invading host cells, they alter the Ca<sup>2+</sup> signal triggered in activated macrophages.

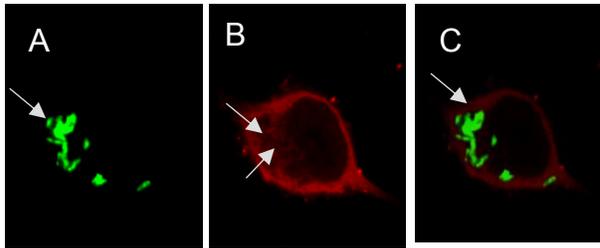


**Figure 1: Intracellular survival of *M. avium* in J774 macrophages**

J774 macrophages were infected with *M. avium* at MOI=10 :1 (bac/cell) for 1h and chased at the indicated time points (a). Ionomycin (0.1 nM) was added to infected cells at T<sub>0</sub> and 2h of chasing (b)

#### Actin polymerization during phagocytosis

By the use of fluorescence confocal microscopy techniques, we attempted to verify the phagocytosis and follow the actin polymerization during the phagocytosis process using rhodamine-phalloidin [21]. For this experiment, *M. avium* bacteria were labelled with Oregon green (?) before we allowed their interaction with J774 macrophages. As shown on Figure 2, the labelled actin could be clearly seen around the phagosomes containing bacteria. The assembly of actin is required for the phagosome formation to ingest either pathogenic or non-pathogenic bacteria by macrophages [22].

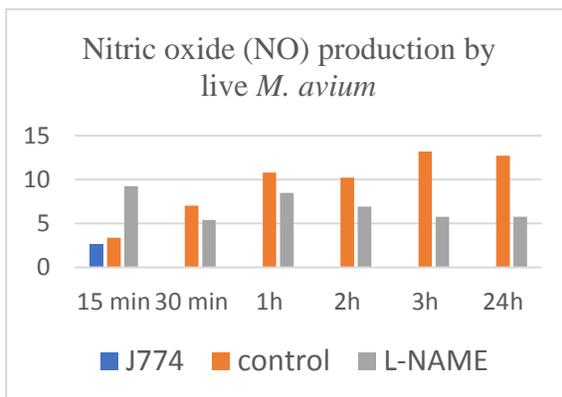


**Figure 2: Actin polymerization in infected J774 macrophages with *M. avium***

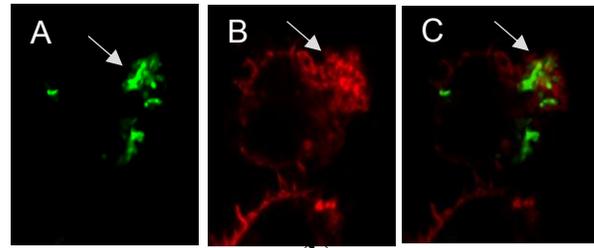
*J774* macrophages were infected with Oregon-green labelled bacteria (A). Cells were pretreated with rhodamine-phalloidin (B) before their interaction with bacteria. The colocalization of phagosomes surrounded by actin (red) with bacteria (green) (C) is observed after 1h infection.

Nitric oxide production by *M. avium*-infected cells

The ability of *M. avium*-infected macrophages to produce the nitric oxide (NO) was verified at different timepoints of infection. As shown in Figure 3a, the rate of NO production was increasing over the time course of infection comparing to non-infected *J774* macrophages. The NO production was significantly inhibited by adding L-NAME, a potent blocker of the inducing NO synthase (iNOS), responsible of NO production. Despite the NO production by activated macrophages, *M. avium* could resist to the intra-phagosomal killing by NO. The latest was induced by the iNOS, an active cytosolic enzyme which was detected by immunofluorescence using a specific antibody as shown on Figure 3b.



(a)



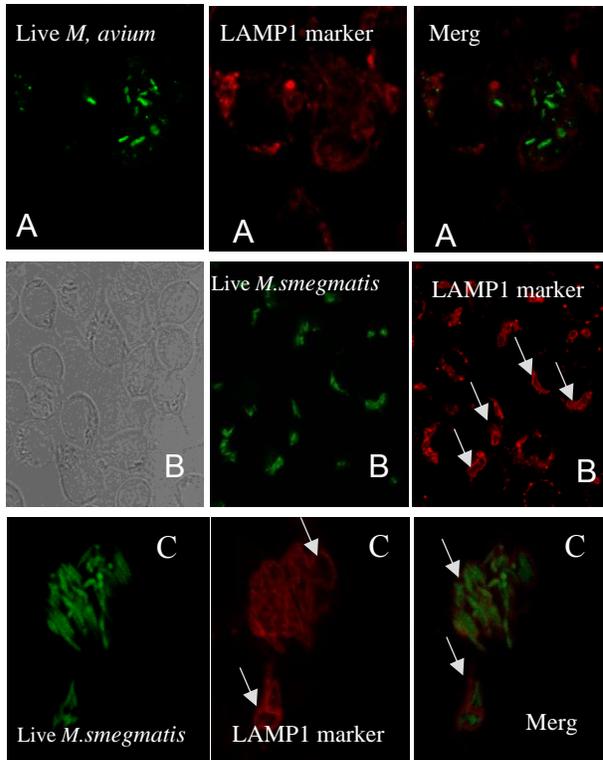
(b)

**Figure 3: Nitric oxide production by infected J774 macrophages with *M. avium***

Rate of NO production by infected *J774* macrophages with bacteria (10:1) in the absence and presence of L-NAME (500  $\mu$ M) (a). The activated iNOS is localized within cytosol (red) around the ingested Oregon-Green labeled *M. avium* (green) (b).

*M. avium* inhibits phagosome-lysosome fusion

We have previously [22] demonstrated that the non-pathogenic *M. smegmatis* bacteria are efficiently killed once they are inside macrophages. This was enhanced by the phagosome-lysosome fusion as detected by the colocalization of both markers red/green (merge) by indirect immunofluorescence technique (Figure 4 B-C). In parallel, we tried in the present study to verify whether the pathogenic *M. avium* bacteria affect this event during phagocytosis process. For these experiments, we infected *J774* macrophages with live Oregon-Green *M. avium* (10:1) for 1h incubation then chased for 2h. After fixation and permeabilization, infected cells were labeled with antibody against LAMP1 used as a marker for lysosomes (red). As results, we do confirm that in contrast to non-pathogenic bacteria, *M. avium* bacteria block the phagosome-lysosome fusion as detected.



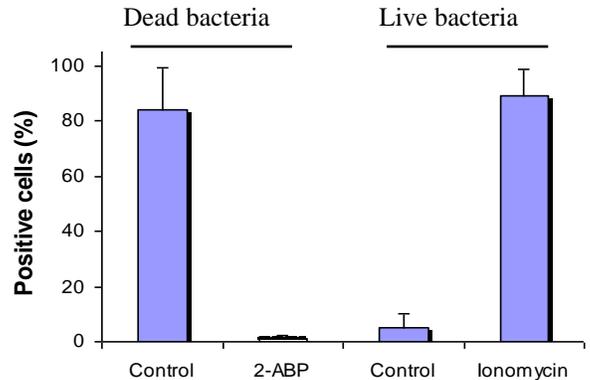
**Figure 4: Phagosome-lysosome fusion in infected J774 macrophages with mycobacteria**

(A) J774 macrophages were infected for 1h and chased for 2h with live Oregon-Green labelled *M. avium* (green) (10:1). Indirect immunofluorescence assay confirms the phagosome (green)-lysosome (red) inhibition; no colocalization observed (merge). (B) (C-zoom) J774 cells were infected with live GFP\*-*M. smegmatis* (10:1) (green). Indirect immunofluorescence assays confirm the colocalization (merge) of phagosome containing non-pathogenic bacteria with lysosomes (LAMP1 marker, red).

#### Ca<sup>2+</sup> effect on phagosome-lysosome fusion

Since the intracellular survival of *M. avium* within macrophages was modulated by cytosolic Ca<sup>2+</sup> levels, we attempted to verify whether the phagosome-lysosome fusion is a mechanism Ca<sup>2+</sup>-dependent. This was achieved by testing the effect of 0.1 nM ionomycin on both dead and live bacteria-infected macrophages. Interestingly, our results are consistent with previous reports [19], which

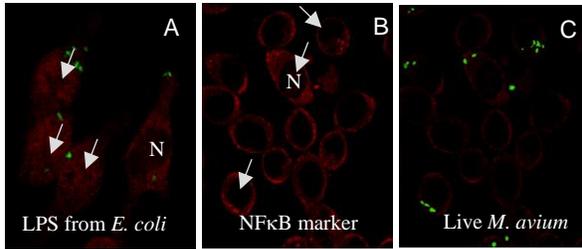
strongly suggested a key role of [Ca<sup>2+</sup>] in enhancing the phagolysosome maturation. As shown in Figure 5, it seems that only live bacteria were able to inhibit the Ca<sup>2+</sup>-signal, and consequently, the phagosome-lysosome fusion was blocked. Whereas, dead bacteria did not affect the Ca<sup>2+</sup>-signal but the latest was significantly abolished when the Ca<sup>2+</sup> blocker (2-ABP) was added during the macrophages infection with bacteria.



**Figure 5: Phagosome-lysosome fusion in J774 macrophages infected with dead or live bacteria** J774 cells were infected with either dead or live Oregon-Green labelled *M. avium* (10:1) for 1h then chased for 2h. Positive cells are expressed by the (%) of cells having both marker (phagosome-lysosome) colocalized.

#### *M. avium* infection inhibits the NF-κB activation

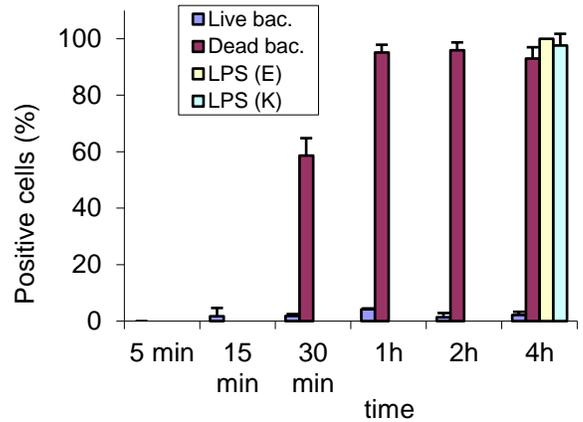
Previous work[24] reported the key role of NFκB during mycobacterial infections. According to the authors, pathogenic *M. avium* bacteria blocked significantly the activation of NFκB by inhibiting its translocation into the nucleus. This was verified in the present study by indirect immunofluorescence technique. As shown in Figure 6, live Oregon-Green labelled *M. avium* blocked totally the translocation of NFκB from the cytosol into the nucleus (B-C). However, a clear translocation of NFκB into the nucleus was observed (A) when the LPS from *E. coli* was used to activate J774 macrophages.



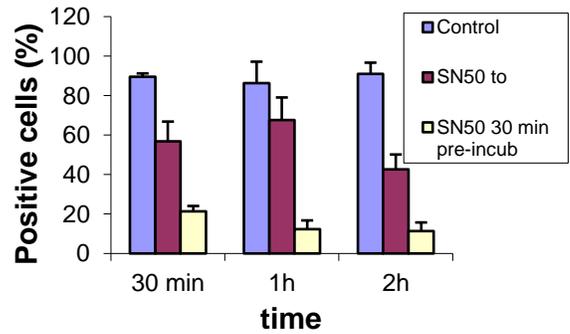
**Figure 6: Activation/inhibition of NFκB in macrophages.** Translocation of NFκB into the nucleus is detected with a specific antibody (red). Regulation of NFκB activation: role of  $Ca^{2+}$ -signal.

The activation or inhibition of NFκB during mycobacterial infections was investigated by fluorescence microscopy technique as previously described [22,24]. In Figure 7a, we observe that only live pathogenic *M. avium* bacteria were able to inhibit the translocation of NFκB into the nucleus. As results, the activation of NFκB is repressed only by live bacteria which were able to block the  $Ca^{2+}$ -signal in previous experiments. In comparison, the activity of NFκB was greater when macrophages were infected with dead bacteria or activated with LPS from *E. coli* or *Klebsiella*. In contrast to live bacteria, dead bacteria were able to activate the NFκB in macrophages which was significantly blocked by the potent inhibitor, SN50, as shown on Figure 7b. Furthermore, when macrophages were infected with dead bacteria, the higher activity of NFκB obtained at different time of incubation with  $Ca^{2+}$  blockers such as 2-ABP and SKF, was almost completely inhibited (Figure 7c). These findings are consistent with our results suggesting the key role of  $Ca^{2+}$  in regulating the cellular functions of infected macrophages. Finally, the role of  $Ca^{2+}$  levels in mediating cellular responses against pathogens, was confirmed by using live *M. avium* bacteria to infect macrophages in the presence of ionomycin. As presented in Figure 7d, a strong increase in NFκB activity when ionomycin increases the cytosolic  $Ca^{2+}$  level. These findings argue the hypothesis that a  $Ca^{2+}$ -promotes signal transduction which might

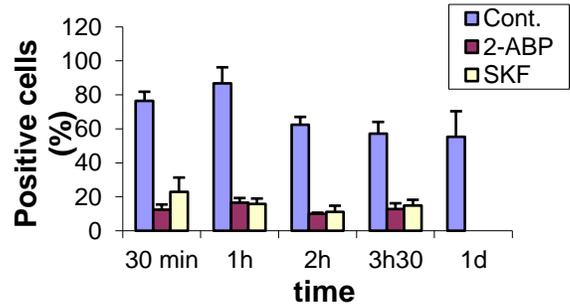
increase phagocytosis, phagolysosome fusion in cascade activity of NFκB activation.



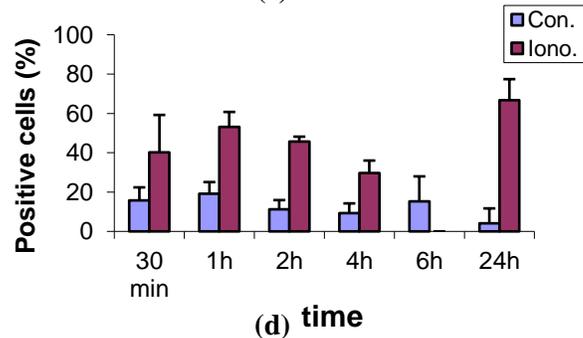
(a)



(b)



(c)



(d) time

**Figure 7: Regulation of NFκB activation: Role of Ca<sup>2+</sup> signal.** Percentage (%) of positive cells with NFκB translocation once macrophages are activated with (a) different activators (b) dead bacteria in the absence and the presence of SN50, a potent inhibitor of NFκB (c) dead bacteria in the absence and the presence of potent Ca<sup>2+</sup> blockers (2-ABP, SKF) (d) live bacteria in the absence and the presence of ionomycin at different time points.

## Discussion

We have previously reported [21] that are efficiently killed after macrophages infection. The mechanism involving the phagosome-lysosome fusion (b) ion, the nitric production and NFκB activation. Another mechanism of killing by human macrophages has been reported [25], providing evidence that cell autophagy plays a key role in the control of mycobacterial infections. This process may prove a critical mycobactericidal effector mechanism utilized by phagocytes. In contrast, the pathogenic *Mycobacterium tuberculosis* is a potent human pathogen by evading the host cellular immune system. They preferentially infect tissue macrophages and blood monocytes where they can replicate intracellularly within phagosomes after internalization. They inhibit efficiently acidification of the phagosome and subsequently prevent the phagosome-lysosome fusion [26-28]. This process, is critical for *M. tuberculosis* persistence in human populations. Previous reports [29] have demonstrated that the mechanism responsible for the failure of Ca<sup>2+</sup>-dependent phagosome-lysosome fusion by *M. tuberculosis* involved mycobacterial inhibition of human macrophage sphingosine kinase. Thus, inhibition of sphingosine kinase directly contributes to the intracellular survival and represent a novel molecular mechanism of *Mtb* pathogenesis. Furthermore, the hallmark feature of *M. tuberculosis* is its complex lipid rich cell wall that plays a key role in structural stability and permeability of the cell wall. It is also involved in inhibiting phagosome-lysosome fusion during the pathogenic process [30]. In this context, we were interested in the present study to explore the mechanism by which the

virulent *Mycobacterium avium* strain could escape the intracellular killing within host cells. In accordance with previous studies [15, 17, 24], we found that *M. avium* bacteria were internalized efficiently into host cells by phagocytosis. During this process, an actin polymerization was observed by immunofluorescence microscopy. A process which is highly activated during phagocytosis [21]. Interestingly, *M. avium* was able to survive and multiply within macrophages after infection despite the iNOS activation and NO production by infected *M. avium* macrophages. It is well known [22] that toxic reactive oxygen intermediates like nitrite oxide are very efficient to eradicate and kill a number of bacteria species once they are into phagosomes. In addition, the killing assays results obtained in the present work indicated clearly, that the intracellular survival of the pathogenic strain was significantly blocked when the cytosolic Ca<sup>2+</sup> concentration was increased in the presence of ionomycin. The latest was used as an activator for Ca<sup>2+</sup> influx [31] Consequently, we thought that a Ca<sup>2+</sup>-dependent mechanism could be involved during the phagocytosis process in mycobacteria infected macrophages. It has already been reported [19] that the enhanced Ca<sup>2+</sup>-signals were accompanied by enhanced phagolysosome fusion, leading to a better understanding of the role of increased Ca<sup>2+</sup> signals in promoting phagocytosis and phagolysosomal fusion.

The ability of *M. avium* bacteria to escape the intracellular killing is likely due to the inhibition of their maturation into phagolysosomes in which they reside. This was confirmed by fluorescence confocal microscopy data. The hypothesis that the phagosome-lysosome fusion could be a Ca<sup>2+</sup>-dependent signaling was supported by several reports [32,33] suggesting that intracellular Ca<sup>2+</sup> participates in phagolysosome formation. During phagocytosis process, the host phagocytes were rapidly activated and significant changes in intracellular free calcium levels were observed which were associated with signal transduction events and multiple functions; including activation of cellular kinases and phosphatases, degranulation, phagosome-lysosome fusion and

transcription control [20,34]. In this context, we have demonstrated that the phagosome-lysosome fusion was completely blocked by 2-ABP, a potent Ca<sup>2+</sup> blocker, when macrophages were infected with heat-killed *M. avium*. These findings which are consistent with previous observations, strongly suggest that cytosolic Ca<sup>2+</sup> might interfere with the virulence of *M. avium*. This evidence is supported by previous work [26-27, 29] indicating that [Ca<sup>2+</sup>] levels regulate phagosome-lysosome fusion in *M. tb*-infected macrophages and that mycobacteria viability is a primary determinant of the [Ca<sup>2+</sup>] level.

It has been reported [24, 35-36] that the NFκB is mainly involved in the cellular mechanism activation during the immune proinflammatory response against pathogens. The putative role of this transcription factor was verified during phagocytosis by testing dead and live *M. avium* bacteria. In accordance with a previous study [24] we have found that the NFκB translocation into the nucleus was efficiently blocked by the live virulent strain as confirmed by immunofluorescence assays. Whereas, dead bacteria were able to induce the NFκB activation, a process which was significantly inhibited in the presence of the SN50; a potent blocker of NFκB activation. Furthermore, the NFκB pathway seems to be regulated by changes in cytosolic Ca<sup>2+</sup> levels, since blocking this event by pharmacological Ca<sup>2+</sup> blockers, SKF and 2-ABP, strongly reduced the translocation of NFκB into nucleus when dead bacteria were tested. Taken all together, these results support our hypothesis that the NFκB activation by *M. avium* could be a Ca<sup>2+</sup>-dependent pathway as already reported [37]. This was confirmed when live bacteria were tested and compared to the results obtained in the presence of ionomycin, a potent activator of Ca<sup>2+</sup>. Interestingly, the significant inhibition of the NFκB activation by live *M. avium* was restored when ionomycin was added to increase the level of cytosolic Ca<sup>2+</sup> levels. Taken all together, the findings strongly support the hypothesis that pathogenic *M. avium* might affect the Ca<sup>2+</sup> signaling pathways after macrophages infection. Finally, we conclude

that cytosolic Ca<sup>2+</sup> levels play a critical role in regulating the cellular and molecular mechanisms activated by the innate and adaptive immune response during mycobacterial infections. Consequently, the host cellular functions which are Ca<sup>2+</sup>-dependent events, were affected in particular, the phagosome-lysosome fusion and the NFκB activation, leading to the sustained intraphagosomal survival of virulent *M. avium*. The mechanism of pathogenic mycobacteria evasion to Ca<sup>2+</sup>-mediated antimicrobial defenses is still poorly understood. Further work should be explored to a better understand.

### Acknowledgments

We are grateful to Stefan Terjung at Advance Light Microscopy Facility (EMBL-Heidelberg) for excellent technical assistance and advice. Michael Marletta generously supplied us with antibodies against iNOS.

**Financement:** This investigation was supported by the generous funding from the Deutsche Forshungs Gemeinshaft to G.G and the financial support from the WHO Special Program for Research and Training in \*Tropical Diseases (TDR) to L.S

**Disclosures:** The authors have no financial conflict of interest

### References

1. Busatto, C. ; Vianna, J.S ; Junior, L.V.D.S ; Ramis, I.B. ; Eduardo, P. and Almeida da Silva, P.E. *Mycobacterium avium* : an overview. *Tuberculosis* 2019 ; 114 : 127-134
2. Organization WHO: Global Tuberculosis Report 2014. World Health Organization; 2015.
3. Griffith, D.E.; Aksamit, T.; Brown-Elliott, B.A., Catanzaro, A.; Daley, C.; Gordin, F. *et al.* An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am.J. Respir. Crit. Care. Med.* 2007; 175:367–416.
4. Horssburgh, C.R.; Mason, U.G.; Farhi, D.C. and Isenman, M.D. Disseminated

- infection with *Mycobacterium avium*-intracellulare. A report of 13 cases and a review of the literature. *Medecine* 1985 ; 61: 36
5. Collins, L.F.; Clement, M.F. and Stout, J.E. Incidence, long term outcomes, and healthcare utilization of patients with human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome and disseminated *Mycobacterium avium* complex from 1992-2015. *Open Forum Infect. Dis.* 2017 ; 4(3):1-7
  6. Agizew, T. ; Basotli, J. ; Alexander, H. ; Boy, R. ; Letsibogo, G. ; Auld, A. *et al.* Higher-than-expected prevalence of nontuberculous mycobacteria in HIV setting in Botswana: implications for diagnostic algorithms using Xpert MTB/RIF assay. *PLoS One* 2017 ; 12(2): e0189981
  7. Griffith, D.E. Mycobacteria as pathogens of respiratory infection. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 1998 ; 12: 593-611.
  8. Prince, D.S. ; Peterson, D.D. ; Steiner, R.M. ; Gottlieb, J.E. ; Scott, R. ; Israel, H.L. ; Figueroa, W.G. and Fish, J.E. Infection with *Mycobacterium avium* complex in patients without predisposing conditions. *NEJM.* 1989 ; 321: 863
  9. Ganbat, D. ; Seehase, S. ; Richter, E. ; Vollmer, E. ; Reiling, N. ; Fellenberg, K. ; Gaede, K.J. ; Kugler, C. and Goldmann, T. Mycobacteria infect different cell types in the human lung and cause species dependent cellular changes in infected cells. *BMC Pulmonary Medicine* 2016 ; 16: 19
  10. Yu, K. ; Song, L. ; Zhang, J. and Li, N. A young boy with disseminated *Mycobacterium avium* complex infection. *International Journal of Infectious Diseases* 2019 ; 81 : 10-11
  11. Xu, X. ; Lao, X. ; Zhang, C. ; Cao, C. ; Ding, H. ; Pang, Y. ; Ning, Q. ; Zou, J. ; Zang, N. ; Hu, D. and Chen, M. Chronic *Mycobacterium avium* skin and soft tissue infection complicated with scalp osteomyelitis possibly secondary to anti-interferon- $\gamma$  autoantibody formation. *BMC Infectious Diseases* 2019 ; 19 : 203
  12. Bermudez, L.E. ; Wagner, D. and Sosnowska, D. Mechanisms of *Mycobacterium avium* pathogenesis. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis* 2000 ; 48 : 521-527
  13. Carter, J. ; Young, L.S and Bermudez, L.E. A subinhibitory concentration of clarithromycin inhibits *Mycobacterium avium* complex biofilm formation. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 ; 48(1) : 428-438
  14. Bohlson, S.S.; Strasser, J.A. ; Bower, J.J. and Schorey, J.S. Role of complement in *Mycobacterium avium* pathogenesis: in vivo and in vitro analyses of the host response to infection in the absence of complement component C3. *Infection and Immunity.* 2001 ; 7729-7735.
  15. Bermudez, L.E. Differential mechanisms of intracellular killing of *Mycobacterium avium* and *Listeria monocytogenes* by activated human and murine macrophages. The role of nitric oxide. *Clin. Exp. Immunol.* 1993 ; 91 : 277
  16. Gomes, M.S. ; Florido, M. ; Pais, T.E. ; Appelberg, R. ; Rabinovitch, M. and Kaplan, G. Improved clearance of *Mycobacterium avium* upon disruption of the inducible nitric oxide synthase gene. 1999 ; *J. Immunol.* 162 : 6734-6739
  17. Bermudez, L.E. Production of transforming growth factor  $\beta$  by *Mycobacterium avium* infected macrophages is associated with unresponsiveness to interferon-gamma. *J. Immunol.* 1993 ; 150 : 1838-1843
  18. Bermudez, J.E. and Champs, J. Infection with *M. avium* induces production of IL-10 and administration of IL-10 antibody is associated with enhanced resistance to infection in mice. *Infect. Immun.* 1993 ; 61 : 3093-3096
  19. Hinkovska-Galcheva, V., Clark, A., VanWay, S., T. ;Huang, J.B. ; Hiraoka, M., Abe, A. ; Borofsky, M.; Kunhel, R.G. ; Shayman, J.A. ; Shayman, J.A.; Lanni, F.; Petty, H.R. and Boxer, L.A. Ceramide kianse propotes Ca<sup>2+</sup> signaling near IgG-opsonized targets and enhances phagolysosomal fusion in CIS-1 cells. *Journal of lipid Research.* 2007 ; 49 : 531-542.

20. Mellstrom, B. and Naranjo, R. Ca<sup>2+</sup>-dependent transcriptional repression and derepression: DREAM, a direct effector. *Semin. Cell. Dev. Biol.* 2001 ; 12 : 59-63.
21. Anes, E.; Kuehnelt, M.P.; Bos, E.; Moniz-Pereira, J.; Habermann, A. and Griffiths, G. Selected lipids activate phagosome actin assembly and maturation resulting in killing of pathogenic mycobacteria. *Natu. Cell. Biol.* 2003 ; 5 : 793-802
22. Anes, E.; Peyron, P.; Staali, L.; Jordao, L.; Gutierrez, G.G.; Kress, H.; Hagedorn, M.; Maridonneau-Parini, I.; Skinner, M.A.; Wildeman, A.G.; Kalamidas, S.A.; Kuehnelt, M.P. and Griffiths, G. Dynamic life and death interactions between *Mycobacterium smegmatis* and J774 macrophages. *Cellular Microbiology* 2006 ; 8(6) : 939-960
23. Staali, L.; Mörgelin, M.; Björck, L. and Tapper, H. *Streptococcus pyogenes* expressing M and M-like surface proteins and phagocytosed but survive inside human neutrophils. *Cellular Microbiology* 2003 ; 5(4):253-265
24. Gutierrez, M.G.; Mishra, B. B; Jordao, L.; Elliott, E.; Anes, E. and Griffiths, G. NF-κB activation controls phagolysosome fusion-mediated killing of mycobacteria by macrophages. *The Journal of Immunology* 2008 ; 181 : 2651-2663
25. Biswas, D. ; Qureshi, O.S. ; Lee, W.Y. ; Croudace, J.E. ; Mura, M. and Lammas, D.A. ATP-induced autophagy is associated with rapid killing of intracellular mycobacteria within human monocytes/macrophages. *BMC Immunology.* 2008 ; 9 :35
26. Malik, Z.A.; Denning, G.M. and Kusner, D.J. Inhibition of Ca<sup>2+</sup> signaling by *Mycobacterium tuberculosis* is associated with decreased phagosome-lysosome fusion and increased survival within human macrophages. *J.Exp.Med.* 2000 ; 191: 287.
27. Malik, Z.A.; Iyer, S.S. and Kusner, D.J. *Mycobacterium tuberculosis* phagosomes exhibit altered calmodulin-dependent signal transduction: contribution to inhibition of phagosome-lysosome fusion and intracellular survival in human macrophages. *J. Immunol.* 2001; 166 :3392
28. Vergne, I.; Chua, J., Singh, S.B. and Deretic, V. Cell biology of mycobacterium tuberculosis phagosome. *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* 2004 ; 20 : 367-394.
29. Malik, A., Thompson, C.R.; Hashimi, S.; Porter, B.; Iyer, S.S. and Kusner, D.J. Cutting Edge: *Mycobacterium tuberculosis* blocks Ca<sup>2+</sup> signaling and phagosome maturation in human macrophages via specific inhibition of sphingosine kinase. *J. of Immunology.* 2003 ; 170:2811-15
30. Yeruva, V.C. ; Savanagouder, M. ; Khandelwal, R. ; Kulkarni, A. ; Sharma, Y. and Raghunand, T.R. The *Mycobacterium tuberculosis* desaturase DesA1 (Rv0824c) is a Ca<sup>2+</sup> binding protein. *Biochem. Biophys. Res. Commu.* 2016; 480(1) : 29-35
31. Staali, L. ; Monteil, H. and Colin, D.A. The pore-forming leukotoxins from *Staphylococcus aureus* open Ca<sup>2+</sup> channels in human polymorphonuclear neutrophils. *J. membr.Biol.* 1998 ; 162 : 209-216.
32. Mandeville, J.T. and Maxfield, F.R. Calcium and signal transduction in granulocytes. *Curr. Opin. Hematol.* 1966 ; 3(1) : 63-70.
33. Roy, D. ; Liston, D.R. ; Idone, V.J. ; Di, A. ; Nelson, D.J. ; Pujol, C. ; Bliska, J.B. ; Chakrabarti, S. and Andrews, N.W. A process for controlling intracellular bacterial infections induced by membrane injury. *Science* 2004 ; 304 (5676): 1515-58
34. Jaconi, M.E.E. ; Lew, D.P. ; Carpentier, K.E. ; Magnusson, K.E. ; Sjörgren, M. and Stendahl, O. Cytosolic free calcium elevation mediates the phagosome-lysosome fusion during phagocytosis in human neutrophils. *The Journal of Cell Biology.* 1990; 10 : 1555-1564.
35. Caamano, J. and C.A. Hunter. NFκB family of transcription factors: central regulators of innate and adaptive immune functions. *Clin. Microbiol.Rev.* 2002 ; 15 : 414-429
36. Delhale, S.R.; Blasius, M. ; Dicato, M. and Diederich, M. A beginner's guide to NFκB signaling pathways. *Annu. NY. Acad. Sci.* 2004 ; 1030 :1-13
37. Misra, U.K. and Pizzo, S.V. Ligation of the alpha2M\*signaling receptor regulates synthesis of cytosolic phospholipase A2. *Arch. Biochem. Biophys.* 2001; 386(2) : 227-232.

## Original Article

# Les délais d'accès au marché des médicaments innovants en Algérie : Le cas des anticancéreux

## Market access for innovative medicines in Algeria: The case of oncology drugs

AISSAOUI A.<sup>1</sup>, KADDAR M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Université de Paris-Dauphine

<sup>2</sup>Independant Consultant, Health Economist.

---

### Résumé

L'arrivée d'innovations thérapeutiques et notamment de nouveaux traitements contre le cancer a transformé le marché du médicament du fait tant des gains en efficacité et en qualité de la prise en charge que des coûts croissants des traitements et des prix élevés de ces médicaments. En Algérie, l'accès à ces nouveaux traitements est relativement récent avec la reconnaissance du cancer comme une priorité de santé publique et la mise en place d'un plan national multidimensionnel incluant les infrastructures et les nouveaux traitements coûteux et importés. Notre étude se pose la question des délais d'accès en Algérie aux traitements innovants contre le cancer : quels sont les anticancéreux enregistrés en Europe et qui le sont également en Algérie ? Quel est le délai observé pour que ces traitements soient disponibles au niveau des centres hospitaliers spécialisés ? Quels sont les mécanismes utilisés pour enregistrer et rendre ces nouveaux traitements disponibles ? Quels sont les délais pour ce faire ? Cet article présente l'évolution observée au cours de la dernière décennie et propose une analyse empirique des mécanismes mis en œuvre par les pouvoirs publics pour favoriser l'introduction et l'accès de ces nouveaux médicaments en Algérie. Les effets des mécanismes sur les délais et sur les prix ont été traités brièvement. Nous abordons également la question de l'évaluation médico-économique car sans l'analyse des dimensions médicale et économique, l'introduction et le recours croissant aux traitements innovants et chers pourraient rapidement mettre en péril les budgets de l'Etat, de la sécurité sociale et des ménages concernés.

**Mots clés :** Médicament, accès au marché, prix, cancer, innovation thérapeutiques, Algérie

### Abstract

The advent of therapeutic innovations, including new treatments for cancer, has transformed the Algerian prescription pharmaceuticals market contributing to gains in efficiency and quality. However, these innovations are also costly to the health budget due to the higher prices of these drugs. In Algeria, access to these new treatments is relatively recent with the recognition of cancer as a public health priority and the implementation of a multidimensional national plan including infrastructure and new expensive imported treatments.

This study poses the following questions of the timely access in Algeria to the innovative treatments against cancer: Which anti-cancer drugs licensed in Europe are also licensed in Algeria? How long does it take for these treatments to be licensed and then made available to the specialist hospitals? What are the mechanisms used to license these new treatments?

This article describes the evolution observed over the last decade and proposes an empirical analysis of the official mechanisms in place to promote the introduction and access of these new treatments in Algeria. The effects of the official mechanisms on timing and prices are briefly discussed. Further the review suggests the use of the medico-economic evaluation in this context. Without due consideration of the economic and clinical dimensions introduction and increased use of innovative and expensive treatments could quickly jeopardize government, social security and household budgets.

**Key words:** Algeria, Cancer, innovative therapeutics, prices, availability, market access.

---

\* Corresponding author.

E-mail address: [mkaddar@hotmail.com](mailto:mkaddar@hotmail.com)

Received on: 21.11.2018

Accepted on: 13.01.2019

## 1. Introduction

Au cours de ces dix dernières années, le marché pharmaceutique en Algérie, s'est radicalement transformé avec une croissance vertigineuse passant de 800 millions au début des années 2000 à près de 4 milliards de dollars américains en 2015, ce qui en fait le plus grand marché en Afrique et le deuxième du Moyen Orient et Afrique du Nord, se classant juste après l'Arabie Saoudite<sup>i</sup>. L'importation y représente environ 60% du total en diminution relative des dernières années du fait d'une production locale en pleine expansion. Cette dernière se concentre cependant sur les médicaments génériques et couvre une grande partie des besoins courants<sup>ii</sup>. La prise en charge de certaines maladies graves et chroniques ainsi que l'accès aux innovations thérapeutiques dépendent très largement des importations.

La mutation et la croissance du marché des médicaments ont certainement été facilitées par l'augmentation du prix des hydrocarbures et des revenus durant les années 2000 mais aussi par la croissance rapide des dépenses de santé sous l'effet de la densification de l'offre publique et privée des soins généraux et spécialisés<sup>iii</sup>. De même la multiplication du nombre de prescripteurs et de celui des producteurs, grossistes-distributeurs et des officines a considérablement élargi le champ du secteur pharmaceutique<sup>iv</sup>. Par ailleurs, la transition démographique et épidémiologique a induit une augmentation considérable des cas de maladies chroniques et non transmissibles contribuant à l'augmentation rapide et diversifiée de la demande de soins et de produits pharmaceutiques.

### Cancer : une priorité nationale

Le cancer représente un véritable enjeu de santé publique en Algérie. Dès l'année 2012, les autorités sanitaires ont estimé à près de 45000 le nombre de patients atteints du cancer, un chiffre en expansion rapide puisqu'au début des années 2000, les cas recensés s'élevaient à 27000<sup>v</sup>. De multiples actions de lutte contre le cancer sont entamées notamment après l'adoption, dans le cadre de la loi des finances de 2011, du « fonds de lutte contre le cancer » pour la prise en charge

des dépenses liées à la prévention ainsi qu'au traitement du cancer. La mise en œuvre du Plan National Cancer 2015-2019 pour lequel un budget d'un montant d'environ 1,7 milliards d'euros a été attribué marque une étape décisive. Ce plan se donne pour objectif: « la réduction de la mortalité et de la morbidité par le cancer et l'amélioration de la qualité de vie pendant et après le traitement ». L'enveloppe budgétaire allouée aux médicaments anti-cancéreux augmente considérablement pour atteindre 29,7 milliards de Dinars Algériens (DA) en 2012 et 37 milliards de DA en 2014 (environ 456 millions de dollars américains), soit 60% du budget de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux PCH. Une grande part est allouée aux médicaments dits de « la thérapie ciblée »<sup>vi</sup>, cette dernière représentée 10% des produits de la classe oncologie en 2005 mais plus de 63% en 2015.

### Régulation pharmaceutique des anticancéreux

La régulation pharmaceutique est la prérogative du Ministère de la Santé et de la Réforme Hospitalière (MSPRH) à travers sa Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM) et du Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques (LNCPP) qui sont respectivement responsables de l'enregistrement du médicament et du contrôle de l'importation et de la production des médicaments. En plus de ces prérogatives, le MSPRH doit s'assurer de « favoriser l'accès au produit pharmaceutique de qualité, de réduire la facture des médicaments à l'importation, de maîtriser les dépenses des médicaments, et enfin de développer la production locale ». Pour ce qui est des médicaments à usage hospitalier et notamment des anticancéreux, les prérogatives du MSPRH s'étendent à la régulation du prix ainsi qu'à leur financement. Par ailleurs, afin de favoriser l'accès aux médicaments non fabriqués localement et notamment les médicaments innovants de la thérapie ciblée (anticorps monoclonaux, inhibiteurs de la tyrosine kinase, *etc.*), le MSPRH a utilisé la procédure d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU), officialisée par un arrêté ministériel de 2007. Ce mécanisme exceptionnel permet l'utilisation des médicaments non enregistrés en Algérie et ciblant des maladies graves et rares telles que

certaines cancers pour lesquelles il n'existe pas d'alternative thérapeutique. Par son caractère exceptionnel ce mécanisme permet l'accès rapide aux innovations thérapeutiques qui sont souvent très coûteuses. Dès l'année 2012, plus de 40 anticancéreux étaient listés comme médicaments bénéficiant d'une ATU et destinés aux établissements de santé. Cependant, depuis la fin de l'année 2014, on a pu constater une stagnation des dépenses et un recours plus limité à la procédure dite des ATU.

## 2. Objectifs

A priori le délai d'accès au marché de médicaments innovants peut être influencé par deux facteurs. Le premier est local et concerne le délai des procédures d'enregistrement de fixation des prix et du niveau de remboursement. Le deuxième est externe et concerne le fabricant du produit et sa propre stratégie par rapport au marché algérien et notamment par rapport au prix souhaité du produit. En effet, généralement, l'industriel peut programmer volontairement l'accès de son produit dans un marché de sorte à ne pas être impacté par les procédures de prix de référence internationale. Néanmoins, pour des raisons évidentes de confidentialité d'informations industrielles, il nous sera difficile de traiter ce point et de déterminer jusqu'à quel degré les délais sont influencés ou non par la stratégie du fabricant.

Dans notre étude, nous évaluerons les effets des mesures prises par les autorités nationales pour réduire les délais d'accès aux innovations thérapeutiques, une d'elles est la procédure de l'ATU. Pour ce faire, notre recherche propose une analyse empirique, consistant à observer rétrospectivement l'accès au marché algérien des médicaments anti-cancer.

Il s'agit d'identifier les innovations présentes sur le marché algérien au cours des dix dernières années. Nous évaluerons les délais d'accès de ces produits en mesurant l'évolution des délais d'enregistrement de ces innovations. Puis nous nous intéresserons aux délais observés pour rendre ces produits disponibles au niveau des établissements hospitaliers universitaires en particulier. Ceci nous permettant de voir les effets de l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) sur les délais des disponibilités des

produits. Enfin, du fait du flux régulier d'arrivées sur le marché mondial d'innovations thérapeutiques coûteuses<sup>vii</sup>, nous examinerons si l'évolution de l'accès au marché favorise aussi les médicaments à prix élevé.

En pratique, l'étude visera trois objectifs :

- Identifier les médicaments innovants du cancer ;
- Estimer leurs délais d'accès au marché algérien ;
- Evaluer les facteurs qui ont une influence sur les délais d'accès.

## 3. Méthodes

Nous retiendrons un échantillon homogène de médicaments anticancéreux qui visent à allonger la durée de survie : nous nous sommes intéressés principalement aux agents antinéoplasiques les « ATC L01 ». Cependant, d'autres agents n'appartenant pas à cette classe pharmacologique peuvent avoir ces propriétés, d'où l'inclusion dans notre échantillon de certaines thérapies endocrines les « ATC L02 » et à certains « ATC L04 » utilisés comme agents anti-tumoraux en oncologie, (comme les analogues de la thalidomide dans le traitement du myélome multiple).

### 3.1 Sélection des données

Nous avons identifié les médicaments à partir de leur autorisation de mise sur le marché (AMM) obtenue au niveau de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) ceci afin d'avoir un point de référence. Nous avons considéré les dates des AMM obtenues sur la période de janvier 2000 à décembre 2012 auprès de l'EMA. Le choix de cette période est justifié par le fait que la mise en place des programmes de lutte contre le cancer en Algérie a débuté au cours des années 2000. Par ailleurs, cette période tient compte de l'arrivée des premiers anticancéreux innovants en chimiothérapie, avec la mise sur le marché d'anticancéreux à voie orale (tel que TEMODAL® et XELODA®), et la commercialisation des premières thérapies ciblées du GLIVEC® ou encore la mise sur le marché d'anticorps monoclonaux tel que l'AVASTIN®, disponible au début des années 2000.

### **Mesures des délais d'accès et de disponibilité des anticancéreux**

Une fois notre échantillon déterminé, nous avons identifié si ces médicaments avaient été enregistrés par les autorités algériennes (Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière, MSPRH) et s'ils avaient été rendus effectivement disponibles dans les centres anti cancer (CAC) et notamment au niveau du CAC de la capitale du pays : le Centre Pierre et Marie Curie (CPMC). Pour chaque médicament identifié, nous avons retenu les dates d'enregistrement au MSPRH et les premières dates d'inscription au CPMC d'Alger. Ainsi, il nous a été possible de calculer les séquences de temps écoulé entre l'EMA et le MSPRH et les séquences entre l'EMA et le CPMC. Puis, nous avons cherché à savoir, parmi les médicaments identifiés, si certains d'entre eux ont bénéficié de la procédure de l'ATU pour être mis sur le marché, cela sur la base de l'arrêté de 2012 qui fixe la liste des médicaments disposant d'ATU. Enfin pour tous les médicaments identifiés, nous nous sommes renseignés sur les prix, à partir du prix unitaire de la Pharmacie Centrale Hospitalière (PCH) pour l'année 2014.

## **4. Résultats**

### **4.1 Anticancéreux innovants disponibles en Algérie**

Notre estimation révèle que près de 50 % (23/47) des anticancéreux enregistrés par l'EMA l'ont été en Algérie sur la période 1999-2014. Notons que durant la période 1999-2005 aucune innovation thérapeutique n'avait été enregistrée alors que 14 nouvelles molécules étaient présentes sur le marché européen. C'est seulement à partir de l'année 2006 que les enregistrements par le MSPRH ainsi que les disponibilités en anticancéreux innovants au CPMC ont commencé à croître (Figure 1). Sur les mêmes périodes, les dépenses pharmaceutiques ont connu une évolution sans précédent comme indiqué par les chiffres de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux (PCH). Cette dernière a estimé, qu'entre l'année 2005 et 2013 son budget a augmenté de près de 450% et que

les dépenses en médicaments anti-cancéreux ont représenté près de la moitié de son budget (37 Milliards de DA en 2014, soit plus de 456 millions de dollars américains)<sup>viii</sup>. C'est là un changement radical de la structure des importations pharmaceutiques pour les établissements hospitaliers publics. Il faudra s'interroger si ce rythme de croissance est justifié en termes de santé publique mais aussi tenable et pérenne sur le plan financier.

Notons que dans l'échantillon retenu des médicaments, 7 des 17 médicaments considérés comme « orphelins » par l'EMA sont inscrits dans la nomenclature algérienne. Sur les 23 médicaments enregistrés, 11 d'entre eux ont bénéficié de la procédure de l'ATU. Enfin notons que 5 médicaments sur 47 sont présents en Algérie sous forme de médicaments « génériques ».

### **4.2 Délais d'accès des anticancéreux innovants**

Les délais d'accès et de disponibilité ont connu une forte baisse passant à près de 60 mois durant la période 2005-2006, à près de 15 mois en 2007-2008. Cependant cette baisse notable a cessé dès l'année 2009, puisque les délais d'accès et de disponibilités ont retrouvé un niveau élevé, autour de 40 mois. Notons au passage que durant l'année 2010 aucun médicament innovant n'est enregistré sur le marché algérien. Ainsi, sur la période 2005-2013, hormis la période 2007-2008, on peut dire que les délais ont connu une faible évolution, avec une diminution de près de 10 mois.

Le temps moyen requis avant que les patients n'aient accès à ces innovations (EMA-CPMC) est estimé à près de 50 mois. La séquence la plus longue correspondrait au segment EMA-MSPRH qui représente 81% du temps enregistré. Il faudrait nuancer ce constat car cette phase peut aussi être liée soit à une stratégie commerciale des firmes pharmaceutiques, soit encore liée au délai d'évaluation ou encore de négociation des prix. La séquence entre l'enregistrement MSPRH et CPMC serait de seulement 2 mois, cependant, cette phase affiche une variation importante entre -27 et +13 mois (Tableau 1) mais précisons que cette valeur négative de -27 mois serait due à l'ATU, qui permet au CPMC de disposer du

produit avant l'enregistrement du produit par le MSPRH. Il existe donc bien un « effet ATU » dans les délais, puisque les médicaments avec ATU sont disponibles plus rapidement au CPMC.

#### 4.3 Effet ATU

L'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) est une procédure exceptionnelle qui existe depuis les années 90 et confirmée par les autorités en 2007 par arrêté ministériel. Cette procédure permet l'utilisation des médicaments non enregistrés par le MSPRH, et concerne les médicaments qui ciblent les maladies graves et rares tels que certains cancers et pour lesquelles il n'existe pas d'alternative thérapeutique. Par son caractère exceptionnel l'ATU est aussi considérée comme une procédure qui accélère l'accès aux médicaments innovants par rapport à la procédure classique d'enregistrement, de fixation de prix et de décision de prise en charge. Dans notre échantillon d'étude, nous constatons que généralement les médicaments anticancéreux subissent des délais de plus de 45 mois, soit près de 4 ans. Sans information explicite sur les procédures d'évaluation et d'enregistrement, il est difficile d'expliquer les causes réelles des délais subis. Cependant on constate qu'il y a une réduction de délai de près de 6 mois pour les médicaments ayant pu bénéficier de l'ATU par rapport aux médicaments qui sont passés par la procédure classique. De même on constate qu'il y a une avance de 7 mois dans les délais d'enregistrement entre le MSPRH et le CPMC. Ce qui est un gain de temps non négligeable pour un CAC au regard de la sévérité de certains cancers et du diagnostic de certains patients.

#### 4.4 ATU : un effet inflationniste ?

Par ailleurs du fait de la réduction des délais d'enregistrement, la procédure de l'ATU favorise l'accès à des médicaments considérés comme prioritaires dans la prise en charge de certaines pathologies et ainsi accélère l'introduction de certaines innovations qui sont le plus souvent à prix élevés par rapport à la moyenne des prix des produits utilisés en Algérie. En effet, au niveau de la PCH en 2014,

pour les anticancéreux de la voie orale, on observe que le prix unitaire est estimé à 90 € en moyenne. Les prix pouvant aller de 15 € pour un comprimé de Lapatinib à 260 € pour un comprimé de Lenalidomide (Figure 2). Pour les injectables, on observe un prix moyen estimé à 845 € avec une variation allant de 209 € pour la Vinflunine à 2055 € pour le Bevacizumab (Figure 2).

Cette disparité des prix des médicaments se confirme lorsque l'on estime le coût par cycle de traitement, il est en moyenne de 2800 euros : 500 € pour le Fluvestrant pour le coût le plus bas et 5500 € pour Lenalidomide (Figure 3) pour le coût le plus élevé.

Ainsi en observant la relation entre les délais d'accès au CPMC et les prix de vente des médicaments par la PCH pour l'année 2014, on note que les délais de disponibilité ont tendance à être plus courts, pour les médicaments aux prix les plus élevés (Figure 4). Si cette tendance venait à se confirmer pour tous les autres produits bénéficiant d'ATU on pourrait alors s'attendre à une inflation des prix des médicaments avec ATU. Cela dit, la relation prix élevé et délais reste à vérifier plus en détail. Du fait de la faible taille de notre échantillon et du coefficient de détermination ( $R^2$ ) égal à 0.18, le résultat obtenu de régression linéaire doit être pris avec précaution (Figure 4).

#### *Les limites de cette étude*

Notre étude comporte certaines limites. La première étant la taille de notre échantillon : en effet, avec seulement 23 médicaments observés nous ne pouvons pas développer d'autres analyses descriptives ou donner plus de poids à nos observations et conclusions. Une des améliorations possibles serait l'observation du niveau de disponibilité dans d'autres CAC, au-delà du CPMC d'Alger, comme le montre une étude italienne sur les délais d'accès au marché dans les établissements italiens<sup>ix</sup>.

Une deuxième option serait d'étendre l'étude à l'ensemble des anticancéreux compris dans la liste des ATU en incluant notamment les immunostimulants « ATC L03 » et tous les autres anticancéreux.

Une autre limite de notre étude est la non prise en compte de la PCH dans les procédures

d'accès. On aurait pu considérer les délais d'achats et de livraison des médicaments, avec ou sans ATU, entre la PCH et les CAC. Enfin plus d'informations sur les stratégies commerciales des fabricants par rapport au marché algérien nous auraient permis de fournir des éléments plus factuels sur l'introduction et les délais d'accès aux médicaments anti cancer et de mieux estimer les effets de l'ATU.

## Conclusion

Il est évident qu'avec la mise en place du plan national de lutte contre le cancer, l'importance consacrée aux maladies non transmissibles et l'augmentation des budgets qui y sont consacrés, l'accès aux médicaments innovants a progressé en Algérie. L'utilisation de la procédure de l'ATU a amélioré la disponibilité des produits en réduisant les délais de traitement des dossiers d'enregistrement. Toutefois, l'arrivée d'autres innovations toujours plus chères, risque de mettre en difficulté non seulement les équilibres financiers et budgétaires du Ministère de la Santé et des organismes de la sécurité sociale mais aussi la mise en œuvre du Plan National Cancer dans son volet médicaments et traitements.

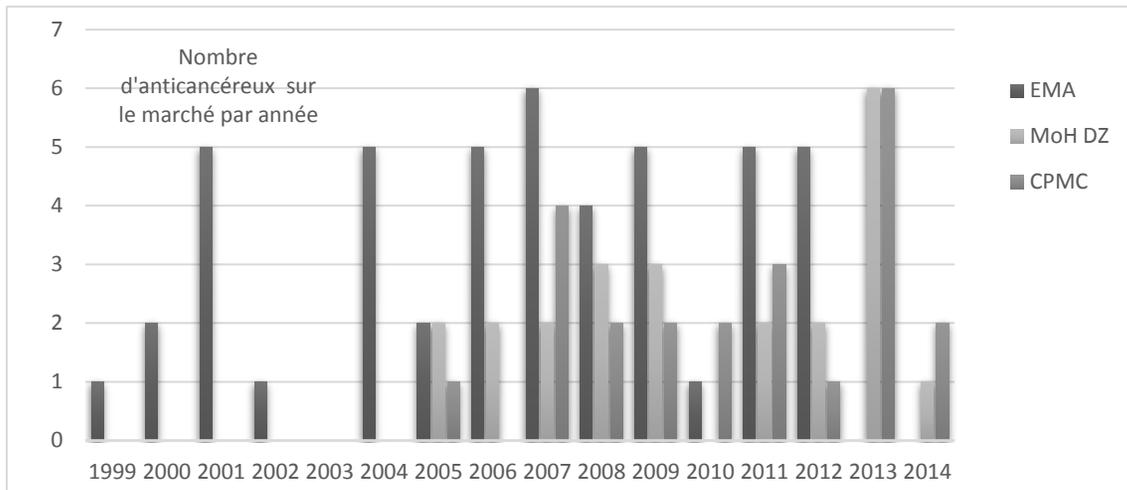
En effet, déjà dès l'année 2014, pour des raisons budgétaires, jugeant ses effets « inflationnistes » l'utilisation de la procédure de l'ATU a été quelque peu freinée. C'est une tendance d'autant plus compréhensible que le pays connaît un affaiblissement considérable de ses recettes financières extérieures et une compétition entre les différentes priorités sanitaires et sociales. Par nature, cette procédure ATU devrait rester exceptionnelle d'autant plus que les structures et outils de régulation du marché pharmaceutique sont appelés à se renforcer.

Une des voies à explorer sérieusement pour éviter les mesures administratives de rationnement, serait d'utiliser plus systématiquement des approches d'évaluation médico-économique des marchés, des produits pharmaceutiques et des stratégies thérapeutiques. Voies à explorer sérieusement pour éviter les mesures administratives de rationnement, serait d'utiliser plus systématiquement des approches d'évaluation médico-économique des marchés, des produits pharmaceutiques et des stratégies thérapeutiques. Elles permettent de faire des

comparaisons et des arbitrages plus équilibrés entre les coûts et les bénéfices des différents produits et stratégies de traitements possibles<sup>x</sup>. Cela aurait pour effet d'optimiser les dépenses de santé et d'en tirer le meilleur service à moindre coût sur le moyen et long terme. Pour limiter le caractère inflationniste de la procédure des ATUs, les pouvoirs publics pourraient recourir, chaque fois que possible, aux génériques et aux bio-similaires répondant aux standards internationaux. Elles pourraient aussi mettre en aval de cette procédure, des outils de contrôle de profits tel que les remises obligatoires ou encore de développer des contrats pluriannuels de performance et accords prix/volume permettant ainsi de maîtriser les dépenses tout en maximisant les bénéfices et l'accès aux innovations.

De même, il serait aussi profitable de s'inspirer de quelques bonnes pratiques internationales comme par exemple les dispositions de la Directive 89/105/CEE de la Communauté Européenne relative à la transparence dans la fixation des prix des médicaments<sup>xi</sup>. Celle-ci en plus d'exiger aux pays membres d'explicitier les procédures d'évaluation, de remboursement et de fixation de prix des produits pharmaceutiques, les contraint à respecter des délais de procédures à 180 jours.

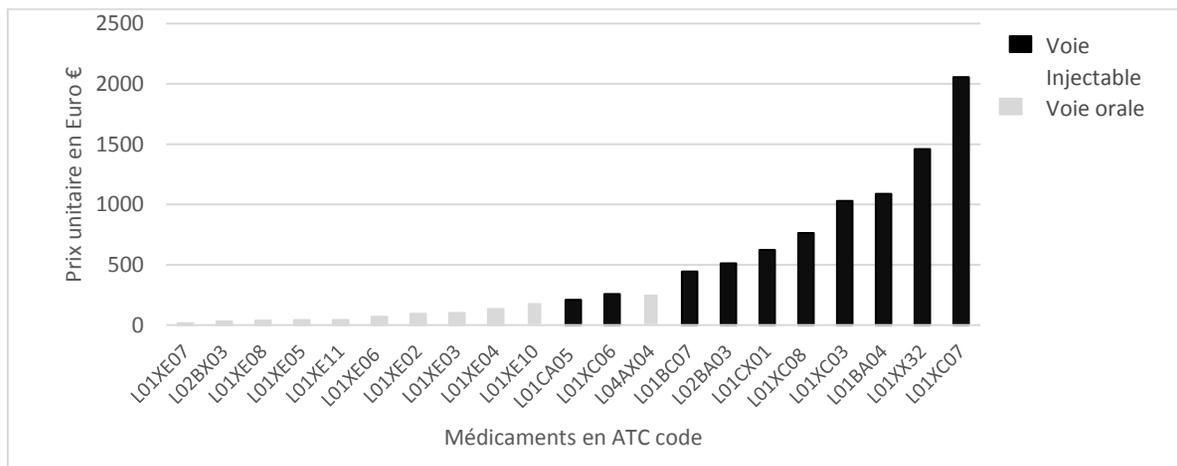
Ces approches pourraient être considérées, adaptées et mises en œuvre par exemple par la toute nouvelle agence nationale des produits pharmaceutiques.



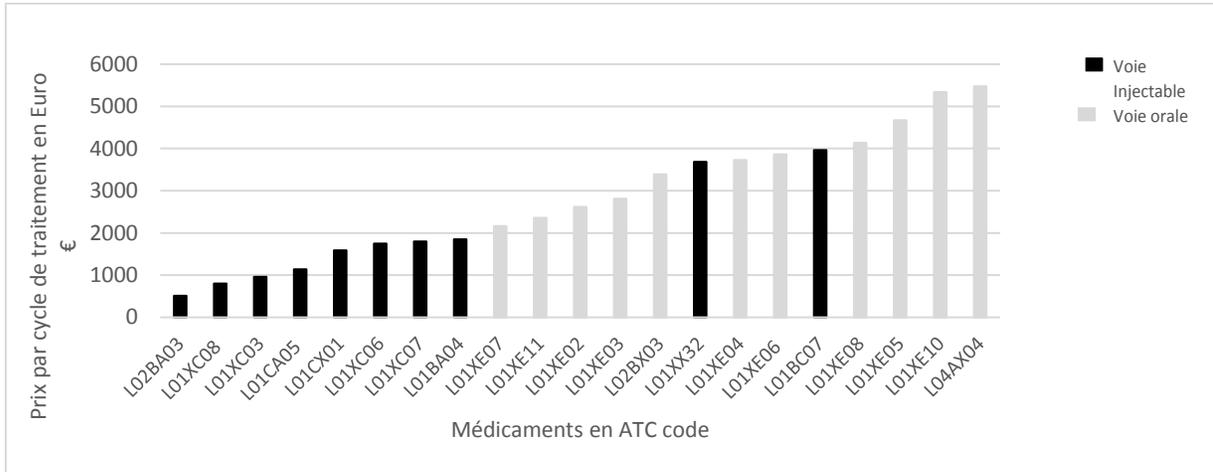
**Figure 1 :** Nombre d'anticancéreux inscrits par année par l'EMA, le MSPRH et au CPMC

**Tableau 1 :** Les délais d'enregistrement et de disponibilité (en moi

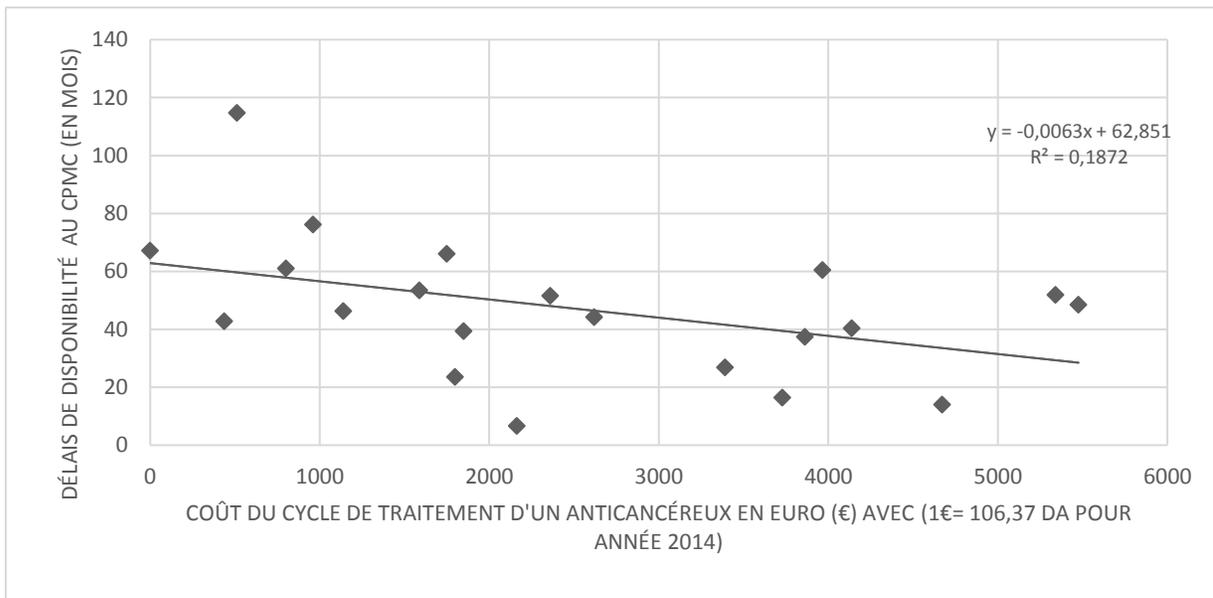
Délais en mois	EMA-MSPRH	EMA-CPMC	MSPRH-CPMC
Moyens	41,4	50,46	2
Valeur minimale	21	6,7	-27
Valeur maximale	70	114,8	13,1



**Figure 2 :** Prix unitaire PCH de l'année 2014, 1€=106,37DA



**Figure 3 :** Prix des médicaments anticancéreux en coût de cycle de traitement (Prix PCH de l'année 2014, 1€= 106,37DA)



**Figure 4 :** Délais de disponibilité en fonction du prix du médicament en Euro (€)

## Références

- BMI research. *Algeria pharmaceuticals and healthcare report*. BMI Research; 2015 Oct. Report 1759-4227.
- Zerhouni MW, El Fellousse A. *Vers un marché maghrébin du médicament. L'Institut de Prospective Économique du Monde Méditerranéen (IPEMED)*; 2013.
- Deloitte. *Un projet et une feuille de route stratégique pour l'industrie biopharmaceutique algérienne innovante (Vision 2020)*. Deloitte ; 2012 mai p. 200
- Ministère de l'Industrie. *Rapport sectoriel de l'industrie pharmaceutique Etat des lieux, enjeux et tendances lourdes ...dans le monde et en Algérie*. Ministère de l'Industrie, de la Petite et Moyenne Entreprise et de la Promotion de l'Investissement; 2011 janv
- MSPRH. *Plan National Cancer 2015-2019*. Agence Nationale de Documentation de la Santé; 2014.
- Hafed H, MSPRH. *Présentation sur la fixation des prix des médicaments en Algérie* [Internet]. 2014 janv 1; Alger. Disponible sur: [http://www.santemaghreb.com/algerie/comptes\\_rendus/jnp\\_200411/jour1\\_12\\_hafedh.pdf](http://www.santemaghreb.com/algerie/comptes_rendus/jnp_200411/jour1_12_hafedh.pdf)
- IMS Institute. *Developments in Cancer Treatments, Market Dynamics, Patient Access and Value Global Oncology Trend Report 2015*. IMS Institute for Healthcare Informatics; 2015
- Sahraoui S., Hadjadj N. *La Biotechnologie et le Cancer Accès et évaluation des innovations thérapeutiques*. Journée Parlementaire Conseil de la Nation; 24 décembre 2014
- Russo P, Mennini FS, Siviero PD, Rasi G. *Time to market and patient access to new oncology products in Italy: a multistep pathway from European context to regional health care providers*. *Ann Oncol*. 1 oct 2010;21(10):2081-7
- Vogler, S., Paris, V., Ferrario, A. et al. *How Can Pricing and Reimbursement Policies Improve Affordable Access to Medicines? Lessons Learned from European Countries*. *Appl Health Econ Health Policy* (2017). doi:10.1007/s40258-016-0300-
- Voir Consultation sur cette directive sur [http://europa.eu/rapid/press-release\\_IP-11-370\\_fr.htm](http://europa.eu/rapid/press-release_IP-11-370_fr.htm)

## Article de synthèse

# *Impact de l'alimentation et des habitudes alimentaires sur la santé du consommateur algérien*

*Impact of diet and food habits on Algerian consumer's health*

KHALED M.B. and DIAF M.

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Département de Biologie. Laboratoire de Recherche Santé & Environnement (LRES). Université Djillali Liabes de Sidi-Bel-Abbès, BP. 89, 22000. Algérie.

---

### ABSTRACT

As consumers, our diet is subject to selection. Although, society and supermarkets offer us to consume almost blindly without thinking, it is crucial to understand the impact of our eating habits. According to several surveys conducted in different regions in Algeria, especially those we performed in the western area, we observed that our diet is rich in meat and meat products, in milk and in refined sugar foods, that according to nutritionists, are not necessary to provide all essential nutrients, and would even be detrimental to our health (high fat diet, less complex carbohydrates, poor dietary fiber, and abundant protein). As a result, a significant prevalence, of non-communicable diseases (NCD) such as diabetes, overweight and obesity, some types of cancers, increases rapidly, predominantly among children and teenage groups. A national strategy should urgently be taken to reduce this prevalence and to ameliorate the health status of Algerian consumers throughout sustainable food program aiming to educate the general population about how their food choices impact their health and wellbeing.

**KEYWORDS:** Food habits, Diet, Health, Sustainable food.

### RESUME

En qualité de consommateurs, notre régime alimentaire est soumis à une sélection. Bien que la société et les supermarchés nous proposent de consommer presque aveuglément sans réfléchir, il est primordial de comprendre l'impact de nos habitudes alimentaires. Selon plusieurs enquêtes menées dans différentes régions d'Algérie, en particulier celles de l'ouest, nous avons constaté que notre régime alimentaire était riche en viande et en produits carnés, en lait et en sucres raffinés, qui, selon les spécialistes en nutrition, ne sont pas nécessaires pour fournir tous les nutriments essentiels, et serait même préjudiciables à notre santé (régime riche en graisses, glucides moins complexes, fibres alimentaires médiocres et protéines abondantes). En conséquence, une prévalence significative des maladies non transmissibles (MNT) telles que le diabète, le surpoids et l'obésité, certains types de cancers, augmente rapidement, principalement parmi les groupes d'enfants et d'adolescents. Une stratégie nationale doit être adoptée d'urgence pour réduire cette prévalence et améliorer l'état de santé des consommateurs algériens dans le cadre d'un programme d'alimentation durable visant à éduquer la population sur les incidences de leurs choix alimentaires sur leur santé et leur bien-être.

**MOTS CLES :** Habitudes alimentaires, Alimentation, Santé, Aliments durables.

---

\* Corresponding author. Tel.: +213 551152261  
E-mail: [khaled@khaledmb.co.uk](mailto:khaled@khaledmb.co.uk)

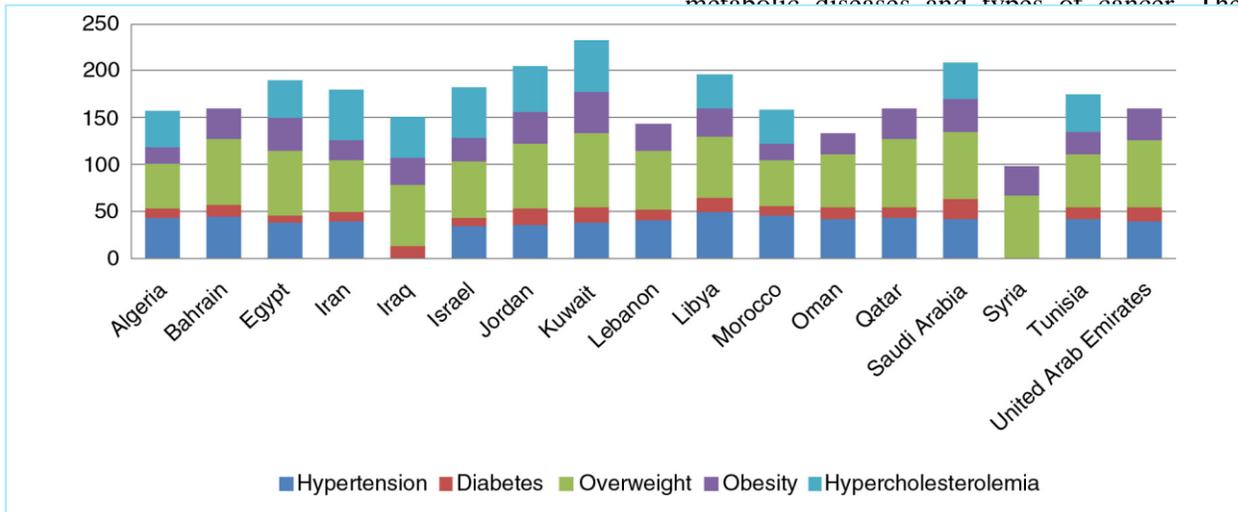
Article received on: 27.03.2019  
Article accepted on: 10.04.2019

### 1. Introduction

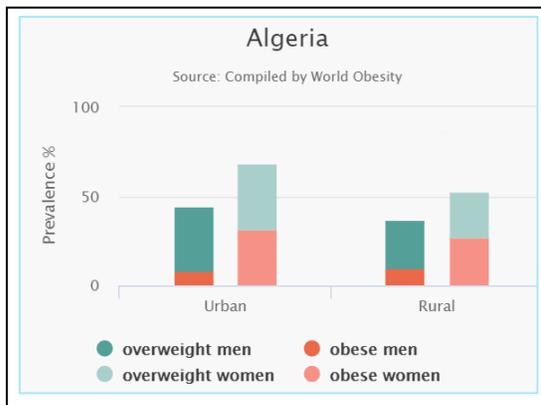
Diet plays a vital role for our existence on this planet as humankind: more than a source of nutrients that are essential to the satisfaction of our biological and physiological needs, food provides the opportunity for varied hedonic experiences, while ensuring essential social and cultural functions. Algeria, one of the Middle East and North Africa (MENA) countries, is facing a nutrition transition, affecting quality and quantity of dietary patterns characterized by high consumption of energy, fat (especially of animal origin and hydrogenated), added sugars and salty foods and low intakes of complex carbohydrates, dietary fiber, fruits and vegetables [1].

**Figure 2:** Obesity and overweight prevalence in Algeria. Data adopted from the WOF [9]

Furthermore, other factors have contributed too, such as a considerable development and urbanization, a series of challenges that include persistent food and nutrition insecurity, and a food consumption patterns contributing to an escalation in diet-related non-communicable diseases (NCDs), with a decrease in physical activity. During the last few decades, several studies [2,3], in the MENA region, have revealed an alarming increase in the prevalence of overweight and obesity associated with other metabolic diseases and types of cancer. The



**Figure 1:** The burden of CHD risk factors (%) in the Middle East and North Africa countries in 2010. Data adopted from World Health Organization [8]



The International Diabetes Foundation (IDF) showed that in 2017 the MENA region had the second highest prevalence of diabetes (9.2%), with almost 40 million people with diabetes, after North America and Caribbean region. Algeria represents a prevalence of 6.9% with

and annual cost of approximately 567 USD per diabetic person [7]. Similarly, the World Health Organization (WHO) data has revealed a significant increase in the prevalence of CVD risk factors within MENA countries, especially obesity which is responsible for almost 30-40% of CVDs, as shown on Figures 1

## 2. Eating habits of Algerian consumers

Unfortunately, the Algerian economy is depending on the hydrocarbon revenues and on the barrel of oil market. As the rest of the Maghreb countries, Algeria is confronting a serious food security challenge. Actually, Algeria is considered as the largest African country that 75% of its foodstuffs' need are covered by imports that lead to a heavy financial constraint on the national budget. In other words, Algerian diet depends slightly on food availability of local agro production [10].

It is well established that eating habits affect general well-being. Eating habits can be drawn as follows: food selection, food attitudes, food acceptance, food consumption, and food waste.

and inexpensive, accessible fish, cereals at the base of traditional cuisine and olive oil. The best traditional, familiar and preferred of its dishes is “Couscous”, traditional pastries with honey, “Chakchoukha” (sort of ratatouille or piperade) and “Chorba” (traditional soup with meat and vegetables) that remind us of celebrations, family and traditions.

Supermarkets are more and more numerous in the big cities with huge food distribution. Therefore, Algerian consumers make several food selections every day, due to a large extent to our global food supply. Of course, not all of them are healthy. The determinants of those selections set are primarily economic factors (such as cost), geographical or ecological factors (what is available locally), and culturally-based practices, beliefs and attitudes, which determine the type of raw foods available, and the ways that they are combined into edible entities (that is, cuisine).

We, Algerians, adore to consume! Without being obliged to do so, we enjoy it.

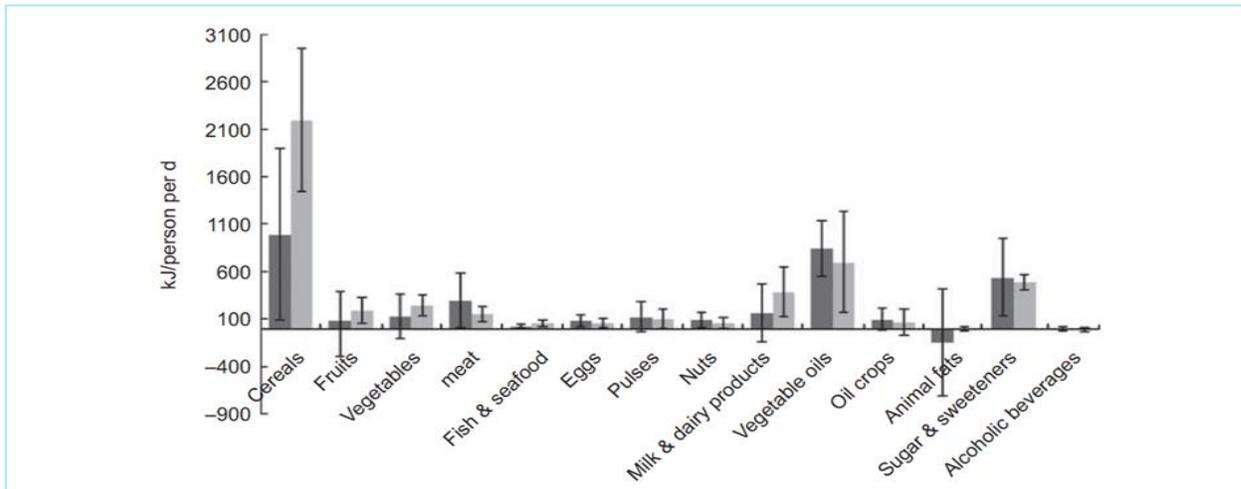


Figure 3: Changes in the availability of food groups during 1961-2007 in the Middle East (□) and North Africa (■) [1,11]

As in many other MENA countries, Algerian eating habits have significantly changed, moving away from the Mediterranean diet towards food richer in animal fat and sugar. However, most fruits and vegetables are varied

Unconsciously, we find ourselves purchasing everything. Any pretext is welcomed to satisfy our unconditional love towards impulsive consumption. So, have we ever been to a

supermarket doing specific shopping on a pre-made list? At the exit, we end up with half or one of our shopping caddy (-ies) stuffed with extra products that we had not even planned to purchase. We are attracted by advertisements, promotions, and even the layout of products. It

should be reminded that what we eat is not only determined by our nutritional needs, it does not depend solely on individual preferences, but also on cultural, psychological and social tendencies, and media pressure too. According to recent published data of the National Office of Statistics (ONS), Algerian households spend 42% of their annual expenditure exclusively on food corresponding to 1875 billion dinars [12].

We live in a busy world that keeps getting busier. Therefore, the spread of fast-food restaurants in Algeria, even in the south region, constitutes a phenomenon to take into consideration, established in major urban areas. However, not such in our neighboring countries (Morocco and Tunisia), KFC and McDonald's type of stores having difficulty to settle because of the legislation. The spread of food vending machines in public areas, at the level of our universities, schools, and hospitals, represents a new occurrence too, where unhealthy foods such snacks and sugared drinks are sold.

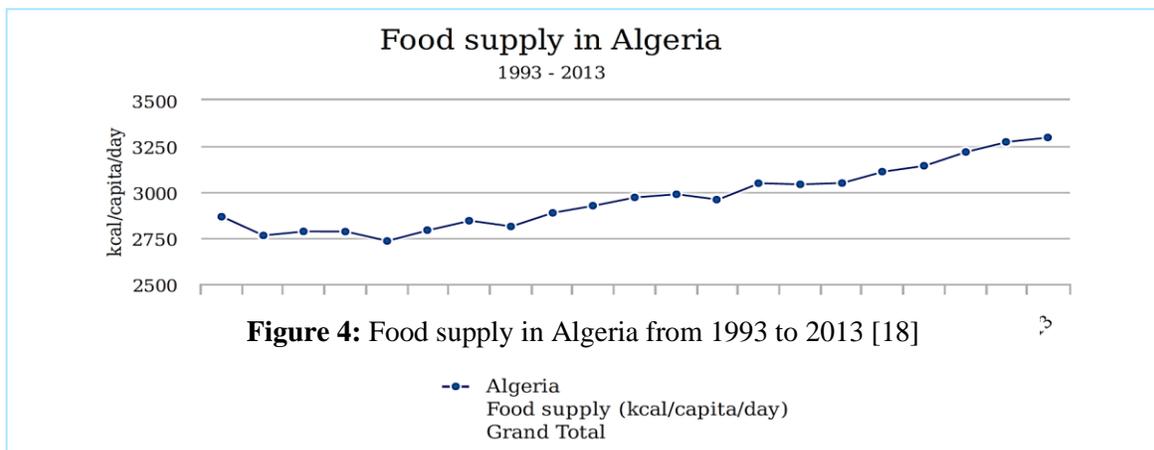
Other factors affect and guide Algerian food preferences and selection:

- The foods' sensory properties, such as taste, smell or appearance;
- Social, emotional or cognitive factors. Personal values, the way of life. Skills (e.g. cooking skills), beliefs (for or against bio, genetically modified organisms (GMOs), etc.);
- Cultural, religious, and economic factors too. Education, belonging to an ethnic group or community, availability, and visibility or the price of food that play a major role in our choices too.

### 3. Ramadan model

Ramadan fasting month constitutes a reference model, during which overconsumption of food products (or even wastefulness), reaches its peak. Consumers are seized with an immeasurable desire to purchase almost everything that crosses their way and with quantities more than sufficient. Certainly, half of these foods will unfortunately end up in the trash. This is obviously not profitable for anyone. In addition, ecologically speaking, it will have serious consequences on the environment thus posing a threat to our well-being. The excessive food consumption of households has revealed a new phenomenon, absolutely unfamiliar in the past that is "waste". This scourge is taking alarming proportions especially in the approach and during the month of Ramadan and during the summer season too. Algerian consumers should be aware and should consider consuming what they need and not everything they desire. To self-control being the golden rule. Therefore, it is major to know when, where, and how to manage budget. While caring about the quantity of goods purchased to avoid waste, because in reality, it is the greed of consumers that is much more devastating than their number.

Results obtained from surveys during Ramadan fasting period, among healthy and diabetes population, showed an overconsumption of fatty foods, especially saturated and trans, meat, traditional pastry and cakes. Dietary calories intake exceeds 2000 Kcal per day in some studies [13].



#### 4. Results from previous studies in Algeria

Referring to surveys and investigations conducted in the Algerian territory, particularly those undertaken in the western region, during the last two decades, it turns out that our diet is rich in meat, fat, and dairy products, which according to nutritionists, is absolutely not necessary to provide all the nutrients we need, and would even be detrimental to our health (too much fat, less complex carbohydrates and dietary fiber but as much protein).

The number of overweight and obese subjects continues to increase, especially among Algerian children and adolescents of both sexes [14-17].

In terms of quantity and calories, Algerian diet has improved but not necessarily in terms of quality over time. Food supplies *per capita* and per day have increased more than fivefold in half century (cf. Figure 4), so that an Algerian citizen now consumes more than 2000 kilocalories a day. In some studies, it exceeds 2500 Kcal [19] and even more reaching 3000 to 3500 Kcal [20,21]. A worrying observation because obesity leads to major health issues such as cardiovascular events, diabetes, respiratory disorders, increased blood cholesterol levels, etc. The high prevalence of NCD worldwide, especially in the Middle East and North Africa, has been attributed to rapid changes in the structure of dietary patterns [4,5, 22-25].

#### 5. Sustainable diet (the solution)

In 2010, the FAO provided the following definition: "*Sustainable diets are those diets with low environmental impacts which contribute to food and nutrition security and to healthy life for present and future generations. Sustainable diets are protective and respectful of biodiversity and ecosystems, culturally acceptable, accessible, economically fair and affordable; nutritionally adequate, safe and healthy; while optimizing natural and human*

*resources.*" [26]. Sustainable diet should be produced by agricultural models that preserve the environment, climate, soil, water, natural and domestic biodiversity, as well as the welfare of farm animals. As the President of the Federation of European Nutrition Societies (FENS) declared during the International Scientific Symposium held in Roma [27], that indeed, the current food production, food supply and food consumption systems do not fit present and future human needs, since it relies on high fossil energy use and does not correctly feed everybody, chemicals, and energy inputs, long-distance transport, low-cost human work and cultural loss. Furthermore, it could generate micronutrient and fiber deficiencies as well as excess intakes of fat and sugar promoting overweight and obesity in a general trend of reduced physical activity and body energy expenditure.

It is well recognized that high energy content of most food consumed can fit the significant needs of people with a high energy expenditure such as athletes. However, for most urbanized sedentary people this could be detrimental and leading to obesity and related diseases [28].

#### 6. Conclusion

The nutrition transition, the dietary habit modification, and the westernization of Algerian diet is not an unavoidable fact. A well-organized and an efficient strategy must be adopted to tackle this serious issue since diet is not just an economic matter and constitutes a cultural and a social occurrence. It is not just about manufacturing calories, but make our diet more diverse and balanced that is why these neglected and under-utilized species are so important. The gap between nutrition, agriculture, and health must be bridged. At a national level, leaders must work together to set up and develop policies to resolve those issues in a sustainable way.

By promoting education and increasing awareness among Algerian consumers starting with children and young population at different levels such as schools, colleges, universities, media, healthy behavior, avoiding food waste, eating more fruits and vegetables, less animal products, fresh product, local and seasonal, less packaged, we can contribute to eating better, maintain good health, and prevent NCDs.

## 7. References

1. Golzarand M., Mirmiran P., Jessri M., Toolabi K., Mojarrad M., Azizi F. Dietary trends in the Middle East and North Africa: An ecological study (1961 to 2007). *Public Health Nutr.* (2012) 15(10), 1835-1844. DOI:/10.1017/S1368980011003673
2. Bermudez O.I. and Tucker K.L. Trends in dietary patterns of Latin American populations. *Cad Saude Publica* (2003)19, Suppl. 1, S87-S99. DOI:/10.1590/S0102-11X2003000700010
3. Hawkes C. Uneven dietary development: linking the policies and processes of globalization with the nutrition transition, obesity and diet-related chronic diseases. *Global Health* (2006) 2: 4. DOI:/10.1186/1744-8603-2-4
4. Reddy K.S. Cardiovascular diseases in the developing countries: dimensions, dynamics and directions for public health action. *Public Health Nutr.* (2002);5: 231-37. DOI:/10.1079/PHN2001298
5. Atinmo T., Mirmiran P., Oyewole O.E. Belahsen R., Serra-Majem L. Breaking the poverty/malnutrition cycle in Africa and the Middle East. *Nutr. Rev.* (2009) 67, Suppl. 1, S40-S46. DOI:/10.1111/j.1753-4887.2009.00158.x
6. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8<sup>th</sup> Edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. <http://www.diabetesatlas.org>
7. World Health Organization (2011). Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: World Health Organization; 2011.
8. World Obesity Federation (WOF). Interactive obesity atlas. <https://www.worldobesitydata.org> (accessed in March 2019).
9. Chaib B. The Question of Food Security in Algeria: Between the Collapse of Petrol Price and the Growing Needs of the Population. *Advances in Economics and Business* (2019)7(1): 24-30. DOI:/10.13189/aeb.2019.070103
10. Food and Agriculture Organization of the United Nations (2011) Food Balance Sheets. <http://www.faostat.fao.org/site/368/default.aspx>
11. Direction technique chargée des statistiques sociales et des revenus. Enquête sur les dépenses de consommation et le niveau de vie des ménages 2011 Dépenses de consommation des ménages algériens en 2011 *Office National des Statistiques (ONS)* <http://www.ons.dz/IMG/pdf/consfinal.pdf> (accessed in March 2019)
12. Bencharif M., Fenaghra A., Boudaoud C., Hadji N.E.H., Benyaya H., Benabbas Y. Impact of Ramadan fasting on energy intake and anthropometry of type 2 diabetics-Study in two regions of the central highlands and southeastern Algeria. *J. Fasting Health* (2017); 5(1): 31-37. DOI:/10.22038/JFH.2017.22333.1082
13. Mekhancha-Dahel C.C., Mekhancha D.E., Bahchachi N., Benatallah L., Nezzal L. Surpoids, obésité : signes de la transition nutritionnelle chez des enfants et des adolescents scolarisés au Khroub, Algérie. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* (2005) ; 53(5) : 569-573.
14. Diaf M. Khaled MB. Prevalence of Overweight and Obesity in 8 to 15-Year-Old Children in Sidi-bel-Abbes, Algeria. *Middle East Journal of Family Medicine.* (2011); 9: 10-15.
15. Bahchachi N., Dahel-Mekhancha C.C., Rolland-Cachera M.F., Roelants M., Hauspie R., Nezzal L. Body mass index charts of Algerian children and adolescents (6-18 years) *Arch Pediatr.* (2017);24:(12):1205-13. DOI:/10.1016/j.arcped.2017.09.021
16. Didaoui H., and Khaled M.B. Impact of Dietary, Socioeconomic, and Physical Factors on Obese and Overweight

- Schoolchildren Living in Sidi-Bel-Abbes (West of Algeria) and Ain Defla (Centre). *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases* (2018) 25; (1):37-46. DOI:10.2478/rjdnmd-2018-0004
17. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Food Balance Sheets 2018. <http://www.fao.org/faostat/en/#data/FBS/visualize> (accessed in March 2019)
18. Laissaoui A. and Allem R. The eating habits of Patients with Type 2 diabetes in Algeria. *Pak J Med Sci.* (2016); 32(2): 289–293. DOI:10.12669%2Fpjms.322.9266
19. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Retrieved February 18, 2009. [http://www.fao.org/fileadmin/templates/ess/documents/food\\_security\\_statistics/FoodConsumptionNutrients\\_en.xls](http://www.fao.org/fileadmin/templates/ess/documents/food_security_statistics/FoodConsumptionNutrients_en.xls)
20. Shapouri S., Peters M., Allen S., Rosen S., Baquedano F. Food security assessment, 2010-2020. USDA (United State Department of Agriculture) GFA-21. Economic Research Service. (2010) pp 54.
21. Madanat H.N, Troutman K.P., Al-Madi B. The nutrition transition in Jordan: the political, economic and food consumption contexts. *Promot Educ* (2008);15: 6-10. DOI:10.1177/1025382307088092
22. Hosseini-Esfahani F, Jessri M, Mirmiran P., Bastan S., Azizi F. Adherence to dietary recommendations and risk of metabolic syndrome: Tehran Lipid and Glucose Study. *Metabolism* (2010); 59: 1833-1842. DOI:10.1016/j.metabol.2010.06.013
23. Ghassemi H., Harrison G., Mohammad K. (2002) An accelerated nutrition transition in Iran. *Public Health Nutr* (2002); 5(1A): 149-155. DOI:10.1079/PHN2001287
24. MehioSibai A., Nasreddine L., Mokdad A.H., Adra N., Tabet M., Hwalla N. Nutrition transition and cardiovascular disease risk factors in Middle East and North Africa countries: reviewing the evidence. *Ann Nutr Metab* (2010); 57: 193-203. DOI:10.1159/000321527
25. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Food-based dietary guidelines. (accessed in March 2019). <http://www.fao.org/nutrition/education/food-dietary-guidelines/background/sustainable-dietary-guidelines/en/>
26. Lairon D. Biodiversity and sustainable nutrition with a food-based approach. Proceedings of the International Scientific Symposium Biodiversity and sustainable diets united against hunger. 3–5 November (2010) FAO Headquarters, Rome. Italy. (2012) pp 309. E-ISBN 978-92-5-107288-2.
27. Mailliot, M., Darmon, N., Darmon, M., Lafay, L., Drewnowski, A. Nutrient-dense food groups have high energy costs: an econometric approach to nutrient profiling. *J. Nutr.* (2007); 137(7):1815-20. DOI:10.1093/jn/137.7.1815.

# Rubrique Infos : ATRSS

## Manifestations Scientifiques et Workshops



**Workshop sur**  
 « **Enjeux et Priorités de la Recherche en Santé** »,  
 à l'Hôtel Eden Resort & SPA, Ain El-Turk, Oran, les 28 et 29 juin 2017.  
*Les actes sont téléchargeables sur <https://atrss.dz>*



**Workshop sur**  
 « **Cancer et Recherche en Santé** »,  
 à Taghit, Béchar, les 21, 22 et 23 octobre 2017.  
*Les actes sont téléchargeables sur <https://atrss.dz>*



**Workshop sur**  
 « **Ethique et Recherche en Santé** » à l'Université Ammar TELIDJI, Laghouat, les 17 et 18 décembre 2017.  
*Les actes sont téléchargeables sur <https://atrss.dz>*



Conception du « **Guide du Jeune Chercheur** » pour la réalisation d'un Projet de Recherche Scientifique, septembre 2018.  
*Téléchargeables sur <https://atrss.dz>*



Elaboration et édition de la « **Charte Ethique de la Recherche en Sciences de la Santé** », juin 2018.  
*Téléchargeables sur <https://atrss.dz>*



Edition de l'ouvrage du Pr. OSSOUKINE Abdelhafid intitulé : **قضايا طبية معاصرة من منظور ايثقي - الجنين و المجين و المجين**  
 Juin 2018.

## Annuaire des Projets de Recherche

Téléchargeables sur : <https://atrss.dz>



## COOPERATION SCIENTIFIQUE

### 3<sup>ème</sup> EDITION DU PRIX SANOFI DE LA RECHERCHE EN SANTE EN ALGERIE

La société Sanofi Aventis Algérie organise en collaboration avec l'Agence Thématique de Recherche en Sciences de la Santé ATRSS et la Direction Générale de la Recherche Scientifique et du Développement Technologique du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique, la 3<sup>ème</sup> Edition du Prix Sanofi-ATRSS de la Recherche en Santé 2017 en Algérie, après celle de l'année 2014 et celle de l'année 2015.

Le **Prix Sanofi-ATRSS** de la Recherche en Santé en Algérie a pour but de récompenser et promouvoir les travaux de recherche dans le domaine de la santé, il consiste en un Concours national annuel destiné à encourager les jeunes chercheurs dans les disciplines biologiques en relation avec l'homme ou la recherche clinique afin d'accélérer le transfert de connaissances vers les applications diagnostiques et thérapeutiques.



### PRIX ROCHE ATRSS 2019 (FR)

#### Prix Roche – ATRSS de la Recherche en Cancérologie 2019

Dans le cadre de la promotion des travaux de recherche en Cancérologie, et afin d'encourager les jeunes chercheurs dans les disciplines biologiques en relation avec l'homme ou en recherche clinique, pour accélérer le transfert des connaissances vers des applications diagnostiques et thérapeutiques, l'Agence Thématique de Recherche en Sciences de la Santé ATRSS, sous tutelle de la Direction Générale de la Recherche Scientifique et du Développement Technologique DGRSDT, du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique MESRS, en collaboration avec la Société Roche SPA Algérie, lance la 1<sup>ère</sup> édition du Prix National Roche-ATRSS de la Recherche en Cancérologie 2019.



Prix Roche – ATRSS de la Recherche en Cancérologie 2019

La Direction Générale de la Recherche Scientifique et du Développement Technologique DGRSDT, du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique MESRS, a organisé en collaboration avec le Centre d'Innovation en Biotechnologies de Frankfurt FIZ (Allemagne), un Workshop qui a porté sur : «**New Biotechnologies for Precision Medicine and Precision Agriculture**».

Cet événement a eu lieu à Oran du 02 au 05 novembre 2018, en partenariat avec le Centre de Recherche en Biotechnologie de Constantine (CRBt), l'Agence Thématique de Recherche en Biotechnologies et Sciences Agroalimentaires (ATRBSA), l'Agence Thématique de Recherche en Sciences de la Santé (ATRSS) et le Centre de Recherche en Anthropologie Sociale et Culturelle (CRASC).



**Journée d'Etude sur  
« Cancer et Innovation (NANOGUN TECHNOLOGY) IMDENDRIM » et les « Cancers Radio-induits », le 28 mars 2018 au CRASC - Oran**



Dans le cadre de la réorganisation du Système National de la Recherche conformément aux nouvelles dispositions prévues par la Loi n°15-21 du 30 décembre 2015 portant loi d'orientation sur la recherche scientifique et le développement technologique, les laboratoires de recherche seront gérés par les Agences Thématiques de Recherche. Par conséquent, toute demande d'octroi de budget doit être adressée à l'Agence à laquelle est affecté le laboratoire ;

[https://atrss.dz/annonces.php?id=46&id\\_d=1260](https://atrss.dz/annonces.php?id=46&id_d=1260)



## Appels à Projets de Recherche

L'Agence Thématique de Recherche en Sciences de la Santé (ATRSS) sous couvert de la Direction Générale de la Recherche Scientifique et du Développement Technologique (DGRSDT) du Ministère de l'Enseignement Supérieur et la Recherche Scientifique, dans le cadre de création d'équipes mixtes conformément au Décret exécutif N°13-109 du 17 mars 2013 fixant les modalités de création et de fonctionnement de l'équipe de recherche, lance pour l'Année 2019, les Appels à projets de recherche suivants :

### Un Appel à Projets de Recherche Spécifique en « **Cancérologie** »

[https://atrss.dz/annonces.php?id=46&id\\_d=1252](https://atrss.dz/annonces.php?id=46&id_d=1252)



### Un Appel à Projets de Recherche dont la Thématique est : « **Envenimation Scorpionique** »

[https://atrss.dz/annonces.php?id=46&id\\_d=1254](https://atrss.dz/annonces.php?id=46&id_d=1254)



### EN PERSPECTIVE :

### Un Appel à Projets de Recherche sur : L'« **Innovation en Technologies de Santé et Intelligence Artificielle** »





*C'est une plateforme numérique en cours d'élaboration par l'ATRSS, regroupant diverses bases de données nationales sur la recherche en sciences de la santé.*

*La structure principale de la plateforme PDRS permettra de gérer l'ensemble des mécanismes de communication entre les modules et interfaces retenues.*

*Il s'agira d'une interface graphique qui aidera à la fois les administrateurs de l'ATRSS ainsi que l'ensemble des chercheurs dans les Sciences de la Santé à centraliser l'information et à l'exploiter de manière optimale.*

*La Plateforme sera accessible en ligne à tout moment par l'ensemble des acteurs de la recherche en santé en Algérie.*

**Principaux modules du PDRS :**

- *Communication (messagerie / mails groupés) entre administrateurs & chercheurs*
- *Gestion et cartographie des Etablissements, Laboratoires, Equipes, Projets, Chercheurs, Livrables, équipements (Google Maps)*
- *Edition des équipements et des budgets gérés par l'ATRSS*
- *Gestion des experts (de la candidature aux expertises)*
- *Gestion des canevas de rapports et de bilans, selon les gabarits existants*
- *Interfaces de validation des publications et des modifications*
- *Gestion des logs d'accès et de l'activité générale sur la plateforme*

**Tableau de bord statistique :**

- *Statistiques sur les financements, / établissement / laboratoire / PNRs*
- *Statistiques sur les équipements, / établissement / laboratoire / PNRs*
- *Statistiques sur l'activité de recherche (publications), / établissement / laboratoire / équipe / PNRs / chercheur*
- *Statistiques sur l'activité sur la plateforme (établissements / laboratoires / équipes / chercheurs les plus actifs)*
- *Statistiques sur les domaines / axes les plus prolifiques en recherche.*

# RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

## 1. Règles générales

Les travaux proposés doivent :

- Apporter des données nouvelles (originalité), intéressantes et valides ;
- 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 manuscript submitted to biomedical journals. N Engl J Med 1997;336:310–315*);
- Ne pas avoir été publiés, que ce soit en totalité ou en partie, sauf sous forme de résumés;
- Être conformes aux recommandations éthiques de la déclaration d'Helsinki.  
(Document officiel de l'Association médicale mondiale Adoptée par la 18<sup>ème</sup> Assemblée générale, Helsinki, juin 1964.

Les articles doivent être soumis sous forme Word « .doc ou .docx » sur le site électronique de soumission de la revue à l'adresse e-mail : **ajhs@atrss.dz**, des fichiers modèles (prototypes) sont publiés sur le site web.

Ils sont accompagnés d'une lettre signée par l'auteur correspondant indiquant :

- que tous les auteurs ont donné leur accord pour la soumission pour publication (la qualité d'auteur s'entend comme une contribution effective à la conception de l'étude ou au recueil, à l'analyse ou à l'interprétation des données et à la revue critique du manuscrit);
- que le travail, objet du manuscrit, n'a pas été publié ni soumis ou accepté pour publication en tant qu'article dans une autre revue;
- que le travail, objet du manuscrit, ne sera pas soumis pour publication dans une autre revue avant décision définitive d'acceptation ou de refus du manuscrit par le comité de lecture ;
- si le travail, objet du manuscrit, a été divulgué auparavant - et par quels moyens (communication orale ou affichée à un congrès, résumé, rapport, mémoire ou thèse, etc.) ;

## 2. Types de manuscrits

### ÉDITORIAUX (Lettre à l'éditeur)

Une lettre à la rédaction 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. Elle n'excède pas trois pages dactylographiées, un tableau et/ou une figure et

cinquante références. Elle est signée par trois auteurs au plus et ne comprend qu'une adresse pour la correspondance. La longueur du texte ne doit pas excéder 2500 mots et 20 références.

### ARTICLES ORIGINAUX

Le résumé structuré doit comporter : 1) Introduction (état actuel du problème et objectif(s) du travail), 2) Méthodes, 3) Résultats, et 4) Conclusion.

Le résumé ne doit pas excéder 250 mots. Le texte ne doit pas excéder 4500 mots et comporter plus de 30 références (cf. prototype sur le site web).

### REVUE GÉNÉRALE (Article de Revue)

Une revue générale est une synthèse critique des travaux publiés sur un thème donné et débouchant sur 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 30 pages dactylographiées et peut aller jusqu'à 200 références, et comprend des résumés français et anglais.

### MISE AU POINT

Le résumé est non structuré et ne doit pas excéder 250 mots. Le texte ne doit pas excéder 4500 mots et 60 références.

Le résumé est structuré en : 1) Introduction, 2) Résultats/Observation, 3) Conclusion.

- Le résumé ne doit pas excéder 150 mots.
- Le texte ne doit pas excéder 2500 mots et 25 références.

### CAS CLINIQUES

- Il permet de publier une ou plusieurs observations originales et bien documentées, à valeur didactique.
- Il comprend une courte introduction, l'observation réduite aux faits significatifs, un commentaire concis, une conclusion, et un résumé.
- L'observation se rapporte au temps du passé composé ou à l'imparfait.
- Il ne dépasse pas six pages dactylographiées double interligne, deux tableaux ou figures et 20 références. Il est signé par cinq auteurs au plus.

## 3. Présentation du manuscrit

### A. La page de titre

- Un titre précis et clair reflétant les objectifs de l'étude.
- Les noms des auteurs (initiale du prénom et nom de famille), l'adresse postale complète des services avec indication de l'appartenance (affiliation) de chacun des auteurs.
-

- Le nom et le numéro de téléphone, de fax et l'adresse e-mail de l'auteur correspondant à qui seront adressés les demandes de modification avant acceptation, les épreuves et les tirés à part.

#### B. Les résumés et mots-clés

Chaque article devra comporter un résumé de 250 mots au maximum, ainsi que des mots-clés (maximum 5).

Pour les articles originaux, ces résumés doivent être structurés, c'est-à-dire comporter les sous-titres suivants : Introduction et Objectifs, Sujets et Méthodes (ou Patients et Méthodes), Résultats, et Conclusions.

#### C. Le texte

Les auteurs doivent veiller à ce que les textes soumis soient clairs et facilement compréhensibles, précis et concis. Ils doivent s'assurer que le français est simple et correct, sans jargon médical. Les abréviations doivent être expliquées lors de leur première apparition dans le texte et, ensuite, être utilisées de manière cohérente et invariable. Aucune abréviation ne sera utilisée dans le titre ni dans le résumé. Pour ne pas nuire à la clarté, elles doivent être en nombre restreint.

#### D. Introduction

L'introduction se divise en trois parties :

- ✓ première partie définit le problème étudié ;
- ✓ deuxième partie résume les connaissances antérieures du problème ;
- ✓ troisième partie précise comment le problème a été abordé dans le travail rapporté.

#### E. Matériel & Méthodes (*Patients & Méthodes*)

Il contient des données techniques, scientifiques et humaines, précises et documentées, des références aux méthodes décrites antérieurement et une terminologie internationale.

#### F. Résultats

Le chapitre des résultats doit contenir uniquement des données, sans commentaire, et être agrémenté de tableaux et de figures.

L'information présente dans le texte ne doit pas faire double emploi avec le contenu des tableaux et des figures. À noter que le mot « significatif » doit être employé uniquement dans le sens « statistiquement significatif », en donnant la valeur de « p ».

#### G. Discussion

Elle répond à trois objectifs dont les éléments seront exposés successivement:

- interpréter les résultats ;
- examiner la validité des résultats et en dégager les implications (citation de références appelées dans le texte) ;
- situer les résultats par rapport aux connaissances antérieures et aux recherches futures éventuelles.

#### H. Figures et tableaux

Chaque figure et chaque tableau doivent être compréhensibles indépendamment du texte. Aucune information ne doit être redondante entre le texte, les tableaux et les figures. Chaque figure et chaque tableau doivent répondre à une intention spécifique et être appelés dans le texte.

Les figures représentant des graphiques doivent comporter, sur leurs axes, le paramètre représenté avec son unité et son échelle. NB. Les tableaux et figures doivent être figurés directement dans le corps du texte.

#### I. Références

Tout énoncé formulé doit être justifié par le travail lui-même et par un travail antérieur rapporté ailleurs. La référence doit être énoncée.

La liste des références doit être exhaustive et complète par rapport au texte. Au-delà du septième auteur cité dans la référence, seuls les six premiers auteurs sont indiqués, suivis de la mention « *et al.* »



**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 :** [contact@atrss.dz](mailto:contact@atrss.dz)  
**Site de l'AJHS :** <https://ajhs.atrss.dz>