



Algerian Journal of Health Sciences

Numéro 8

ÉDITORIAL

AOUFFEN Nabil

LETTRÉ A L'ÉDITEUR

Lancement officiel du programme « B-IMTIYAZ » de formation en industrie pharmaceutique et en biotechnologies, une action, une coopération pour la formation des leaders de demain

AOUFFEN Nabil

ARTICLES ORIGINAUX

Connaissances et consommation des boissons énergisantes par des professionnels et des amateurs du football Algérien

Belabbaci Navel, Toubal Reffias Insaf, Zerriahen Imene, Lachgueur Nassima, Rezak-kallab Haciba

Surdité néonatale : étude des facteurs de risque

Mehtari-Chabane Sari Nasrine, Benmansour Soubeila, Smabi Mohammed Chems-Eddine, Hadj Allal Fouad, Brahami Isma

Facteurs prédictifs de la réponse moléculaire majeure chez des patients atteints de leucémie myéloïde chronique originaires de l'ouest Algérien

Nachi Mourad, Kibel Ibtissem, Abed Amine, Entasoltan Badra, Bekadja Mohammed Amine

Impact de la pandémie à COVID-19 sur la morbi-mortalité hospitalière au CHU Hussein

Dey -Alger : étude comparative sur deux périodes (Avril-Septembre 2019 et Avril-Septembre 2020)

Boubentala Oussama Wail, Kadir Mohamed Yazid, Lamdjadani Noureddinne, Rezoug Souhila, Benzarour Nour El Houda, Bellatreche Houda, Debbari Nerdjas, Gaouani Ahmed, Belatache Fouzia

REVUES GÉNÉRALES

Valorisation potentielle des biomolécules issues des venins de scorpions contre la COVID-19

Adi-Bessalem Sonia, Hamoudi-Triki Djélila, Laraba-Djebari Fatima

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : quelle place pour la phyto-aromathérapie ?

Boukhatem Mohamed Nadjib, Belkadi Asma

MISES AU POINT

L'Acupuncture ; une approche anatomique

Yabka Assia

La phytothérapie et les produits naturels au secours de la médecine conventionnelle dans le traitement et la prévention de la COVID-19

Haoud Khadija, Mellali Sarah

Covid-19 et système cardiovasculaire

Amrouche Amel, Salem Mohamed Amine, Azaza Adel, Ait Mokhtar Omar, Djermane Dablia, Benkhedda Salim

CAS CLINIQUES

Quelles explorations fonctionnelles respiratoires faut-il réaliser dans le bilan d'une sclérose latérale Amyotrophique ?

Saybi Ameni, Haddar Asma, Tlili Mohamed Saleh, Ben Saad Helmi

Granulomatose avec polyangéite ou maladie de Wegener : à propos de deux observations cliniques

Tabeti-Bentabar Cherifa Faiza, Benaouf Souad, Ouali Imane, Tabraoui Noria, Bouzouina Fatma, Oufrifa Nora

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS



Présentation de la revue AJHS

L'Algerian Journal of Health Sciences (AJHS) est une revue scientifique d'accès libre en ligne et à comité de lecture national et international.

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

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

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

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

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

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

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

Les objectifs étant de :

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

About AJHS

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

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

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

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

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

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

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

The scopes being to:

- Publish regularly the recent results of the submitted research work;
- Provide reliable and accessible information to researchers and users;

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

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

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



Algerian Journal of Health Sciences

Volume 3 • Numéro 3 (Juin 2021) • AJHS N°8

Numéro 8

**Edition de l'Agence Thématique de Recherche en Sciences de la Santé et de la Vie
(ATRSSV)**

<https://www.atrss.dz>

Algerian Journal of Health Sciences

Directeur de Publication

AOUFFEN Nabil : Université Oran1 - Algérie

Rédactrice en Chef

CHENTOUF Amina: Université Oran1 - Algérie

Rédacteurs associés

AOUFFEN Nabil : Université Oran1 - Algérie

BEN SAAD Helmi : Université de Sousse - Tunisie

BOUDJEMA Abdallah: USTO - MB Oran - Algérie

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

BOUZID Abdelmalek : Université Alger - Algérie

*DJABALLAH Hakim : Memorial Sloan Kettering Cancer Center New
York -USA*

GOURINE Mouna : Université Oran1- Algérie

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

KHALED Meghit Boumediene: Université Sidi Bel-Abbes - Algérie

KHAN Naveed Ahmed: Université Sharjah - Emirats Arabes Unis

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

MERZOUK Hafida : Université de Tlemcen - Algérie

VALLAT Jean-Michel : CHU Limoges - France

ZAKHAMA Lilia : Université El Manar, Tunis - Tunisie

Secrétariat

BOUSSAFI MIRALI Linda

LALAOUI Amel

ZIRMI DJEBBOURI Messaouda

Sommaire

	Page
ÉDITORIAL	7
<i>AOUFFEN Nabil</i>	
LETTRE A L'ÉDITEUR	
Lancement officiel du programme « B-IMTIYAZ » de formation en industrie pharmaceutique et en biotechnologies, une action, une coopération pour la formation des leaders de demain	8
<i>AOUFFEN Nabil</i>	
ARTICLES ORIGINAUX	
Connaissances et consommation des boissons énergisantes par des professionnels et des amateurs du football Algérien	13
<i>Belabbaci Navel, Toubal Refjas Insaf, Zerriaben Imene, Lachgueur Nassima, Rezke-kallab Haciba</i>	
Surdité néonatale : étude des facteurs de risque.....	22
<i>Mehtari-Chabane Sari Nasrine, Benmansour Soubeila, Smabi Mobammed Chems-Eddine, Hadj Allal Fouad, Brahmi Isma</i>	
Facteurs prédictifs de la réponse moléculaire majeure chez des patients atteints de leucémie myéloïde chronique originaires de l'ouest Algérien	30
<i>Nachi Mourad, Kibel Ibtissem, Abed Amine, Entasoltan Badra, Bekadja Mobammed Amine</i>	
Impact de la pandémie à COVID-19 sur la morbi-mortalité hospitalière au CHU Hussein Dey –Alger : étude comparative sur deux périodes (Avril-Septembre 2019 et Avril-Septembre 2020)	38
<i>Boubentala Oussama Wail, Kadir Mohamed Yazid, Lamdjadani Nouredinne, Rezoug Soubila, Benzarour Nour El Honda, Bellatreche Houda, Debbari Nerdjas, Gaouaoui Ahmed, Belatache Fouzia</i>	
REVUES GÉNÉRALES	
Valorisation potentielle des biomolécules issues des venins de scorpions contre la COVID-19.....	49
<i>Adi-Bessalem Sonia, Hammoudi-Triki Djélila, Laraba-Djebari Fatima</i>	
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : quelle place pour la phyto-aromathérapie ?	59
<i>Boukhatem Mohamed Nadjib, Belkadi Asma</i>	
MISES AU POINT	
L'Acupuncture, une approche anatomique	73
<i>Yabka Assia</i>	
La phytothérapie et les produits naturels au secours de la médecine conventionnelle dans le traitement et la prévention de la COVID-19.....	79
<i>Haoud Khadidja, Mellali Sarah</i>	
Covid-19 et système cardiovasculaire	88
<i>Amrouche Amel, Salem Mohamed Amine, Azaza Adel, Ait Mokhtar Omar, Djermane Dablia, Benkbedda Salim</i>	
CAS CLINIQUES	
Quelles explorations fonctionnelles respiratoires faut-il réaliser dans le bilan d'une sclérose latérale Amyotrophique ? <i>Saybi Ameni, Haddar Asma, Tlili Mohamed Saleh, Ben Saad Helmi</i>	95
Granulomatose avec polyangéite ou maladie de Wegener : à propos de deux observations cliniques	102
<i>Tabeti-Bentabar Cherifa Faiza, Benaouf Souad, Ouali Imane, Tabraoui Noria, Bouzouina Fatma, Oufriha Nora</i>	
RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS	108

Contents

	Page
EDITORIAL	7
<i>AOUFFEN Nabil</i>	
LETTER EDITOR	
Official launch of the training program « B-IMTIYAZ » in pharmaceutical industry and biotechnologies and coopération for training leader of future	8
<i>AOUFFEN Nabil</i>	
ORIGINAL ARTICLES	
Knowledge and consumption of energy drinks by professionals and amateurs of Algerian football	13
<i>Belabbaci Nawel, Toubal Reffas Insaf, Zerriaben Imene, Lachgueur Nassima, Rezke-kallah Haciba</i>	
Neonatal deafness : study of risk factors	22
<i>Mehtari-Chabane Sari Nasrine, Benmansour Souheila, Smahi Mohammed Chems-Eddine, Hadj Allal Fouad, Brahmi Isma</i>	
The Predictive factors of major molecular response In patients with chronic myeloid leukemia from west Algeria	30
<i>Nachi Mourad, Kibel Ibtissem, Abed Amine, Entasoltan Badra, Bekadja Mohammed Amine</i>	
Impact of COVID-19 pandemic on hospital morbidity and mortality at the University Hospital of Hussein Dey–Algiers: a comparative study over two periods (april - september 2019 and april - september 2020)	38
<i>Boubentala Oussama Wail , Kadir Mohamed Yazid , Lamdjadani Nouredinne , Rezoung Souhila , Benzarour Nour El Houda , Bellatreche Houda , Debbari Nerdjas , Gaouaoui Ahmed, Belatache Fouzia</i>	
REVIEWS	
Potential Role of Bioactive Molecules from Scorpion Venoms Against COVID-19	49
<i>Adi-Bessalem Sonia, Hammoudi-Triki Djélila, Laraba-Djebari Fatima</i>	
Chronic Inflammatory Bowel Diseases: Is there a Room for Phytomedicine and Aromatherapy?	59
<i>Boukhatem Mohamed Najib, Belkadi Asma</i>	
UPDATE	
Acupuncture, an anatomical approach	73
<i>Yabka Assia</i>	
Herbal Medicine and Natural Products to Help Conventional Medicine in the Treatment and Prevention of COVID-19	79
<i>Haoud Khadija, Mellali Sarah</i>	
Covid19 and cardiovascular system	88
<i>Amrouche Amel, Salem Mohamed Amine, Azaza Adel, Ait Mokhtar Omar, Djermane Dablia, Benkbedda Salim</i>	
CLINICAL CASES	
Which functional respiratory explorations should be performed during the assessment of an amyotrophic lateral sclerosis?	95
<i>Saybi Ameni, Haddar Asma, Tlili Mohamed Saleh, Ben Saad Helmi</i>	
Granulomatosis with polyangiitis or Wegener's disease: about two clinical observations	102
<i>Tabeti-Bentabar Cherifa Faiza, Benaouf Souad, Ouali Imane, Tabraoui Noria, Bouzouina Fatma, Oufriha Nora</i>	
INSTRUCTIONS FOR AUTHORS	112

ÉDITORIAL

Ce neuvième numéro de la revue Algerian Journal of Health Sciences (AJHS N°8) est aussi riche que varié.

A travers sa lettre à l'éditeur, le Directeur de l'ATRSSV annonce aux chercheurs le lancement officiel du programme « B-IMTYAZ » de formation en industrie pharmaceutique et en biotechnologies, une action, une coopération pour la formation des leaders de demain.

Ce numéro compte quatre articles originaux. Le premier est une étude transversale évaluant les connaissances et les habitudes de consommation des boissons énergisantes (BE) en milieu footballistique. Cette étude a révélé une méconnaissance de la composition des BE et une consommation accrue par les jeunes joueurs et arbitres, croyant aux vertus attribuées à ces boissons, comme l'amélioration des performances, négligeant les effets potentiels sur la santé. Les auteurs recommandent la mise en place de mesures de prévention et une réglementation spécifiques aux BE.

La deuxième étude a identifié les facteurs de risque de surdité néonatale à Tlemcen. Les facteurs en question sont : le syndrome polymalformatif, la méningite, le faible poids de naissance, l'ictère néonatal et le séjour en unité de soins intensifs. Les auteurs insistent sur l'importance du dépistage de la surdité en cas de consanguinité parentale ou de maladies infectieuses de l'oreille moyenne et/ou interne en période néonatale.

La troisième étude a déterminé les facteurs prédictifs de la réponse moléculaire majeure chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique originaires de l'ouest algérien. L'analyse multivariée a retenu deux facteurs : les scores pronostiques faibles de Sokal ainsi que la réponse moléculaire précoce à six mois.

Le quatrième travail de recherche a porté sur l'impact de la pandémie à COVID-19 sur la morbi-mortalité hospitalière au CHU Hussein Dey - Alger. Les auteurs soulignent la nécessité de prévoir des schémas organisationnels adaptés au contexte pour une riposte efficace par la mise en place d'un système d'alerte et d'intervention souple capable de s'adapter à des variations de situation.

Deux revues générales exhaustives font partie de ce numéro. La première met l'accent sur le potentiel pharmacologique de certains composants des venins pouvant avoir un intérêt dans le développement de nouveaux médicaments pouvant être utilisés dans plusieurs pathologies telles que la COVID-19. La seconde rapporte les données les plus récentes de la littérature concernant l'apport préventif de la phyto-aromathérapie dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, et ce pour leur éventuelle intégration dans l'arsenal préventif-thérapeutique des pathologies inflammatoires digestives.

Trois mises au point viennent enrichir ce numéro : la première relate l'histoire de l'acupuncture, une médecine chinoise traditionnelle qui remonte à l'ère néolithique vers 6000 ans avant J-C. Les auteurs proposent une approche anatomique et physiologique de cette pratique médicale pour étayer les fondements scientifiques de cette technique.

La deuxième mise au point est une compilation des résultats d'études antérieures sur les effets antiviraux et anti-inflammatoires de certaines plantes et produits naturels sur les Coronavirus précédents et sur le virus de la grippe saisonnière. En effet, de nombreuses recherches ont prouvé l'efficacité de certains phytochimiques tels que le miel, la nigelle, l'armoise ou encore le curcuma contre le SRAS-CoV et peuvent potentiellement contribuer à protéger contre la COVID-19. En plus de leur efficacité prouvée, les produits naturels présentent l'avantage d'être sûrs et fiables et pourraient contribuer grandement au contrôle de la pandémie. La troisième s'est intéressée à l'impact de la pandémie Covid-19 sur le système cardiovasculaire. Les auteurs mettent en avant les complications les plus fréquentes telles que les accidents thromboemboliques et les syndromes coronaires aigus.

In Fine, ce numéro compte deux cas cliniques didactiques : le premier discute l'intérêt des explorations fonctionnelles respiratoires dans le suivi des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique ; et le second illustre les manifestations oro-faciales de la granulomatose avec polyangéite anciennement appelée maladie de Wegener.



Disponible en ligne

<https://www.atr.ss.dz/ajhs>



Lancement officiel du programme « B-IMTIYAZ » de formation en industrie pharmaceutique et en biotechnologies, une action, une coopération pour la formation des leaders de demain.

AOUFFEN Nabil

Agence Thématique de Recherche en Sciences de la Santé et de la Vie - ATRSSV -

Date de soumission : 11.06.2020

Date de révision : 13.06.2020

Date d'acceptation : 17.06.2020

DOI : 10.5281/zenodo.4781200

Le développement de la biotechnologie est la base de l'avenir de l'Industrie Pharmaceutique, il est indispensable qu'il soit réalisé à travers des circuits pédagogiques disponibles à travers les universités, les structures de recherche et les établissements locaux de production. La biotechnologie représente 30% des niveaux de consommation des médicaments à travers le monde, d'où l'importance de cet accord qui se veut le début de la création d'un environnement pour l'Industrie Pharmaceutique qui prend en charge la biotechnologie en Algérie¹.

Les derniers développements survenus aux niveaux mondial, régional et local, imposent aujourd'hui de relever les défis inhérents à la qualité, à la promotion de l'innovation et au progrès technologique qui requièrent l'acquisition des connaissances et la maîtrise des technologies et moyens d'innovation, à travers les activités d'échange et de coopération basées sur la règle d'équité dans le partage de l'accès aux revenus qui en découlent, constituant ainsi la force exigée pour relever les défis communs.

Cette initiative intervient en temps opportun, à travers la création de formations de futurs dirigeants en matière de recherche scientifique et technologique, en partenariat avec les universités, les producteurs et les ministères concernés. Le projet de l'université et des

structures de recherche, consistant en l'ouverture sur son environnement économique, à même de lui permettre de développer de nouvelles compétences productives au diapason des exigences du marché local et international

Faisant suite à la signature en date du 20 Octobre 2020, d'une convention de partenariat entre le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique (MESRS) et Pfizer Pharm Algérie relative au programme B-IMTIYAZ, l'Agence Thématique de Recherche en Sciences de la Santé (ATRSS) à travers son Directeur, a été désigné représentant du Ministère et coordonnateur technique du projet.

B-IMTIYAZ est une initiative visant à soutenir et à promouvoir la formation des compétences nationales dans les domaines de l'Industrie Pharmaceutique et des Biotechnologies. Ce partenariat est le fruit d'une alliance entre le monde de la recherche scientifique et le secteur industriel reflétant une ambition pour préparer l'Algérie à devenir un pôle régional de la biotechnologie. Ce programme a pour objectif de former des talents dans les domaines de la Pharmacie Industrielle et la Biotechnologie. L'Algérie a un potentiel pour devenir un pôle continental en biotechnologie, notre département ministériel travaille activement pour cet objectif. L'enjeu actuel est de réduire la facture d'importation de certains composants qui devront être faits en Algérie. Par ailleurs, nos étudiants bénéficieront d'une formation consistante au profit du développement scientifique du pays. B-IMTIYAZ,

¹ Source Ministère de l'Industrie Pharmaceutique

visant l'amélioration de la formation des universitaires algériens et leurs ouvertures vers l'environnement économique local et international.

Pour rappel, B-IMTIYAZ est un programme pionnier et novateur en Algérie qui doit permettre à des étudiants en pharmacie et en école d'ingénieur en biotechnologie, dûment sélectionnés par les autorités pédagogiques, de bénéficier d'un programme de formation de haut niveau axé sur ces domaines « Industrie Pharmaceutique et Biotechnologie », en sus d'étudier la faisabilité de la mise en place d'un incubateur d'innovation. Ce programme, engageant et participatif, sera mis en œuvre en trois phases. À savoir, la première phase dite de l'apprentissage qui passe par des conférences riches et diversifiées, d'une cinquantaine d'heures, dispensées par des experts internationaux au profit des étudiants sélectionnés. Nos étudiants seront accueillis et bénéficieront de connaissances à même de compléter leur formation théorique, la deuxième phase qui passe par la professionnalisation par le biais de stages pratiques et structurés qui auront lieu au sein des sites de fabrication de Pfizer. Tandis que la phase finale est, le lancement d'une étude pour la création d'un incubateur de recherche, dédié à l'Industrie Pharmaceutique.

B-IMTIYAZ permettra de mettre en œuvre les bases d'une Industrie Pharmaceutique et biotechnologique de pointe pour notre pays. Le représentant de l'ambassade des Etats-Unis en Algérie, a indiqué que ce partenariat renforcera les relations entre l'Algérie et les États-Unis, en sus, des liens d'amitiés entre les deux peuples.

Partageons résolument la vision du gouvernement d'une Algérie future hub régional de biotechnologie, portée par l'Agence, nous sommes fiers de pouvoir y prêter notre concours à travers le programme B-IMTIYAZ, en tant qu'établissement tourné vers la science et la recherche dans ce domaine de pointe. Ce Hub aura pour mission de soutenir la promotion de la formation des compétences Algériennes dans les domaines de l'Industrie Pharmaceutique et de la biotechnologie, à travers un partenariat et une coopération entre l'Université, les structures de recherche, les producteurs et les secteurs concernés.

L'Algérie dispose d'un marché pharmaceutique des plus importants en Afrique, d'une valeur de plus de 4 milliards US \$ pour une population de 44 millions d'habitants. Le secteur de l'industrie pharmaceutique est le 6^{ème} plus grand secteur économique dans le monde, ayant connu en 2020 un progrès de plus de 5% par rapport à 2019².

² Source Ministère de la Santé Publique et de la Réforme Hospitalière

La recherche en santé doit répondre à une problématique et à des priorités de la santé de la population. Deux objectifs sont fixés par la loi 15-21, le développement et la promotion de la santé, et le développement de l'industrie pharmaceutique dans toutes ses dimensions. La santé et l'industrie pharmaceutique, biotechnologie comprise, figurent parmi les priorités du Gouvernement, à l'égard de leur impact positif sur le bien-être et la protection de la population, d'où la nécessité d'instaurer un partenariat fort et solidaire avec les entreprises, qui soit adapté au savoir-faire que requière le développement des métiers et la recherche, ainsi qu'à la dynamique technologique et aux exigences du développement de l'économie nationale.

Dans cette optique, il s'agira de mettre en place un écosystème intégré par l'université et les structures de recherche, offrant des incubateurs pour le développement de la formation et des nouvelles technologies. Le secteur de l'Enseignement Supérieur s'emploie à assurer l'ouverture de l'Université sur l'environnement national et international, en concrétisation de la nouvelle vision des pouvoirs publics et en application du plan d'action stratégique du secteur. Fondé sur le principe "gagnant-gagnant", ce mémorandum d'entente regroupera des enseignants chercheurs universitaires et des chercheurs au sein des plus grandes compagnies, de même qu'il permettra d'établir des partenariats au niveau de toutes les étapes de la chaîne de production de l'innovation, à compter des intrants cognitifs fondamentaux. Une telle démarche, mettra en valeur le volet de la formation et la recherche scientifique dans notre pays³.

Le rôle d'un pharmacien dans l'Industrie Pharmaceutique

Nous avons toujours pensé au pharmacien chez qui on se ravitaille en médicaments, ou vers lequel on se tourne pour obtenir un premier avis médical. Cependant il existe d'autres spécialisations de ce métier qu'on soupçonne moins. L'Industrie emploie un grand nombre de professionnels diplômés en sciences pharmaceutiques, notamment dans ses Départements de **recherche et développement**, de marketing, de distribution, de production ou encore juridique ou affaires réglementaires. Le pharmacien dans l'industrie, peut donc être chargé de créer de nouveaux médicaments, découvrir des molécules, mener des essais cliniques, mais aussi de s'assurer de la qualité au moment de la production, de son conditionnement, du respect des normes et des lois, mais aussi de sa

³ Source Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

commercialisation et de sa distribution dans les réseaux de pharmacie. Ce métier réclame d'avoir en plus des compétences médicales, des notions commerciales, managériales, de marketing, législatives, etc....

Il existe d'ailleurs des partenariats entre certaines écoles de commerce, de management ou d'ingénieur en biologie médicale et des Départements de pharmacie pour obtenir un double diplôme qui sera apprécié dans l'industrie pharmaceutique.

Nous proposons la création de Certificat d'Etudes Spécialisées ou de Surspécialisation en :

- Pharmacie industrielle ;
- Pharmaco économie ;
- Affaires réglementaires.

Qualités nécessaires pour être pharmacien dans l'Industrie Pharmaceutique

- La Rigueur

Le secteur du médicament est très encadré par la loi, car il relève du domaine de la santé publique. Toutes les étapes de fabrication et de commercialisation d'un médicament sont donc soumises à des normes législatives précises et strictes que le pharmacien dans l'industrie doit scrupuleusement respecter. Au sein même du laboratoire de recherche, il doit se plier aux règles d'hygiène et de sécurité spécifiques. Quelle que soit la voie qu'il choisit de suivre, il doit faire preuve de rigueur pour toujours travailler dans le respect de toutes les lois et règles qui encadrent son métier.

- La Persévérance

Avant de trouver la formule parfaite pour le médicament qu'il cherche à fabriquer, le pharmacien dans l'industrie peut passer plusieurs années à travailler sur la même molécule avant d'arriver à une composition qui lui convient et qui soit commercialisable. Il doit donc être persévérant pour arriver à ses fins et ne jamais baisser les bras.

- Le Travail en équipe

Le pharmacien est un des maillons dans la chaîne de production du médicament, mais il n'est pas seul. Il collabore avec les commerciaux, les biologistes, l'équipe marketing, l'équipe juridique, les ingénieurs, etc. Il doit donc savoir travailler en équipe et apporter ses compétences médicales en accord avec tous ses collègues qui interviennent dans les étapes de production d'un médicament.

Aujourd'hui, dans l'approche pharmaceutique classique, rares sont les médicaments obtenus par la chimie dont le parcours ne nécessite pas, à un stade ou à un autre, le recours aux biotechnologies, comme le clonage d'une cible, la fourniture de composés précurseurs ou des tests sur un modèle animal

transgénique. Une grande part de l'arsenal thérapeutique actuel n'existe que grâce aux biotechnologies, dont la croissance annuelle et le nombre de molécules disponibles ou en cours d'Autorisation de Mise sur le Marché sont chaque année plus élevée.

En Algérie 2 unités spécialisées en biotechnologie parmi 95 unités spécialisées en industrie pharmaceutique, couvrant actuellement 50% des besoins nationaux⁴.

L'innovation pharmaceutique mondiale est actuellement dominée par les produits biotechnologiques et l'Algérie, strict consommateur de ces produits avec un peu plus de 400 millions de dollars d'importation en 2014, semble redécouvrir puis oublier année après année cette réalité dont les enjeux sont colossaux en terme sanitaire et économique⁵.

Dans un contexte marqué par une pénurie de médicaments et par une facture d'importation continuellement en croissance, le sujet des biomédicaments et des biosimilaires revient au-devant de la scène en Algérie, où toute l'industrie pharmaceutique Algérienne plaide pour la fabrication de biosimilaires. Pour les pays développés qui ont fabriqué des molécules biologiques depuis plus de vingt ou trente ans, sont passés à des molécules plus complexes et donc plus chères, et il est estimé que ces nouveaux traitements coûtent beaucoup plus cher et peuvent déstabiliser le budget de la sécurité sociale. Dans notre pays, nous avons beaucoup de biomédicaments qui sont commercialisés, notamment les médicaments de référence et le gouvernement met tous les moyens pour que ces médicaments soient disponibles pour les patients algériens. Ces médicaments sont pour le moment importés, et il y a intérêt à les fabriquer localement du fait qu'ils coûteront moins cher.

L'émergence des « biotechnologies » a eu un impact significatif sur les compétences organisationnelles requises pour être un acteur innovateur qui réussit dans l'industrie pharmaceutique grâce aux progrès réalisés dans plusieurs domaines, les scientifiques ont identifié et développé tout un éventail de nouvelles thérapies. Ces molécules, qui ont des effets cliniques significatifs, ont rendu possible la mise à disposition de nouvelles avancées thérapeutiques pour des pathologies encore sans traitement connu.

A cet effet, nous ne pouvons que nous réjouir et nous féliciter de la louable initiative, lancée en faveur de nos étudiants en sciences médicales en général et en sciences pharmaceutiques en particulier. C'est un témoignage une fois de plus, de la volonté du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique - MESRS - de se rapprocher du secteur socioéconomique.

⁴ Source Ministère de l'Industrie Pharmaceutique

⁵ Source Ministère de l'Industrie Pharmaceutique

Cette action de coopération est un exemple réussi entre un acteur du secteur économique et notre secteur sous la forme d'un partenariat solide, durable, et profitable pour l'ensemble des parties et intervient à un moment déterminant pour la formation supérieure en sa globalité et la réforme de la formation biomédicale en particulier.

Cette initiative a pour objectif le soutien et la promotion de la formation et de la recherche dans les disciplines pharmaceutiques et biotechnologiques. Le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique et la Société Pfizer coopèrent pour favoriser le développement de compétences et de la recherche dans les métiers de l'industrie du médicament, en ligne avec les ambitions des Autorités de Santé, et encourager l'échange de connaissances entre les deux entités à travers une initiative sous le nom de **“More Than Education”**. Elle permettra d'associer les compétences, en vue de professionnaliser les enseignements des étudiants et en optimisant les résultats des cursus par apprentissage sur site.

Le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique - MESRS - et le Ministère de l'Industrie Pharmaceutique portent la vision d'une Algérie future 'Hub de Biotechnologie' avec l'ambition de développer des compétences nouvelles axées sur l'innovation et le leadership pour la nouvelle génération de spécialistes algériens en pharmacie industrielle et biotechnologie. Pfizer Inc., un des principaux leaders mondiaux en biotechnologie, partage cette vision, et s'associe aux efforts des autorités algériennes à travers l'initiative B-IMTIYAZ.

B-IMTIYAZ est un programme qui soutient le développement d'une génération de spécialistes algériens en Pharmacie Industrielle et biotechnologie à travers des séminaires qui compteront la participation d'experts de Pfizer, d'éminents universitaires américains et autres, des stages pratiques ainsi que la création potentielle d'un incubateur d'innovation dédié aux étudiants et chercheurs algériens.

B-IMTIYAZ, va permettre à des étudiants en pharmacie et à des ingénieurs de l'Ecole Nationale Supérieure de Biotechnologie - ENSB -, dûment sélectionnés par les autorités pédagogiques, de bénéficier d'un programme de formation aux standards internationaux dans ce domaine de pointe.

Il est évident que l'investissement dans les futurs leaders de l'industrie algérienne, contribuera à bâtir les fondements d'un secteur plus fort et plus dynamique qui permettra à l'innovation algérienne de prospérer.

L'initiative B-IMTIYAZ se déclinera en trois phases

A. Formation des futurs 'leaders' dans l'Industrie Pharmaceutique incluant les biotechnologies :

Par des séminaires et formations liés aux sciences de la santé, de l'industrie du médicament et de la biotechnologie, impliquant des experts de Pfizer Inc. et des experts internationaux ;

Pfizer s'engage à accompagner le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique - MESRS - à travers son Agence désignée l'ATRSS - Agence Thématique de Recherche en Sciences de la Santé -, les Départements de Pharmacie des Universités Algériennes, et l'Ecole Nationale Supérieure de Biotechnologie - ENSB -, pour la formation des étudiants en Pharmacie, et promouvoir les métiers de l'industrie du médicament, incluant le domaine de la biotechnologie.

Cet accompagnement se traduit par l'organisation de séminaires et formations scientifiques en présentiel et en distanciel liés aux sciences de la santé et à l'Industrie Pharmaceutique, et impliquant des experts internationaux. Les thèmes des formations seront proposés par Pfizer et tiendront compte des ressources et des intérêts communs aux parties prenantes.

B. Préparation des étudiants aux métiers de l'Industrie de la Pharmacie

Professionnalisation des enseignements et le renforcement des acquis pédagogiques à travers des stages au sein des sites de production Pfizer au profit d'étudiants dûment sélectionnés par les autorités pédagogiques. La sélection des étudiants participants aux stages se fera selon des critères prédéfinis par les établissements bénéficiaires, l'Agence Thématique de Recherche en Sciences de la Santé et Pfizer. Les stages pratiques seront implémentés dans le respect des restrictions potentielles relatives au COVID-19, pour les interactions présentielles sur les sites.

C. Création d'un incubateur de recherche en Industrie Pharmaceutique

Pfizer, en collaboration avec l'ATRSS, lancera une étude de faisabilité pour la création d'un incubateur de recherche, dédié à l'Industrie Pharmaceutique, à travers une plateforme de réflexion, dans le but d'accompagner et promouvoir les innovations développées par les chercheurs algériens.

Cet incubateur sera une plateforme de réflexion, d'innovation et d'entrepreneuriat dont l'objectif est d'accompagner, promouvoir et récompenser les avancées et les innovations dans les sciences de la santé, développées par les étudiants au profit des patients, et de l'écosystème pharmaceutique du pays.

À l'issue du programme de formation, l'étudiant devra être en mesure de :

- Maîtriser l'ensemble de l'écosystème et de la chaîne de valeur du médicament biologique.
- Maîtriser les standards internationaux en matière de développement clinique, de réglementation et de production.
- Comprendre les techniques et les outils de conception, de développement, de production et de distribution des médicaments biologiques.

- Diriger l'enregistrement et la gestion du cycle de vie des biomédicaments.
- Mettre en place une politique d'Assurance Qualité en conformité avec les standards internationaux.

L'Agence est fermement convaincue de l'intérêt et de la réussite de cette action, et fait part de la détermination de son secteur à adhérer d'autres laboratoires et unités de production à cette démarche ; et ceci à travers des accords de coopération et un partenariat industriel, visant à développer la ressource humaine destinée à la prise en charge de ces Industries

Nabil AOUFFEN



Disponible en ligne

<https://ajhs.atrss.dz>



Article Original

Connaissances et consommation des boissons énergisantes par des professionnels et des amateurs du football algérien

Knowledge and consumption of energy drinks by professionals and amateurs of algerian football

Belabbaci Nawel^{1,2,3*}, Toubal Reffas Insaf¹, Zerriahen Imene¹, Lachgueur Nassima^{1,3}, Rezk-kallah¹Haciba^{2,4}

¹ Département de Pharmacie, Faculté de Médecine, Université Oran1 Ahmed Ben Bella

² Laboratoire de Recherche en Santé Environnement, Université Oran1 Ahmed Ben Bella

³ Service de Toxicologie, Etablissement Hospitalier Universitaire d'Oran

⁴ Service de Pharmacologie Toxicologie, Centre Hospitalier Universitaire d'Oran

RESUME

Introduction et objectif : Les boissons énergisantes (BE) sont de plus en plus populaires en Algérie ainsi qu'ailleurs dans le monde. Elles sont particulièrement consommées par les sportifs qui les confondent souvent avec les boissons énergétiques. Le présent travail vise à évaluer les connaissances et les habitudes de consommation des BE en milieu footballistique. **Méthodes :** il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive via un questionnaire auprès des professionnels et des amateurs du football du moment où ce dernier occupe une place prééminente par rapport à d'autres sports. Les données ont été traitées par les logiciels Excel et SPSS et les résultats comparatifs ont été estimés par le test de khi-deux avec un niveau de signification de $p < 5\%$. **Résultats :** L'étude a été réalisée auprès de 165 joueurs (appartenant à 14 clubs), 27 arbitres et 13 entraîneurs. Les résultats révèlent une consommation accrue des BE (63,90%) qui commence après le début du parcours sportif (50,38%), notamment par les jeunes joueurs et arbitres, croyant aux vertus attribuées à ces boissons, comme l'amélioration des performances, négligeant les effets potentiels sur la santé. Presque tous les enquêtés affirment connaître ces breuvages (97%), et pourtant seuls 22% connaissent leur composition, uniquement 27% font la distinction entre ces derniers et les boissons énergétiques, 16% les trouvent bonnes pour la santé et 59% pensent qu'elles améliorent les performances physiques. **Conclusion :** Des mesures de prévention et une réglementation spécifiques aux BE doivent être profondément étudiées et mises en place.

MOTS CLES : Boisson énergisante, football, connaissance, consommation.

ABSTRACT

Introduction and objective: Energy drinks are becoming increasingly popular in Algeria and elsewhere in the world. They are particularly consumed by athletes who often confuse them with "sport drinks". This study aims to assess the knowledge and consumption habits of energy drinks in a football environment. **Methods:** we realized a cross-sectional survey via questionnaire among professionals and amateurs of football because the latter occupies a prominent place compared to other sports. The data were handled by Excel and SPSS softwares and the comparative results were estimated by the Chi-square test with a significance level of $p < 5\%$. **Results:** The study included 165 players - belonging to 14 clubs-, 27 referees and 13 coaches. Results indicate increased consumption of these drinks (63.90%) which starts

after beginning the Sports activities (50.38%), in particular by the young players and referees, believing in the virtues attributed to these beverages, such as improving performance, neglecting the potential health effects. Almost all of the investigated claim to know energy drinks (97%), and nevertheless only 22% know their composition, only 27% make the distinction between these beverages and the sport drinks, 16% find them good for the health and 59% thinks that they improve the physical performance. **Conclusion:** Prevention measures and regulations specific in energy drinks must be deeply studied and put in place.

KEYWORDS: Energy drink, soccer, knowledge, consumption.

* Auteur correspondant. Tel. : +213 551 305 652
Adresse E-mail : belabbaci.nawel@gmail.com

Date de soumission : 21. 09. 20
Date de révision : 28 .09. 2020
Date d'acceptation : 07. 10.2020

DOI : 10.5281/zenodo.4781216

1. Introduction et objectif

Le terme « boissons énergisantes » (BE) regroupe des boissons censées « mobiliser l'énergie » en stimulant le système nerveux. Elles contiennent un mélange de différents composés, le plus souvent caféine, taurine, glucuronolactone, vitamines du groupe B et sucres ou édulcorants. Elles peuvent également contenir des extraits de certaines plantes comme le guarana et le ginseng [1-5]. Ces boissons ont connu une popularité croissante au niveau mondial dès leur introduction pour la première fois sur le marché autrichien en 1987 [2,6-8] et les risques liés à leur consommation sont toujours au cœur des débats. Les données bibliographiques disponibles à l'heure actuelle montrent qu'elles ne sont pas sans risques pour la santé (fuites de minéraux, céphalées, tachycardie, etc.) [6, 9]. En Algérie, depuis l'apparition de ces breuvages au début des années 90 [10], peu d'enquêtes de consommation ont été menées.

La disponibilité attractive et promotrice d'une meilleure excitation intellectuelle et physique de ce genre de boissons, cible surtout les jeunes adolescents et les étudiants, qui se trouvent souvent victimes de désir et de nouveauté, en les prenant lors des examens ou des états festifs pour se donner de l'énergie. Les sportifs, eux-aussi sont de plus en plus attirés par les effets miracles de ces boissons, auxquelles on prête des vertus améliorantes de la performance physique et des propriétés adaptées à la pratique sportive en les confondant avec les boissons énergétiques (boissons conçues pour la réhydratation alors que les BE ne le sont pas), représentant ainsi une cible marketing importante [2,4,9,11]. Toutefois, la consommation de ces boissons dans le cadre sportif est un phénomène préoccupant en raison de leur formulation qui ne répond pas aux besoins physiologiques liés à la pratique d'activité sportive ainsi que leurs effets sur la performance et l'endurance.

Ce phénomène a soulevé des critiques et des mises en garde des professionnels de santé et des expertises des agences sanitaires au niveau international [1,12,13].

Ce constat nous a poussés à réaliser une étude portant sur l'état de connaissance et de consommation des BE chez les sportifs algériens. Nous nous sommes intéressés spécifiquement au milieu footballistique, vu que le football occupe une place prééminente par rapport à d'autres sports. Il s'inscrit dans la vie communautaire de toutes les populations, notamment algérienne.

2. Matériel et méthodes

• Population et déroulement de l'étude

Il s'agit d'une étude de type transversal à visée descriptive sur la consommation des BE en milieu footballistique. L'étude a été réalisée sur une période de deux mois (de la mi-février à la mi-avril 2016) par le biais d'un questionnaire chez les joueurs et les entraîneurs des équipes appartenant à la ligue de football professionnelle, la ligue régionale de football d'Oran et la ligue nationale du football amateur ainsi que les arbitres de la ligue régionale de football d'Oran.

Critères d'inclusion : Tous les joueurs, entraîneurs et arbitres qui étaient présent au moment de l'enquête et ayant accepté d'y participer.

Les questionnaires ont été remplis par les enquêteurs après avoir obtenu les autorisations d'accès dans les stades ainsi que le consentement éclairé des arbitres, des entraîneurs et des joueurs au niveau des stades suivants : stade El Habib Bouakel, stade Tlilat, stade Friha Benyoucef (Ex. Saint Eugène), stade Keloua (Ex. Gay), stade Toula (Ex. ASE) et stade Ahmed Zabana (Ex. 19 Juin).

Toutefois, faute de disponibilité de certains footballeurs, des questionnaires ont été auto-administrés, distribués par les entraîneurs.

• *Questionnaire*

Il s'agit d'un questionnaire anonyme bilingue (français/arabe) validé en concertation avec un médecin épidémiologiste. Il comporte une série de questions ouvertes et fermées et organisé en trois sections :

- 1^{ère} section : composée de 10 questions permettant de recueillir les informations personnelles de l'enquêté.
- 2^{ème} section : composée de 11 questions évaluant le niveau de connaissances des BE, principalement leur composition et leur impact sur la santé.
- 3^{ème} section : composée de 12 questions visant exclusivement les consommateurs en mettant le point sur les produits consommés, les modalités de consommation et les effets qui en découlent.

• *Exploitation des résultats*

Après le recueil des questionnaires, les données ont été traitées par Excel 2007 et le logiciel Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 20. Les variables qualitatives ont été exprimées en nombres et en pourcentages, et les variables quantitatives sous forme de moyenne \pm écart-type. Le test de Khi-2 a été utilisé pour la comparaison des variables. La différence est considérée comme significative si *p* (probabilité d'erreur) est inférieure à 0,05.

3. Résultats

En fonction de l'accessibilité et de l'acceptabilité, l'étude a pu être menée chez 214 personnes. Toutefois, 9 questionnaires ont été rejetés pour les raisons suivantes : le répondeur ne faisait pas partie de la population étudiée (journaliste sportif, conseiller sportif) ou les réponses étaient inappropriées (confusion des BE avec des marques de boissons gazeuses). Le taux de réponse était donc de 95,79%.

3.1. ANALYSE DESCRIPTIVE

a. *Description des données sociodémographiques*

Les questionnaires ont été remplis par **205** sujets du domaine footballistique dont **165** joueurs, **27** arbitres et **13** entraîneurs. Les joueurs faisaient partie de 14 clubs (**figure 1**).

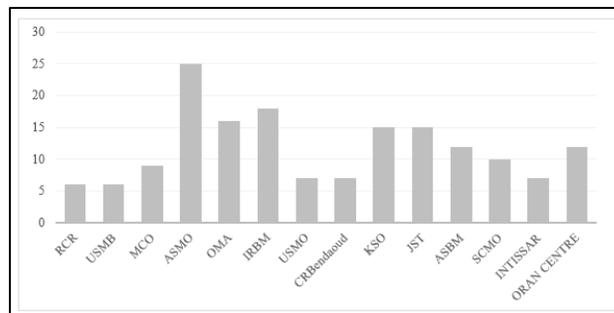


Figure 1 : Répartition des footballeurs interrogés par clubs.

ASBM Amel Sportive Baladiat Maghnia. **ASMO** Association Sportive Madinet d'Oran. **CRB** Chabab Riadhi de Bendaoud. **IRBM** L'Ithad Riadhi Baladiat Maghnia. **JST** Jeunesse Sportif Tlélat. **KSO** Kawkeb Sportif Oran. **MCO** Mouloudia Club d'Oran. **OMA** Olympic Moustakbel Arzew. **RCR** Rapide Club de Relizane. **SCMO** Sporting Club Médiouni d'Oran. **USMB** Union Sportive de la médina de Blida. **USMO** Union Sportive Madinet d'Oran.

Tous les entraîneurs et les arbitres ainsi que la quasi-totalité des joueurs étaient de sexe masculin. Les joueurs et les arbitres étaient une population jeune avec un âge moyen de 24 ± 4 ans et 21 ± 2 ans respectivement et environ le tiers d'entre eux avait un faible niveau d'instruction. Les entraîneurs, quant à eux, étaient plus âgés avec une moyenne d'âge de 47 ± 6 ans. La majorité avait un niveau d'études supérieur et étaient pour la plupart des fonctionnaires (**tableau 1**).

Tableau 1 : Caractéristiques sociodémographiques des enquêtés.

	Joueurs	Entraîneurs	Arbitres	Total
Catégories d'âge				
<20 ans	15,15%	0%	18,52%	14,63%
20-25 ans	49,09%	0%	77,78%	49,75%
26-30 ans	27,87%	0%	3,70%	22,92%
>30 ans	7,87%	100%	0%	12,67%
Moyenne \pm Ecart-type	24 \pm 4 ans	47 \pm 6 ans	21 \pm 2 ans	
[Min - Max]	14 - 40] ans	[35 - 53] ans	[19 - 26] ans	
Profession				
Elève/étudiant	34,54%	0%	81,48%	38,53%
Fonctionnaire	15,15%	69,23%	14,81%	18,53%
Fonction libérale	13,93%	7,69%	3,70%	12,19%
Autres	29,69%	23,08%	0%	25,36%
Niveau d'instruction				
Primaire/moyen	30,90%	0%	3,70%	25,36%
Secondaire	41,81%	30,77%	29,63%	39,5%
Supérieur	26,06%	69,23%	66,67%	34,14%

b. Description des données de santé

Sur l'ensemble de la population étudiée, la quasi-totalité étaient sains (94,64%), non-fumeurs (91,2%) et ayant un poids normal (76,09%). Toutefois, des problèmes sanitaires avaient été déclarés par 5,36% des cas. Il s'agissait le plus souvent de diabète, hypertension artérielle, asthme et allergie. Malgré les activités physiques intenses fournies lors des entraînements et compétitions, 5 joueurs souffraient d'une obésité (tableau 2).

Tableau 2 : Description des données de santé des enquêtés

	Joueurs	Entraîneurs	Arbitres	Total
IMC [14]				
Insuffisance pondérale (IMC<18,5)	4,85%	0%	3,70%	7,80%
Poids normal (18,5<IMC<24,99)	78,18%	46,15%	85,18%	76,09%
Surpoids (25<IMC<29,99)	13,94%	46,15%	11,11%	13,17%
Obésité (IMC≥30)	3,03%	7,69%	0%	2,92%
Moyenne ± écart type	22,89 ± 2,78	26,03 ± 3,46	22,29 ± 2,48	
[Min – Max]	[14,00-33,30]	[22,40-34,30]	[18-27,80]	
Fumeur	8,48%	30,77%	0%	8,78%
Problème de santé	6,66%	0%	0%	5,36%

IMC : indice de masse corporelle.

c. Description des connaissances et opinions

La quasi-totalité des enquêtés ont prétendu connaître les BE (97,07%), et pourtant exclusivement 21,95% connaissaient leur composition. D'ailleurs, ayant demandé aux enquêtés de citer quelques ingrédients contenus dans ces boissons, uniquement 31 d'entre eux avaient répondu à la question. La caféine a été mentionnée par 24 participants, la taurine et les vitamines évoquées chacune par 8 sujets et le sucre cité par 4 seulement. Par ailleurs, uniquement 27,31% faisaient la distinction entre ces boissons et les boissons énergétiques, 16,09% les trouvaient bonnes pour la santé, 59,02% pensaient qu'elles améliorent la performance physique et la plupart (65,36%) les considéraient comme substances dopantes.

La majorité des enquêtés trouvaient le prix des BE abordable à cher. Par ailleurs, selon 82,91% des cas, la commercialisation de ces boissons en Algérie devrait être sujette à une réglementation spécifique.

Concernant l'opinion du médecin d'équipe vis-à-vis de leur consommation, 43,63% des joueurs affirment que leurs médecins d'équipe étaient indifférents vis-à-vis de la prise des BE à tout moment de leurs entraînements ou compétitions.

d. Description de la consommation

Parmi les 205 enquêtés, nous avons 131 (63.90%) consommateurs de BE. La moitié de ces sujets (50,38%) ont déclaré que leur consommation de BE avait commencé après avoir débuté l'activité sportive. Près de la moitié des consommateurs 44,8% ont avoué avoir pris ces breuvages sous l'influence de leurs amis. En deuxième lieu, venaient les réseaux sociaux et les médias avec le même pourcentage de réponses (20,14%), comme principaux pourvoyeurs d'information sur les BE.

Plus de la moitié des consommateurs (56%) ont eu recours aux BE pour la recherche d'une meilleure performance physique et presque 20% les prenaient pour leur bon goût ou comme source de vitamines. La quasi-totalité des consommateurs (93,13%) ont affirmé qu'ils se procurent ces boissons par leurs propres moyens. Uniquement 3,81% des sujets avaient consommé plus d'une cannette à la fois. L'effet stimulant des BE a été ressenti par 65,64% des consommateurs. Environ 10% des consommateurs avaient ressenti des effets secondaires suite à l'ingestion de ces boissons, résultant pour certains cas d'une prise de plus de 2 cannettes et pour d'autres, d'un état de santé déséquilibré (grippe, fatigue intense...). Parmi les effets décrits, on cite : les maux de tête, les maux d'estomac et l'insomnie.

La consommation des BE en milieu sportif est restée occasionnelle à haute fréquence (43,12%), suivi de ceux qui ne les avaient jamais consommées en association avec l'activité sportive et à une très faible fréquence, ceux qui les prenaient, pour se préparer à un match ou un entraînement (figure 2). En dehors du cadre sportif, presque la moitié ont déclaré ne les avoir jamais consommées (44,95%). Les consommations hebdomadaire et mensuelle étaient représentées faiblement avec des pourcentages de 5,50% et 6,42% respectivement.

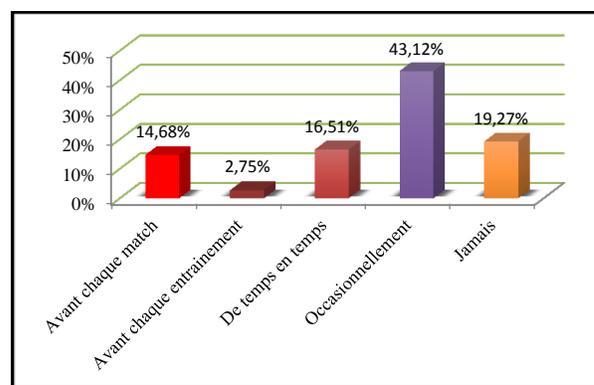


Figure 2 : Fréquence de consommation des BE en milieu footballistique par nos enquêtés

Avec **44,24%**, le Red Bull® a occupé la tête du classement des boissons énergisantes les plus consommées par nos enquêtés suivi par la TNT® avec **34,54%**. Viennent ensuite POWER HORSE® (**9,70%**), XXLENERGY® (**5,45%**) et Star Energie® (**3,03%**) (figure 3)



Figure 3 : Les marques de BE les plus consommées par notre population.

3.2. ANALYSE COMPARATIVE

a. Profil sociodémographique et sanitaire

Les résultats ont montré qu'il n'y avait pas de liaison statistiquement significative ($p > 0,05$) entre la consommation des BE et certains facteurs sociodémographiques. A savoir le genre, le niveau d'instruction, le statut tabagique, la profession et le statut footballistique (joueur, entraîneur et arbitre) dû à l'hétérogénéité de la distribution de différents paramètres étudiés au sein de la population (tableau 3). Par ailleurs, la liaison avec les indicateurs de santé n'était pas calculable (effectif < 5).

Nous avons retrouvé, tout de même, une combinaison statistiquement significative entre la consommation et l'âge ($p = 0,044$) (tableau 3).

Tableau 3 : Facteurs sociodémographiques et sanitaires associés et non associés à la consommation des BE par notre population

		Ayant déjà consommé une BE		p
		Oui	Non	
Tranches d'âge	<20	22	8	0,044
	20-25	70	32	
	26-30	22	25	
	>30	17	9	
Sexe	Masculin	119	67	0,944
	Féminin	12	7	
Niveau d'instruction	Primaire/moyen	33	19	0,314
	Secondaire	57	24	
	Supérieur	41	29	
Statut tabagique	Fumeur	13	5	0,449
	Non-fumeur	117	68	
Problème sanitaire	Oui	7	4	0,969
	Non	122	68	
	Étudiant	52	27	0,255
	Fonctionnaire	28	10	
	Fonction libérale	13	12	

Suite du tableau

Profession	Autre	30	22	
Statut footballistique	Joueur	109	56	0,136
	Entraîneur	5	8	
	Arbitre	17	10	

b. Profil des connaissances

Comme déjà montré, plus de 50% des enquêtés pensaient que les BE améliorent la performance physique et désiraient une mise en place d'une réglementation régissant leur commercialisation et ainsi leur consommation. Ce qui a poussé à penser qu'il existait une relation étroite entre la consommation de ces boissons et ces deux paramètres. Le test de khi-deux a confirmé cette liaison avec $p = 0,04$ et $0,022$ respectivement.

En revanche, il n'existait pas de liaison entre la consommation des BE et la connaissance de leur : composition, distinction avec les boissons énergétiques, effet sur la santé, classement dans la liste des substances dopantes et l'opinion du médecin d'équipe vis à vis de cette consommation ($p > 0,05$). Signalons que, les liaisons « connaissance / consommation » et « prix / consommation » n'étaient pas calculables en raison d'un effectif inférieur à 5 (tableau 4).

Tableau 4 : Tableau comparatif des connaissances versus consommation de BE par notre population

		Ayant déjà consommé une BE		P
		Oui	Non	
Connaissance des BE	Oui	131	69	0,003
	Non	0	5	
Connaissance de la composition	Oui	30	15	0,602
	Non	98	59	
Différence entre BE et énergétique	Oui	35	21	0,888
	Non	89	51	
Qualité	Bonne	24	9	0,120
	Dangereuse	62	46	
	Sans effet	43	18	
Performance physique	Oui	87	34	0,004
	Non	42	39	
Réglementation	Oui	102	68	0,022
	Non	26	6	
Prix	Cher	60	40	0,41
	Abordable	65	29	
	Pas cher	4	2	
Opinion du médecin d'équipe	Recommande	12	9	0,415
	Déconseille	39	15	
	Interdit	26	19	
	Indifférent	50	26	
Classées dopantes	Oui	84	50	0,688
	Non	42	22	

4. Discussion

Nous avons orienté nos recherches vers le monde sportif spécifiquement footballistique représenté par une population de joueurs, arbitres et entraîneurs afin d'étudier leurs connaissances relatives à ce thème et d'analyser leurs éventuelles habitudes de consommation. La quasi-totalité des enquêtés sont de sexe masculin. Ceci est relatif à la prédominance masculine dans le milieu footballistique que ça soit en Algérie ou ailleurs dans le monde.

Concernant l'état de connaissance des acteurs du secteur footballistique vis-à-vis de ces boissons, les entraîneurs sont meilleurs connaisseurs par rapport aux joueurs et arbitres, du fait qu'ils soient plus âgés, plus instruits et surtout plus expérimentés.

La plupart des jeunes footballeurs et arbitres ne connaissent pas bien la composition des BE mais les considèrent comme une potion magique à caractère dopant ayant le pouvoir de les aider à être plus performants. Leur consommation apporterait un surplus d'énergie et de force pour ne pas s'affaiblir face aux activités physiques intenses fournies sur terrain, tout en étant sensibles aux divers relayeurs d'information (Internet, journaux...), présentant ces boissons d'une manière très attractive. Sans oublier l'amalgame fréquent et prémédité entre boissons énergétiques et boissons énergisantes.

En réalité, les BE diffèrent dans leur composition mais la caféine reste l'ingrédient commun, en plus d'une grande variété de produits tels que : la taurine, la guarana, le glucuronolactone et les vitamines du groupe B [15]. Par ailleurs, la boisson énergétique est une boisson de l'effort, dont la composition nutritionnelle diététique est adaptée à la pratique d'une activité sportive [1,16]. Tandis que, la boisson énergisante concentrée en sucres et en stimulants, ne fait qu'apporter des molécules qui augmentent la vigilance non recommandée lors d'un effort de type sportif [16] induisant la non transmission des signaux de fatigue par le corps, donc le sportif va au-delà de ses limites [17]. De même, cette confusion entre BE et boisson énergétique a été rapportée dans les études réalisées en milieu universitaire par Chefirat en Algérie et Scuri en Italie [8,18].

A noter aussi que l'on n'attribue aucun effet positif aux BE sur l'amélioration des performances physiques chez le sportif- hormis l'apport d'eau et de sucre-. De plus, elles sont inadaptées et déconseillées pour la réhydratation en période d'efforts physiques et ne doivent donc pas être consommées ni avant, ni

pendant, ni après l'effort sportif [19]. D'autre part, l'hyper osmolarité de ces boissons aggrave la déshydratation qui augmente le risque de blessures sportives. En plus, la fuite minérale potentiellement augmentée du calcium, magnésium et potassium représente un facteur de risque de trouble du rythme cardiaque. La présence de caféine augmente le risque de tachycardie, de troubles de rythme cardiaque à l'effort [6,11,19-22] et altère le processus de thermorégulation lorsque l'exercice physique est pratiqué à la chaleur, induisant un stockage thermique par augmentation de la production endogène de la chaleur [1]. La concentration des BE en sucres est très élevée ce qui est inadapté à l'effort et en s'associant à leur acidité entraînent des troubles digestifs et favorisent l'érosion dentaire. Et finalement, une hypoglycémie réactionnelle peut apparaître dans certaines conditions d'utilisation [3,19,23].

Par ailleurs, selon le code national antidopage actuel (CNA), élaboré par la commission nationale antidopage (CNAD), qui fait référence au code mondial antidopage mis à jour et publié par l'Agence Mondiale Antidopage (AMA), les BE et même leurs composants ne figurent pas dans la liste des substances interdites [24-27]. Donc aucun constituant n'est susceptible de positiver un contrôle anti dopage. Cependant, la consommation des BE dans le cadre d'une conduite dopante est contraire à l'éthique sportive et peut nuire à la santé du sportif [19]. Cette idée reçue, comme quoi les BE contiennent des substances dopantes interdites a également été perçue par 84% des athlètes des lycées sportifs algériens [28].

Le prix des BE est considéré comme abordable à cher par la majorité des enquêtés, tout dépend de leur niveau socio-économique.

Pour ce qui est de la consommation de ces boissons, l'enquête exploratoire, sans être généralisable, attire l'attention sur la consommation avérée des BE par notre population et qui commence notamment après le début du parcours sportif. Ainsi, la consommation des BE est bien liée à l'activité sportive, mais la part rassurante, c'est que cette dernière reste le plus souvent occasionnelle. Ceci rejoint les résultats des études réalisées par Mekacher, Chefirat, Fields et Delmas qui ont trouvé que 35%, 44%, 37% et 31% de leurs populations respectives consomment ces breuvages de manière occasionnelle [10,18,29]. Par ailleurs, il a été constaté une indifférence de la plupart des médecins d'équipe quant à la consommation de ces boissons par leurs footballeurs. Or, le médecin devrait jouer un rôle primordial dans la sensibilisation et le contrôle du régime alimentaire du joueur.

On s'aperçoit, par ailleurs, qu'il y a un phénomène de groupe qui incite à la prise de ce genre de boissons vu que presque la moitié des consommateurs déclarent les avoir pris sous l'influence de leurs amis.

La moitié des consommateurs ont recours aux BE pour la recherche d'une meilleure performance physique. L'effet énergisant a également été le motif le plus courant de consommation des BE chez des étudiants en Algérie [18], aux Etats-Unis [30] et aux Caraïbes [31]. D'autres consommateurs les prennent comme source de vitamines ignorant que la supplémentation en micronutriments préexistants dans l'organisme n'apporterait pas d'effets supérieurs et ne fournirait pas d'énergie.

Le fait que la quasi-totalité des consommateurs affirment qu'ils se procurent les BE par leurs propres moyens prouve éventuellement l'absence de sponsoring des clubs de football algériens par les industries.

La consommation moins fréquente de BE par les entraîneurs par rapport aux arbitres et joueurs est relative au fait que ces derniers, majoritairement de jeune âge et en activité permanente pendant l'entraînement et les matchs, soient plus attirables par les slogans en essayant toujours d'être remarquables et établissant leur propre record même en transgressant l'interdit. Alors que les entraîneurs, âgés tous de plus de 30 ans, les consomment rarement car leur niveau d'instruction supérieur ainsi que leur expérience leurs permettent d'éviter ce genre de boisson.

Concernant les produits consommés, le marché mondial ainsi que local met à la disposition des clients un large choix de BE, qui diffèrent par leurs constituants, leurs conditionnements, leurs formes et volumes, le pays d'origine et le prix. Leur seul point commun est d'élargir la cible et fidéliser les consommateurs [29]. Il existe, tout de même, des marques qui font parler d'elles même en développant chaque jour leurs opérations de marketing, auxquelles personne ne peut y résister particulièrement les jeunes. Ainsi, il n'est pas étonnant que ça soit le Red Bull® en tête de liste des BE les plus consommées par notre population vu que cette marque couvre les rayons de commerce en suivant une stratégie de commercialisation attrayante en disposant des distributeurs au niveau de certaines superettes occupant un emplacement stratégique (figure 4-a) et la mise en place des opérations de « street marketing », avec la voiture Red Bull® portant une canette géante sur son toit (figure 4-b). En ce qui concerne la TNT®, son classement revient à son faible coût qui est à la portée de tout le monde, bien qu'elle ne suive pas de stratégie de marketing comme celle de Red Bull® ou de

XXLENERGY®. Cette dernière marque a aussi sa politique de marketing avec des panneaux et des affiches publicitaires occupant des endroits stratégiques et peuplés (figure 4-c). En outre, afin de promouvoir son image et maximiser ses ventes, XXLENERGY® s'est tourné vers le sport et plus précisément le football, étant vecteur principal d'attraction, en choisissant la vedette du sport algérien Antar Yahia comme ambassadeur de la marque en 2014 (Figure 4-d)



Figure 4 : Différentes stratégies de marketing.

Au terme de ce travail, il convient de signaler que malgré la difficulté d'accès à certains stades, l'étude a pu être réalisée grâce à la collaboration des responsables des établissements sportifs et certains médecins d'équipe. Toutefois, les résultats de l'enquête ont été éventuellement affectés par le biais d'information. En effet, l'étude s'est basée sur des données déclaratives, ce qui impose quelques prudenances d'interprétation. En outre, la taille de l'échantillon des entraîneurs et des arbitres était nettement plus petite que celle des footballeurs.

5. Conclusion

Il en ressort que certaines mesures doivent impérativement être mises en place sans pour autant avoir l'ambition de faire disparaître les BE du marché mais bien celle de rendre les environnements de consommation plus sécuritaires, ou même de réduire cette consommation. En conséquence, il faudra renforcer et approfondir l'information autour de la consommation des BE que ce soit chez le sportif, chez l'étudiant ou en population générale, notamment chez les jeunes, afin de répondre au principe de précaution et de protection de la santé. Il est également souhaitable d'élaborer un dispositif de nutrivigilance, rapportant et contrôlant les effets secondaires induits par la consommation de ces produits. En outre, il devient indispensable de mettre en place des contrôles de qualité ou les renforcer vis à vis des marques de BE tout en interdisant la publicité évoquant l'amélioration des performances physiques. Enfin, il faudra envisager une réglementation algérienne spécifique aux BE à

l'instar de certains pays qui durcissent leur législation dans ce domaine.

Conflits d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

6. Références

1. Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail Anses. Avis relatif à l'évaluation des risques liés à la consommation de boissons dites « énergisantes » en France. Saisine n° 2012-SA-0212 : Septembre 2013. https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2_012sa0212.pdf
2. Bigard, A.-X. (2010) Dangers des boissons énergisantes chez les jeunes. Archives de pédiatrie, 17, 1625–1631.
3. De Sanctis, V., Soliman, N., Soliman, A.T., Elsedfy H., Di Maio, S., El Kholi, M., Fiscina, B. (2017) Caffeinated energy drink consumption among adolescents and potential health consequences associated with their use: a significant public health hazard. Acta Biomed, 88, 222-231.
4. Rotstein, J., Barber, J., Strowbridge, C., Hayward, S., Huang, R., Benrejeb Godefroy, S. (2013) Boissons Énergisantes : Une évaluation des risques potentiels pour la santé en contexte canadien. Int. food risk anal. j., 3, 1-37.
5. Nowak, D., Jasionowski, A. (2016) Analysis of Consumption of Energy Drinks by a Group of Adolescent Athletes. Int. J. Environ. Res. Public Health, 13, 1-11.
6. Ehlers, A., Marakis, G., Lampen, A., Hirsch-Ernst, K.I. (2019) Risk assessment of energy drinks with focus on cardiovascular parameters and energy drink consumption in Europe. Food Chem. Toxicol, 130, 109–121.
7. Petit, A, Karila, L, Lejoyeux, M. (2015) L'abus de boissons énergisantes présente-t-il un risque ? Presse Med, 44, 261-70.
8. Scuri, S., Petrelli, F., Tesauro, M., Carozzo, F., Kracmarova, L., Grappasonn, I. (2018) Energy drink consumption: a survey in high school students and associated psychological effects. J Prev Med Hyg, 59, 75-79.
9. Dubé, P.-A., Plamondon, L., Tremblay, P.-Y. (2010). Boissons énergisantes : risques liés à la consommation et perspectives de santé publique. Montréal, Québec : Institut national de santé publique du Québec.
10. Mekacher, L.R.; Zouani, A.; Azzouz, M.; Reggabi, M. (2010) Boissons énergisantes : consommation dans le milieu footballistique algérien. Rev Campus UMMTO, 17, 13-7.
11. [Béguerie, C. Boissons dites “énergisantes” : composition et conséquences sur la santé des consommateurs, 2014, Diplôme d'état De Docteur En Pharmacie. Université de Bordeaux 119p. https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01061048/document](https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01061048/document)
12. Association française des diététiciens nutritionnistes « AFDN » (2012) Boissons énergisantes : l'AFDN recommande la prudence. J. de Pédiatrie et de Pueric., 25, 290.
13. European Food Safety Authority EFSA (2015). Scientific Opinion on the safety of caffeine. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). EFSA Journal, 13(5), 120p. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2015.4102>.
14. Direction des opérations, Direction générale de la santé. Instructions pour l'examen médical aux fins de l'immigration. Indice de masse corporelle. 01.11.2013. http://www.cic.gc.ca/francais/ministere/parteneria/t/md/pdf/IEMI_IMC.pdf
15. Berger, L.K., Fendrich, M, Chen, H.-Y., Arria, A. M., Cisler, R.A. (2011) Sociodemographic correlates of energy drink consumption with and without alcohol: Results of a community survey. Addict. Behav., 36, 516–519.
16. Titz, M. Les boissons énergisantes. Master rédacteur professionnel, 2013, 45p. <http://www.vcharite.univ-mrs.fr/redactologie/IMG/pdf/Titz-Rapport.pdf>
17. Fornet, N. Les boissons énergisante : apport théorique « enquête exploratoire ». Diplôme universitaire d'addictologie. Océan indien, 2012, 51p. http://www.pcidd.fr/IMG/pdf/MEMOIRE_BOISSONS_ENERGISANTES_Nadine_F_2012.pdf
18. Chefirat, B.; Boukalkha, H.; Sadjji, I.; Rezk-kallah, H. (2015) Boissons énergisantes : état des connaissances et consommation chez les jeunes Algériens. Cah. Nutr. Diét, 50, 47-52.
19. SFNS (2013). Consommation de boisson énergisante chez le pratiquant d'activité physique ou sportive. Avis et recommandations de la Société Française de Nutrition du Sport. <http://www.nutritiondusport.fr/sante/wp-content/uploads/boissons-energisantes-avis-sfn-janvier-2013.pdf>
20. Gray, B., Ingles, J., Medi, C., Driscoll, T., Semsarian C. (2017) Cardiovascular Effects of Energy Drinks in Familial Long QT Syndrome: A Randomized Cross-Over Study. Int. J. Cardiol., 231, 150–154.
21. Molnar, J., Somberg, J.C. (2015) Evaluation of the Effects of Different Energy Drinks and Coffee on

- Endothelial Function. *Am J Cardiol*, 116, 1457-1460
22. Sanchis-Gomar, F., Leischik, R., Lippi, G. (2016) Energy drinks: Increasing evidence of negative cardiovascular effects, *Int J Cardiol*, 206, 153
 23. Frayonn, S., Wattelez, G., Cherrier, S., Cavaloc, Y., Lerrant, Y., Galy, O. (2019) Energy drink consumption in a pluri-ethnic population of adolescents in the Pacific. *PLoS ONE*, 14, 1-12.
 24. Ministère des sports Commission Nationale Antidopage. Code national antidopage (règles nationales antidopage). 2015. <http://www.cnadalgerie.com/Application/code%20national%20antidopage%202015.pdf>
 25. FIFA. Règlement des Tournois Olympiques de Football Jeux de la XXXI^e Olympiade – Rio de Janeiro 2016 http://fr.fifa.com/mm/document/tournament/competition/02/54/40/46/oftsregulationsrio2016-f_french.pdf
 26. Oopage sportif : connaissances et attitudes des athlètes des lycées sportifs algériens. *Sci sports*, 34, 88-99.
 27. Delmas, I. Enquête sur la consommation des boissons énergisantes en milieu sportif amateur, 2013, diplôme d'état de docteur en pharmacie. université Toulouse III Paul Sabatier. 105p. http://thesesante.ups-tlse.fr/169/1/2013_TOU32073.pdf.
 28. Fields, S.K.; MacDonald, J.; Joseph, A.M.; Wold, L.E.; Collins, C.L.; Comstock, R.D. (2015) Consumption of Sports and Energy Drinks by High School Athletes in the United States: A Pilot Study. *Beverages*, 1, 218-224.
 29. Reid, S.D.; Ramsarran, J.; Brathwaite, R.; Lyman, S.; Baker, A.; Cornish, D-A. C.; Ganga, S.; Mohammed, Z.; Sookdeo, A.T.; Thapelo, C.K. (2015) Energy drink usage among university students in a Caribbean country: Patterns of use and adverse effects. *J Epidemiol Global Health*, 5, 103-116.



Disponible en ligne

<https://ajhs.atr.ss.dz>


Article Original

Surdité neonatale :  tude des facteurs de risque

Neonatal deafness : study of risk factors

Mehtari-Chabane Sari Nasrine^{1,2}, **Benmansour Souheila**³, **Smahi Mohammed Chems-Eddine**^{3,4}, **Hadj Allal Fouad**¹, **Brahmi Isma**¹

¹ Service ORL / CHU et faculté de médecine de Tlemcen

² Laboratoire Toxicomed / Université Abou Bekr Belkaid-Tlemcen

³ Service de Néonatalogie / EHS Mère-Enfant et faculté de Médecine - Tlemcen

⁴ Laboratoire de biologie moléculaire appliquée et d'immunologie / Université Abou Bekr Belkaid -Tlemcen

RESUME

Introduction: La surdité est le handicap sensoriel le plus fréquent chez le nouveau-né. Son dépistage se fait de façon systématique dans la majorité des pays industrialisés, il reste cependant réservé aux nouveau-nés présentant des facteurs de risque (FR) dans de nombreux pays. Dix critères de risque d'atteinte auditive ont été établis par le *Joint Committee on infant hearing* (JCIH) de l'académie américaine de pédiatrie en 2007, actualisés en 2019. Le but de notre travail est d'étudier le lien entre les FR recommandés par le JCIH élargis à ceux de la littérature et la surdité neonatale. **Matériels et Méthodes:** Nous avons mené une étude de dépistage par oto-émissions acoustiques automatisées chez des nouveau-nés à risque hospitalisés au service de néonatalogie de Tlemcen. L'analyse statistique des données était réalisée en mode bivariée puis multivariée utilisant un modèle de régression logistique par la méthode de Wald pas à pas. Le seuil de signification est de 0,05. **Résultats:** L'étude a concerné 544 nouveau-nés à risque. La prévalence de la surdité était de 5,51%. Les FR significatifs en analyse bivariée étaient: l'infection in utéro, la consanguinité parentale, la méningite, les maladies neurologiques, la présence d'une malformation notamment céphalique, le syndrome polymalformatif, le séjour en réanimation, le poids de naissance <1.5 K g, la présence de FR de surdité et l'infection de l'oreille moyenne/ interne en période neonatale. En multivariée: syndrome polymalformatif, méningite, poids de naissance <1,5 Kg, l'ictère neonatal et le séjour en réanimation. **Conclusion:** Les FR recommandés usuellement dans le dépistage de la surdité neonatale doivent inclure d'autres éléments tels que la consanguinité parentale et les maladies infectieuses de l'oreille moyenne et/ou interne en période neonatale. D'autre part, certains FR ne font pas l'unanimité des auteurs, cas de la médication ototoxique, la prématurité, l'hypoxie, les traumatismes obstétricaux, le diabète maternel et les désordres métaboliques.

MOTS CLES: Surdité neonatale, Dépistage, Facteur de risque

ABSTRACT:

Introduction: Deafness is the most common sensory handicap in newborns. Its screening is done systematically in the majority of industrialized countries, but it remains reserved for newborns at risk in many countries. Ten risk criteria for hearing impairment were established by the Joint Committee on Infant Hearing (JCIH) of the American Academy of Pediatrics in 2007 and updated in 2019. The aim of our work is to study the relationship between the risks factors (RF) recommended by the JCIH extended to those of the literature and neonatal deafness.

Materials : automated in the neonatology department of the mother-child hospital in Tlemcen. The causal link study was performed by a bivariate then multivariate data analysis using a stepwise Wald logistic regression model. The significance level is 0.05. **Results:** The study included 544 newborns at risk. The prevalence of deafness was 5.51%. The significant RFs in bivariate analysis were: intrauterine infection, parental consanguinity, meningitis, neurological diseases, presence of a cephalic malformation, polymalformative syndrome, stay in intensive care unit, birth weight less than 1.5 Kg, the presence of RF for deafness and middle / inner ear infection in neonatal period. In multivariate: polymalformative syndrome, meningitis, birth weight less than 1.5 kg, hyperbilirubinemia and stay in intensive care unit. **Conclusion:** The RF usually recommended in the screening for neonatal deafness must include other elements such as parental consanguinity and infectious diseases of the middle and / or inner ear during the neonatal period. On the other hand, some FR are not unanimous among the authors like ototoxic drugs, prematurity, obstetric trauma, hypoxia, maternal diabetes and metabolic disorders.

KEYWORDS: Newborn Hearing Loss, Screening, Risk factor

* Auteur Corredpondant. Tel.: +0-000-000-0000 ; fax: +0-000-000-0000.
Adresse E-mail: nasrineorl@yahoo.fr

Date de soumission : 12-10-2020
Date de révision : 28-10-2020
Date d'acceptation : 04-11-2020

DI : 10.5281/zenodo.4781224

Introduction

La surdité est le handicap sensoriel le plus fréquent chez le nouveau-né [1]. En population générale, la surdité néonatale concerne en moyenne 1 à 3 nouveau-nés sur 1000 naissances. Sa prévalence est encore plus importante dans la population de nouveau-nés à risque où elle pourrait être multipliée par dix [2].

Ce déficit auditif, lorsqu'il est bilatéral et sévère, peut constituer un obstacle à l'acquisition du langage. Le premier indice est souvent le retard de développement de la parole après un an. La privation auditive modifie le fonctionnement cérébral de façon importante et restreint les capacités d'apprentissage et de communication de l'enfant. Ces difficultés peuvent engendrer ultérieurement des problèmes d'intégration sociale et professionnelle. Il s'agit d'un handicap sensoriel invisible aux conséquences redoutables sur le devenir d'un nouveau-né. En l'absence de dépistage, l'âge moyen au moment du diagnostic de surdité bilatérale est compris entre 12,5 et 36 mois [1,2].

L'organisation mondiale de la santé recommande son dépistage depuis plus de 20 ans. Ce dépistage se fait de façon systématique dans la majorité des pays industrialisés, il reste cependant réservé aux nouveau-nés présentant des facteurs de risque (FR) dans de nombreux pays. Les FR de la surdité peuvent être répartis en facteurs prénataux, périnataux et post-nataux. Dix critères de risque d'atteinte auditive ont été établis par le *Joint Committee on infant hearing* (JCIH) de l'académie américaine de pédiatrie en 2007, critères actualisés en 2019 et qui sont [3] : des antécédents familiaux de surdité, les infections congénitales, des

anomalies cranio faciales, un poids de naissance inférieur à 1,5 Kg, une hyperbilirubinémie nécessitant une exsanguino-transfusion, des médicaments ototoxiques, la méningite bactérienne, un score d'Appgar bas de 0 à 4 à 1 minute ou de 0 à 5 à 5 minutes de vie, une ventilation assistée et la découverte d'un syndrome associé avec un déficit auditif.

D'autres auteurs ont rapporté des FR complémentaires [4] tels qu'un séjour en réanimation ≥ 5 jours: l'admission dans une unité de soins intensifs néonataux (USIN) est un facteur de risque établi de déficience auditive chez les nourrissons, notamment de neuropathie auditive, une détresse respiratoire, une fibroplasie rétro-lentale, l'asphyxie, l'inhalation méconiale, anomalie chromosomique, diabète maternel, naissance multiple, maladie neurodégénérative et un abus de toxiques. Enfin, d'autres FR ont été également cités tels que les traumatismes crâniens notamment au cours d'accouchement dystocique, les maladies métaboliques et la consanguinité [5,6].

Le but de notre travail est d'étudier le lien entre les FR, recommandés par le JCIH élargis à ceux de la littérature, et la surdité néonatale.

Matériels et Méthodes

Nous avons mené une étude descriptive et prospective de dépistage qui a concerné une cohorte de nouveau-nés à risque hospitalisés au service de néonatalogie de l'établissement hospitalier mère enfant de Tlemcen, durant la période allant du 1er septembre 2016 au 31 août 2017.

En se basant sur les données de la littérature et sur des programmes de dépistage utilisés dans d'autres pays

nous avons pris en compte les FR suivants [3-6]: En période prénatale : histoire familiale de déficit auditif (hypoacousie avec ou sans appareillage avant l'âge de 50 ans chez un apparenté de 1^{er} ou 2^{ème} degré), une consanguinité parentale au 1^{er} ou au 2^{ème} degré, l'infection in utéro par cytomégalovirus (CMV), rubéole, toxoplasmose et syphilis, des substances, médicaments ou traitement tératogènes pouvant provoquer des surdités (radiothérapie lors du premier trimestre, alcool et aminosides durant la grossesse), un diabète maternel pré gestationnel ou gestationnel.

En période péri- et post natale : un score d'Apgar <7 à 5 minutes de vie, un âge gestationnel <36 semaines d'aménorrhée, un poids de naissance <1,5 Kg, une souffrance fœtale avec asphyxie, un accouchement dystocique avec traumatisme crânien obstétrical, une médication ototoxique, un ictère nécessitant une photothérapie intensive ou une exsanguino-transfusion, un séjour en USIN >5 jours, une ventilation assistée, la présence d'une malformation notamment celle de la tête et du cou et tout syndrome polymalformatif associé à une hypoacousie, une maladie neurologique, les maladies endocriniennes et métaboliques (hypothyroïdie, diabète et insuffisance rénale) ainsi que les maladies infectieuses de l'oreille moyenne et/ou interne en période néonatale.

Le dépistage s'est basé sur la recherche des oto-émissions acoustiques de façon automatisée. La confirmation du diagnostic s'est basée sur l'étude des Potentiels Evoqués Auditifs du Tronc Cérébral. Nous avons procédé à l'analyse des données à l'aide du logiciel SPSS version 22 avec description de la population d'étude par la moyenne (m) et son intervalle de confiance à 95%, puis une analyse bi-variée a consisté à croiser des variables, le test Khi-deux (χ^2) a été utilisé pour la comparaison des pourcentages et le test de Fisher pour la comparaison des moyennes et enfin une analyse multivariée utilisant un modèle de régression logistique par la méthode de Wald pas à pas. Le seuil de signification est de 0,05.

Tableau 1. Etude analytique des FR prénataux de la surdité néonatale.

Facteur de risque	NN sans SN N (%)	NN avec SN N (%)	χ^2	p	OR	IC 95%
Infection in utéro	5 (71,4)	2 (28,6)	18	0,000	15,5	2,86-83,70
Consangu-inité	68 (92)	6 (8)	8,9	0,003	3,8	1,48-9,73
Antécéd-ent de surdité familiale	10 (100)	0 (0,0)	0,3	0,6	-	-
Enfant de mère diabétique	38 (95)	2 (5)	0,84	0,36	2	0,45-8,61

p: significativité, OR: odds ratio, IC : intervalle de confiance, NN : nouveau-né, SN : surdité néonatale.

En ce qui concerne les autres FR de la période péri et postnatale, leur étude analytique est illustrée sur le

Résultats

Notre étude a concerné 544 nouveau-nés à risque. Lors du premier test auditif, l'âge des nouveau-nés variait entre 1 et 46 jours avec une moyenne de 10 ± 8 jours. La prévalence de la surdité était de 5,51% (30 nouveau-nés).

Répartition de la prévalence de la surdité néonatale selon les FR

La prévalence la plus élevée de la surdité a été observée chez les nouveau-nés ayant un syndrome polymalformatif (77,8%) suivie par celle des nouveau-nés présentant une malformation de la tête (28,6%), l'infection in utéro (28,6%), la présence d'une malformation (26 %), le poids de naissance <1.5 kg (22,7%), les méningites (21,4%), le séjour en USIN >5 jours (14,6%), les maladies neurologiques (9,6 %) et la consanguinité (8,1 %). Aucune surdité néonatale n'a été diagnostiquée chez les nouveau-nés aux antécédents de surdité familiale, de même chez ceux présentant une maladie métabolique ou ayant reçu une médication ototoxique. Aussi, les 4 nouveau-nés issus d'un accouchement dystocique associé à un traumatisme crânien n'ont pas été atteint de surdité néonatale. Une surdité profonde bilatérale a été diagnostiquée chez le nouveau-né présentant une labyrinthite néonatale.

Etude des liens entre les FR et la surdité néonatale

Nous avons procédé à une analyse bivariée étudiant l'association entre les FR de la période prénatale et la surdité néonatale (tableau 1). Parmi ces facteurs, l'infection in utéro et la consanguinité montrent un lien statistique très significatif. Ainsi le risque de survenue de surdité néonatale est quinze fois plus élevé en cas d'infection in utéro, il est également multiplié par 3,8 en cas de consanguinité parentale. Nous n'avons pas objectivé de lien statistique entre la surdité néonatale et l'antécédent de surdité familiale. Il en est de même pour l'enfant de mère diabétique.

tableau 2. La surdité néonatale était significativement associée aux FR suivants: la méningite avec un risque

de survenue de surdité néonatale 11 fois plus élevé, les maladies neurologiques, la présence d'une malformation de la tête, le syndrome polymalformatif qui multiplie le risque de survenue de surdité néonatale par 170, le séjour en USIN >5 jours, le poids de

naissance inférieur à 1.5 Kg et la présence de facteur de risque de surdité. Le seul nouveau-né ayant présenté une labyrinthite néonatale était atteint de surdité profonde bilatérale.

Tableau 2. Etude analytique des FR péri et post nataux de la surdité néonatale neurosensorielle

Facteur de risque	NN sans SN N (%)	NN avec SN N (%)	χ^2	<i>p</i>	OR	IC 95%
Apgar ≤6	145 (95,4)	7 (4,6)	2,5	0,11	2	0,83-4,81
Prématurité	209 (96,3)	8 (3,7)	1	0,31	1,5	0,66-3,56
Souffrance fœtale	134 (96,4)	5 (3,6)	0,5	0,5	1,4	0,53-3,82
PDN <1,5 Kg	17 (77,3)	5 (22,7)	34,3	0,000	12,8	4,32-37,74
Séjour en USIN	35 (85,4)	6 (14,6)	23,2	0,000	7,6	2,90-20,15
Médication ototoxique	13 (100)	0 (0,0)	0,3	0,54	-	-
Ictère	25 (92,6)	2 (7,4)	2,3	0,12	3	0,68-13,51
Présence de malformation	40 (74)	14 (26)	117,2	0,000	25,1	11,07-56,95
Syndrome polymalformatif	2 (22,2)	7 (77,8)	194,8	0,000	170	33,20-869,57
Malformation de la tête	15 (71,4)	6 (28,6)	54,6	0,000	18,2	6,44-51,66
Maladie neurologique	47 (90,4)	5 (9,6)	10	0,002	4,5	1,62-12,34
Méningite	11 (78,6)	3 (21,4)	19	0,000	11	2,86-41,72
Présence de FR	517 (95)	27 (5)	23,3	0,000	1,05	1,03-1,07
Accouchement dystocique	4 (100)	0 (0,0)	0,11	0,74	-	-
Maladie métabolique	2 (100)	0 (00)	0,05	0,81	-	-

p: significativité, OR: Odds ratio, IC : intervalle de confiance, NN : nouveau-né, SN : surdité néonatale neurosensorielle, FR : facteur de risque, PDN : poids de naissance, USIN : unité de soins intensifs néonatales.

La surdité néonatale ne s'est pas associée aux FR suivants: l'accouchement dystocique avec traumatisme crânien, la médication ototoxique, l'ictère nécessitant une exsanguino-transfusion ou une photothérapie intensive, la souffrance fœtale, la prématurité, un Apgar ≤ 6 et les maladies métaboliques.

Les FR ayant une signification <0.25 ont été inclus dans un modèle d'analyse multivariée de type régression logistique par la méthode de Wald pas à pas (Tableau 3).

Tableau 3. Etude analytique multivariée des FR de surdité néonatale

Facteur de risque	<i>p</i>	OR	IC à 95
Syndrome polymalformatif	0,000	300,56	54,8 - 1648,9
Méningite	0,000	18,32	3,8 - 88,4
Poids de naissance <1,5 Kg	0,000	12,1	3,1 - 47,1
Ictère néonatal 1	0,011	7,715	1,6 - 37,1
Séjour en USIN	0,013	5,33	1,4 - 19,9

1 : nécessitant une photothérapie intensive ou une exsanguino transfusion ; *p* : significativité, OR : l'odds ratio, IC : intervalle de confiance, USIN : unité de soins intensifs néonatales.

Les FR de la surdité néonatale indépendants et significatifs en analyse multivariée sont par ordre décroissant : le syndrome polymalformatif, la méningite, le poids de naissance inférieur à 1,5 Kg, l'ictère néonatal nécessitant une photothérapie intensive ou une exsanguino transfusion et le séjour en réanimation.

Discussion

Les FR de la surdité néonatale retenus dans la majeure partie des publications traitant le même sujet sont ceux recommandés par le JCIH de l'académie américaine de pédiatrie [3]. Néanmoins certains auteurs ont élargi ces recommandations à d'autres FR [4-6]. Dans notre étude, nous nous sommes basés sur les recommandations du JCIH, auxquelles nous avons additionné des FR recommandés par ces auteurs.

En ce qui concerne les FR significatifs :

Le syndrome polymalformatif, les malformations de la tête et la présence d'une malformation : Les surdités syndromiques d'ordre génétique représentent 10 à 15% des surdités neurosensorielles de l'enfant, elles s'intègrent dans le cadre d'un syndrome polymalformatif ou polypathologique. Plusieurs centaines de syndromes avec surdités ont été décrits [7]. Durant notre étude nous avons recensé trois syndromes polymalformatifs connus associés à une surdité néonatale : le syndrome de Goldenhard et le syndrome de Townes-Brocks et le syndrome de PHACES. Nous avons également dénombré deux syndromes polymalformatifs non étiquetés ainsi que deux autres en rapport avec une infection intra utérine. L'une secondaire à une rubéole congénitale et l'autre à une infection intra utérine par CMV. Ils étaient tous associés à surdité néonatale. Pareillement, trois nouveau-nés présentant des malformations de la tête ont présenté entre autre une surdité néonatale. Ces malformations comprenaient une fente vélopalatine, une hydrocéphalie et une microcranie. Dans la littérature les prévalences les plus élevées de surdité néonatale se rencontrent chez les nouveau-nés présentant un syndrome polymalformatif ou une malformation céphalique [4,8-12]. Elles ont constitué également les deux prévalences les plus élevées de cette étude et corroborent ces données. Par ailleurs, Wroblewska-Seniuk K et al. en 2005, ont établi un lien statistique entre le syndrome polymalformatif et la surdité néonatale [10]. Coenraad S, en 2010 rapporte que l'existence d'une malformation était parmi les principaux FR statistiquement significatifs pour cette pathologie [9]. Kountakis et al. quant à eux, ont confirmé la relation entre les anomalies craniofaciales et la surdité [4]. Ces trois facteurs se sont également démarqués dans la présente étude par un *p* très significatif.

Les infections in utéro : Les infections congénitales TORCH (toxoplasmose, oreillon, rubéole, CMV, herpes) représentent 5-10% des surdités néonatales [13]. Salvago P et al. ainsi que Yoshikawa et al. rapportent une relation statistiquement significative entre les infections in utéro et la surdité néonatale, ce qui est en parfaite adéquation avec nos résultats [14,15]. Le risque de surdité est de 50% en cas de survenue de rubéole au premier trimestre de la grossesse avec un risque malformatif extrême entre 7 et 10 semaines d'aménorrhée. Durant notre étude, nous avons diagnostiqué un cas de surdité néonatale postrubéolique. L'infection congénitale par le CMV a remplacé l'embryopathie rubéolique comme étant la cause environnementale la plus répandue de surdité prélinguale dans de nombreux pays [16]. Un seul cas d'infection in utéro avéré par CMV a été dénombré dans notre série. Cette infection s'est associée à un syndrome polymalformatif et à une surdité profonde bilatérale.

Un faible poids de naissance s'accompagne d'une prévalence accrue de surdité de l'ordre de 6/1000 en cas de poids de naissance inférieur à 1.5 Kg [8]. Dans notre étude, 22,7 % des nouveau-nés ayant un poids de naissance inférieur à 1,5 kg, ont présenté une surdité néonatale. Ehsan A et al. rapportent un lien évident (*p*=0,001) en ce qui concerne le faible poids de naissance comme FR de la surdité néonatale [1], ce qui concorde avec nos résultats.

La méningite néonatale : Le risque de surdité néonatale est de 31% pour une méningite à pneumocoques, de 6% pour une méningite à Haemophilus influenzae et de 10% pour une méningite à méningocoque [17], cependant les agents pathogènes de la période néonatale sont différents de ces derniers. Il s'agit de germes acquis par contamination maternofoetale dont le streptocoque du groupe B et Escherichia coli, ou de germes nosocomiaux [18]. La méningite est responsable d'une labyrinthite par contamination bactérienne de la cochlée à travers les méninges. Les méningites virales néonatales sont aussi fréquentes et méconnues. Ces dernières sont liées principalement aux entérovirus et parechovirus [18]. Norris CM et al. ont rapporté dans leur étude que la surdité néonatale pouvait être également consécutive à une méningite virale [19]. Pareillement, Meyer C a établi que la méningite était significativement associée à la surdité néonatale, fait que nous avons également constaté par un *p* très significatif pour ce facteur de risque [19]. Dans notre population d'étude, 21,4 % des méningites se sont associées à une surdité néonatale, cependant le profil bactériologique ou viral n'a pas été établi pour la majorité d'entre elles.

L'hyperbilirubinémie : L'ictère par hyperbilirubinémie (non conjuguée) est toxique pour les centres cérébraux,

dont les noyaux auditifs. Cette bilirubine libre se fixe sur les noyaux gris centraux entraînant des lésions cérébrales avec une atteinte des nerfs crâniens et particulièrement celle du VIII. L'atteinte de ce dernier est irréversible et se traduit, en générale, par une surdité bilatérale prédominante sur les aigus [20]. L'hyperbilirubinémie est un facteur de risque classique de la surdité néonatale figurant parmi ceux recommandés par le JCIH [3]. Lima ML et al. [21] ainsi que Martínez-Cruz CF [22] rapportent un résultat significatif pour ce facteur de risque. Cependant de nombreuses études notamment celle de Yoshikawa et de Speleman K en Belgique ont démontré qu'une gestion adéquate de l'hyperbilirubinémie peut éliminer ce facteur de risque historique de cette pathologie [15,23]. Pour notre part, nous rejoignons les résultats de Lima et de Martínez-Cruz en ce qui concerne la significativité de ce FR.

Le séjour en USIN : Le JCIH recommande le dépistage de la surdité chez les nouveau-nés ayant séjourné plus de 5 jours en USIN. Concordants avec nos résultats, Kountakis et al. [4], Martínez-Cruz CF et al. [22] rapportent un lien significatif entre le séjour en USIN et la surdité néonatale.

Les maladies neurologiques peuvent être associées à une atteinte des voies nerveuses auditives. Ohl C a étudié le lien entre les maladies neurologiques de façon générale et la surdité néonatale neurosensorielle [24]. Cette relation était statistiquement significative, ce qui rejoint le résultat de notre étude. Kountakis SE [4] quant à lui, a étudié ce lien avec les affections neurodégénératives pour les quels les résultats étaient très significatifs ($p = 0.014$) à l'opposé de l'hydrocéphalie et à l'hémorragie ventriculaire qui n'étaient pas associées à la surdité néonatale dans la même étude. Aussi, Speleman K n'a pas objectivé de lien significatif concernant les convulsions et l'encéphalopathie ischémique hypoxique comme FR [23].

La présence d'un FR de surdité : Selon la littérature, la prévalence de la surdité néonatale serait jusqu'à dix fois plus élevée chez la population de nouveau-né avec FR par rapport à la population globale [6,14]. Ohl C a objectivé un lien entre cette pathologie et la présence d'au moins deux FR [24]. Pour notre part, ce lien a été objectivé pour au moins un FR.

La consanguinité parentale : Bien qu'étudiée par la majorité des auteurs traitant les FR de la surdité néonatale et recherchée par de nombreux programmes de dépistage de la surdité, la consanguinité parentale ne figure pas parmi les FR recommandés par le JCIH [3]. Les surdités d'origine génétique, syndromique ou non syndromique représentent entre 30 et 40% des

étiologies de la surdité neurosensorielle de l'enfant. Elles peuvent se transmettre selon un mode autosomique récessif. Ce dernier est favorisé par la consanguinité [7]. Arslan S et al. ont rapporté un lien significatif concernant la consanguinité parentale et la surdité néonatale [6]. Pareillement, nous avons pu établir ce lien où le risque de surdité néonatale était quatre fois plus élevé par rapport à un nouveau-né issu de parents non consanguins.

L'atteinte infectieuse de l'oreille moyenne et ou interne en période néonatale : Les atteintes infectieuses aiguës de l'oreille moyenne se compliquant d'une labyrinthite sont extrêmement rares chez le nouveau-né avec un risque important de cophose définitive [25,26]. Dans notre étude, nous avons dénombré un seul cas d'otite moyenne subaiguë bilatérale compliquée de labyrinthite néonatale. Cette affection était consécutive à une contamination naso-tubaire probable lors du passage dans la filière génitale d'une mère atteinte d'infection génitale lors de l'accouchement. Cette labyrinthite s'est associée à une surdité profonde bilatérale.

Parmi les FR recommandés par JCIH certains ne font pas l'unanimité des auteurs :

En ce qui concerne la médication ototoxique, Yoshikawa et al. [15] ainsi que Speleman K [23] n'ont pas objectivé de lien significatif entre la médication ototoxique et la surdité néonatale, ce qui est en adéquation avec nos résultats. Pour ce qui est de la prématurité, il s'agit d'un FR bien connu pour la surdité neurosensorielle en général et pour la neuropathie auditive en particulier. Amatuzzi M en 2011, a objectivé par l'étude nécropsique d'os temporal des prématurés ayant séjourné en USIN que ce déficit s'associait à une atteinte endocochléaire. Cette atteinte se caractérisait par une perte sélective de cellules ciliées internes chez ces prématurés [27]. Xoinis et al. rapportent également que la grande prématurité multiplie par dix le risque de surdité, ainsi la prévalence de la surdité néonatale neurosensorielle est évaluée entre 1 % et 4 % en cas d'âge gestationnel inférieur à 28 semaines [28]. Il faut souligner aussi le fait que la majorité des prématurés présentent entre autre de nombreux FR associés. Marlow E a conclu dans son étude que la coexistence d'autres FR de surdité néonatale chez les grands prématurés, peut être plus importante que la prématurité elle-même [29]. De nombreux auteurs n'ont pas objectivé de lien statistique entre ce FR et la surdité néonatale tel que Yoshikawa et al. [15] et Bielecki I [30], ce qui reconforte nos résultats. Autre FR, l'hypoxémie néonatale. Celle-ci est considérée comme l'une des causes principales de la surdité périnatale. Dans notre étude, la prévalence de la

surdité néonatale lors d'un score d'Apgar bas à la naissance était de 4,6 % et de 3,6% en cas de souffrance fœtale associée. Cependant, nous n'avons pas objectivé de lien significatif entre ces FR et la surdité néonatale. Ainsi, Yoshikawa et al. en 2004 rapportent tout comme nous, que ni l'hypoxie, ni le score d'Apgar, n'ont de lien statistique avec la surdité néonatale [15]. Pareillement, Kountakis n'a pas établi de significativité concernant le score d'Apgar [4]. Les antécédents de surdité familiale sont un FR recommandé par le JCIH, mais nous n'avons pas objectivé de lien statistique pour ce FR. Pareillement, Hille ET et al. [31] ainsi que Speleman K [23], n'ont pas confirmé ce lien dans leurs études. Les traumatismes obstétricaux figurent aussi parmi les FR établis par le JCIH. Les accouchements dystociques peuvent s'accompagner de traumatisme crânien et se compliquer d'hémorragie cérébrale qui à son tour va léser par extravasation les structures cochléaires [17]. Les quatre nouveau-nés nés par forceps et présentant un traumatisme crânien n'ont pas présenté de surdité. Au sujet du diabète maternel, peu d'études ont traité cette pathologie comme FR de surdité néonatale dans la littérature. Toutefois, Kountakis et al. ont établi un lien statistique pour ce FR [4]. Tout comme Stanton SG et al. [32], nous n'avons pas objectivé de lien en ce qui concerne cette pathologie. Enfin, certains désordres métaboliques comme l'hypothyroïdie congénitale dont la prévalence est de 1/4 000, le diabète sucré ou les affections rénales peuvent s'accompagner de troubles auditifs [17]. Durant notre étude les maladies métaboliques rencontrées étaient le diabète sucré et l'insuffisance rénale. Nous n'avons pas établi de lien entre ce FR et la surdité néonatale.

Conclusion

Les FR recommandés usuellement dans le dépistage de la surdité néonatale doivent inclure d'autres éléments tels que la consanguinité parentale et les maladies infectieuses de l'oreille moyenne et/ou interne en période néonatale. D'autre part, certains FR ne font pas l'unanimité des auteurs, cas de la médication ototoxique, la prématurité, l'hypoxie, les traumatismes obstétricaux, le diabète maternel et les désordres métaboliques.

Financement: « Cette recherche n'a reçu aucun financement externe »

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

Références

1. Alaei E, Sirati M, Hossein Taziki M, Fouladinejad M. Risk Factors for Sensorineural Hearing Loss Among High-Risk Infants in Golestan Province, Iran 2010 – 2011. *Iran Red Crescent Med J.* 2015 December; 17(12): e20419.
2. Katarzyna E. Wroblewska-Seniuk, Piotr Dabrowski, Witold Szyfter & Jan Mazela. Universal newborn hearing screening: methods and results, obstacles, and benefits. *Pediatr Res.* 2017 Mar;81(3):415-422.
3. Year 2019 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *Journal of Early Hearing Detection and Intervention*, 4(2), 1-44. DOI: 10.15142/fptk-b748.
4. Kountakis SE, Skoulas I, Phillips D, Chang CY. Risk factors for hearing loss in neonates: a prospective study. *Am J Otolaryngol.* 2002 May-Jun;23(3):133-7.
5. Lina-Granade G., Truy Eric. Conduite à tenir devant une surdité de l'enfant. *Encyclopédie médico chirurgicale Pédiatrie.* Paris: Elsevier ; 2006.
6. Arslan S, İşik AU, Imamoğlu M, Topbaş M, Aslan Y, Ural A. Universal newborn hearing screening; automated transient evoked otoacoustic emissions. *B-ENT.* 2013;9(2):122-31. PubMed PMID: 23909119.
7. Denoyelle F., Marlin S. Surdités de perception d'origine génétique. *Encyclopédie médico chirurgicale Oto-rhino-laryngologie.* Paris : Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS ; 2005.
8. Nafstad P, Samuelson SO, Irgens LM, Bjerkedal T. Birth weight and hearing impairment in norwegians born from 1967 to 1993. *Pediatrics* 2002;110:e30.
9. Coenraad S, Goedegebure A, van Goudoever JB, Hoeve LJ. Risk factors for sensorineural hearing loss in NICU infants compared to normal hearing NICU controls. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010 Sep;74(9):999-1002.
10. [Wroblewska-Seniuk K](#), [Chojnacka K](#), [Pucher B](#), [Szczypta J](#), [Gadzinowski J](#), [Grzegorzowski M](#). The results of newborn hearing screening by means of transient evoked otoacoustic emissions. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005 Oct;69(10):1351-7.
11. Meyer C, Witte J, Hildmann A, Hennecke KH, Schunck KU, Maul K, Franke U, Fahnenstich H, Rabe H, Rossi R, Hartmann S, Gortner L. Neonatal screening for hearing disorders in infants at risk: incidence, risk factors, and follow-up. *Pediatrics.* 1999 ; 104:900–904.
12. Ayache S, Kolski C, Stramandinoli E, Leke A, Krim G, et Strunski V. Neonatal deafness screening with the evoked otoacoustic emissions technique. Study of 320 newborns at the neonatal resuscitation service

- of the Amiens neonatal care unit. *Ann. Oto - Laryngol. Chir. Cervico Faciale Bull. Société Oto - Laryngol. Hôp. Paris*, avr. 2001 ; 118(2) : 89-94,
13. Northern JL, Downs MO. *Hearing in Children*, 5th edition, Philadelphia : Lippincott Williams et Wilkins ; 2002.
 14. Salvago P, Martines E, Martines F Prevalence and risk factors for sensorineural hearing loss: Western Sicily overview. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013 Nov;270(12):3049-56.
 15. Yoshikawa S, Ikeda K, Kudo T, Kobayashi T. The effects of hypoxia, premature birth, infection, ototoxic drugs, circulatory system and congenital disease on neonatal hearing loss. *Auris Nasus Larynx*. 2004 Dec;31(4):361-8.
 16. Morton CC, Nance WE. Newborn hearing screening : A silent revolution. *N Engl J Med*. 2006 May 18;354(20):2151-64.
 17. Mondain M., Blanchet C., Venail F., Vieu A. Classification et traitement des surdités de l'enfant. *Encyclopédie médico chirurgicale, Oto-rhinolaryngologie*. Paris : Elsevier ; 2005.
 18. Bidet P, Mariani-Kurkdjian P, Bonacorsi S. Méningites néonatales. [Revue Francophone des Laboratoires](#). 2015 ; 2015(470) :55-63.
 19. [Norris CM](#), [Danis PG](#), [Gardner TD](#). Aseptic meningitis in the newborn and young infant. [Am Fam Physician](#). 1999 May 15;59(10):2761-70.,
 20. Oh W, Tyson JE, Fanaroff AA, Vohr BR, Perritt R, Stoll B, et al. Association between peak serum bilirubin and neurodevelopmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2003;112: 773-9.
 21. Lima M L, Êrgio S, Marba T M, Maria Francisca C. Hearing screening in a neonatal intensive care unit. *J. Pediatr. Rio J. Mar./Apr.* 2006 ;82 (2).
 22. Martínez-Cruz CF, Poblano A, García-Alonso Themann P. Changes in tonal audiometry in children with progressive sensorineural hearing loss and history of Neonatal Intensive Care Unit discharge. A 20 year long-term follow-up. [Int J Pediatr Otorhinolaryngol](#). 2017 Oct;101:235-240.
 23. [Speleman K](#), [Kneepkens K](#), [Vandendriessche K](#), [Debruyne F](#), [Desloovere C](#). Prevalence of risk factors for sensorineural hearing loss in NICU newborns. [B-ENT](#). 2012;8(1):1-6.
 24. [Ohl C](#), [Dornier L](#), [Czajka C](#), [Chobaut JC](#), [Tavernier L](#). Newborn hearing screening on infants at risk. [Int J Pediatr Otorhinolaryngol](#). 2009 Dec;73(12):1691-5.
 25. Haddad J. Treatment of acute otitis media and its complications. *Otolaryngol Clin NorthAm*. 1994;27:431-41.
 26. François M. Complications des otites moyennes aiguës et chroniques. *EMC Oto-rhinolaryngologie*. Paris : Elsevier SAS ; 2005.
 27. Amatzuzi M¹, Liberman MC, Northrop C. Selective inner hair cell loss in prematurity: a temporal bone study of infants from a neonatal intensive care unit. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2011 Oct;12(5):595-604.
 28. Xoinis K, Weirather Y, Mavoori H, Shaha SH, Iwamoto LM. Extremely low birth weight infants are at high risk for auditory neuropathy. *J Perinatol*. 2007;27:718-723.
 29. Marlow E, Hunt L, Marlow N. Sensorineural hearing loss and prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;82:F141-F144.
 30. Bielecki I, Horbulewicz A, Wolan T. Risk factors associated with hearing loss in infants: an analysis of 5282 referred neonates. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011 ;75 (7):925-30.
 31. [Hille ET](#), [van Straaten HI](#), [Verkerk PH](#); Prevalence and independent risk factors for hearing loss in NICU infants. [Acta Paediatr](#). 2007 Aug;96(8):1155-8.
 32. [Stanton SG](#), [Ryerson E](#), [Moore SL](#), [Sullivan-Mahoney M](#), [Couch SC](#). Hearing screening outcomes in infants of pregestational diabetic mothers. [Am J Audiol](#). 2005 Jun;14(1):86-93.



En ligne

<https://ajhs.atrss.dz>


Article Original

Facteurs prédictifs de la réponse moléculaire majeure chez des patients atteints de leucémie myéloïde chronique originaires de l'ouest Algérien

The Predictive factors of major molecular response in patients with chronic myeloid leukemia from west Algeria

Nachi Mourad^{1,2}, Kihel Ibtissem^{1,2}, Abed Amine^{1,3}, Entasoltan Badra^{1,4}, Bekadja Mohammed Amine^{1,4}

¹. Université Ahmed Ben Bella d'Oran 1 / Faculté de médecine d'Oran

². Laboratoire de Biochimie, CHU, Oran-Algérie

⁴. Service de Biochimie, EHU 1^{er} Novembre, Oran-Algérie

⁵. Service d'Hématologie et de thérapie cellulaire, EHU 1^{er} Novembre, Oran-Algérie

RESUME

Objectif : Ce travail vise à déterminer les facteurs qui peuvent avoir un impact sur la réponse moléculaire majeure chez des patients de l'ouest algériens atteints de leucémie myéloïde chronique en phase chronique traités par imatinib en première ligne. **Matériels et méthodes :** Il s'agit d'une étude mono centrique de type prospective allant de Mars 2013 à Avril 2019. La quantification des transcrits de fusion BCR-ABL1 a été effectuée par la technique de PCR quantitative en temps réel (qRT-PCR). Une analyse uni-variée a été réalisée afin de déterminer les facteurs qui peuvent avoir un impact sur la réponse moléculaire majeure (RMM). L'analyse multi variée a été réalisée selon la régression logistique pour identifier les facteurs les plus prédictifs de la RMM. Une valeur de $p \leq 0,05$ a été considéré comme statistiquement significative. **Résultats :** 65 patients ont été inclus dans cette étude, d'âge moyen 46 ± 13.85 ans. Ils sont répartis en 32 hommes (49%) et 33 femmes (51%). La RMM était obtenue chez 51, 68 et 80 % des patients respectivement à 12, 18 et 24 mois avec un temps médian de 12 mois. La fréquence de la réponse moléculaire profonde (RMP) est passée de 43 à 73% entre 24 et 36 mois. La probabilité de parvenir à une RMP à 3 ans était significativement plus élevée chez les patients qui ont eu une RMM à 12 mois (62 vs 7%, $p < 10^{-3}$). L'analyse uni-variée a déterminé 5 facteurs ayant un impact sur la RMM : le sexe féminin ($p = 0.05$), les scores pronostic faibles de Sokal ($p = 0.024$) et EUTOS ($p = 0.008$) ainsi que la réponse moléculaire optimale à 3 et à 6 mois ($p < 10^{-3}$). En modèle multi-varié, seuls le score de Sokal ($p = 0.009$, Odds ratio : 98. IC 95% [17-565]) et la réponse optimale à 6 mois ($p = 0.004$; Odds ratio: 81; IC95% [14-456]) étaient retrouvés associés à la RMM. **Conclusion :** Le score de Sokal et la réponse précoce à 6 mois semblent être des facteurs prédictifs essentiels de la RMM. Celle ci reste un facteur important pour la prédiction du résultat à long terme.

MOTS CLES : LMC, Imatinib, RMM, qRT-PCR, Facteurs prédictifs

ABSTRACT

Objective : The aims of this work is to determine the factors that impact on the major molecular response in western Algerian patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase treated on the first line with imatinib. **Materials and Methods :** This is a prospective monocentric study running from March 2013 to April 2019. The quantification of the BCR-ABL1 fusion transcripts was carried out by the quantitative real-time PCR (qRT-PCR) technique. To



determine the factors impacting on major molecular response (MMR) a univariate analysis was performed then a multivariate analysis using logistic regression to identify the most predictive factors of MMR. A value of $p \leq 0.05$ was considered statistically significant. **Results** : 65 patients were included in this study with a mean age of 46 ± 13.85 . These are 32 men (49%) and 33 women (51%). MMR was obtained in 51, 68 and 80% of patients at 12, 18 and 24 months, respectively, with a median obtaining time of 12 months. The frequency of deep molecular response (DMR) increased from 43 to 73% between 24 and 36 months. The probability of achieving RMP at 3 years was significantly higher in patients who achieved MMR at 12 months (62 vs 7%, $p < 10^{-3}$). The univariate analysis determined 5 factors having an impact on MMR: female sex ($p = 0.05$), low prognostic scores of sokal ($p = 0.024$) and EUTOS ($p = 0.008$) as well as the optimal molecular response at 3 and 6 months ($p < 10^{-3}$). In multivariate model, only the Sokal ($p = 0.009$, Odds ratio: 98; 95% CI [17-565]) and the optimal response at 6 months ($p = 0.004$; Odds ratio: 81; 95% CI [14-456]) were most associated with MMR. **Conclusion** : Sokal score and early response at 6 months appear to be the essential predictive factors of MMR. This remains an important factor in predicting the long-term outcome.

KEYWORDS : CML, Imatinib, MMR, qRT-PCR, Predictive factors

* Auteur Corredpondant. Tel: +213555267422
Adresse E-mail: nachimourad@univ-oran1.dz

Date de soumission : 06-12-2020
Date de révision : 19-12-2020
Date d'acceptation : 21-01-2021

DOI : 10.5281/zenodo.4781228

Introduction

Dans le contexte de la leucémie myéloïde chronique (LMC), la protéine chimérique p210^{BCR-ABL1} résultant du gène de fusion BCR-ABL1, est devenue la cible d'un arsenal thérapeutique : les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK). L'Imatinib (IM), ITK de première génération a considérablement amélioré la survie globale des patients atteignant presque celle de la population générale [1-3]. Le transcrite de fusion BCR-ABL1 représente un marqueur moléculaire spécifique des cellules leucémiques, sa quantité est proportionnelle à la maladie leucémique résiduelle.

La réponse moléculaire s'évalue au moyen d'une méthode sensible, la RT-PCR quantitative en temps réel ou RT-qPCR qui consiste à amplifier et quantifier le transcrite ARNm de BCR-ABL1 à partir d'un prélèvement de sang périphérique du patient, permettant ainsi de situer sa maladie résiduelle, de vérifier l'efficacité du traitement et d'initier un changement d'ITK en cas de non réponse. Les résultats sont exprimés à l'échelle internationale (IS) (IS pour International Scale) en log réduction par rapport à une ligne de base théorique établie à 100 % au diagnostic [4,5]. La réponse aux ITK est jugée optimale lorsque le taux du transcrite BCR-ABL1 est $\leq 10\%$ à 3 mois (réduction de 1 \log_{10}), $\leq 1\%$ à 6 mois (réduction de 2 \log_{10}), et $\leq 0.1\%$ à 12 mois (réduction de 3 \log_{10}) définissant la réponse moléculaire majeure (RMM). Ultérieurement, la réponse optimale est définie comme une RMM persistante dans le temps [6]. La puissance de la technique (RT-qPCR) a permis de définir trois

niveaux de réponse moléculaire profonde (RMP) : réductions de 4 ($\leq 0.01\%$), 4,5 ($\leq 0.0032\%$) et 5 \log_{10} ($\leq 0.001\%$) en dessous de la ligne de base de l'IS [5].

Des recommandations internationales de prise en charge de la LMC sont régulièrement publiées [2, 6,7]. L'European Leukemia Net (ELN) recommande un suivi moléculaire tous les trois mois jusqu'à obtention de la RMM stable, puis tous les trois à six mois [2,6]. La RMM est souvent utilisée comme critère de jugement dans les essais cliniques [2,7]. Plusieurs études ont montré l'importance des réponses moléculaires précoces à 3, 6 et 12 mois qui restent un facteur important pour la prédiction du résultat à long terme et l'obtention des RMP [2,7-13]. Actuellement, la RMP est considérée comme le principal critère d'éligibilité à plus long terme pour un arrêt de traitement [2]. Dans ce travail, nous étudions les facteurs prédictifs de la RMM chez des patients atteints de LMC en phase chronique (LMC-PC) traités en première ligne par IM originaires de l'ouest Algériens.

Matériels et Méthodes

Il s'agit d'une étude mono centrique de type prospective observationnelle allant de Mars 2013 à Avril 2019, ayant colligé 65 patients atteints de LMC-PC traités en première ligne par IM à la dose de 400 mg/jour. Tous les patients, ont bénéficié au diagnostic, d'une recherche qualitative du transcrite BCR-ABL1, et d'un suivi moléculaire selon les recommandations ELN 2013 [6].

Les ARN Totaux ont été extraits à partir du sang total prélevé sur un tube EDTA, par un extracteur automatique Maxwell 16 «Promega», puis quantifiés en spectrophotométrie UV après une double lecture de l'absorbance à 260nm et à 280nm afin de vérifier la pureté de l'échantillon. Les ARN extraits ont été ensuite rétro-transcrits en ADN complémentaire (ADNc) selon le protocole proposé par le groupe EAC (Europe Against Cancer) [14]. La recherche qualitative du transcrite BCR-ABL1 a été effectuée en amplifiant les ADNc par une PCR de type multiplex en utilisant un kit commercialisé (seeplex™ Leukemia BCR/ABL, Seegene®), qui permet de détecter huit types de transcrite dans une seule réaction de PCR : Mb2a2, Mb3a2, m e1a2 et les autres variant, b1a1, b3a3, e19a2, b2a3, c3a2 et e1a3. Les produits amplifiés ont été soumis à une électrophorèse sur gel d'agarose à 2 % pour identifier le type de transcrite en cas de positivité.

Dans le cadre du suivi moléculaire, les niveaux de transcrite BCR-ABL1 ont été mesurés par qRT-PCR sur un analyseur de type Rotor-Gene®, en utilisant, un kit standardisé (kit ipsogen BCR-ABL1 Mbc ISMMR) qui exploite le principe de la qPCR par hydrolyse des sondes TaqMan™.

Toutes les mesures ont été réalisées en double pour le gène ABL1 et pour le MBCR-ABL1. Les résultats sont exprimés en ratio BCR-ABL1/ABL1 (%) et ajustés à l'échelle internationale en utilisant un facteur de conversion de 0,152 inclus dans le kit. Les patients ont été classés selon les critères de définition de réponse de l'ELN 2013 [6].

Les caractéristiques clinico-biologiques étaient collectées au diagnostic. L'analyse statistique a été réalisée sur le logiciel SPSS version 20.0.

Une Analyse uni-variée a été effectuée à la recherche d'association possible entre la RMM et d'autres variables indépendantes explicatives tels que le sexe, le type de transcrite, les scores pronostic Sokal [15] et Eutos [16], et les réponses moléculaires précoces à 3 et à 6 mois. L'analyse multi-variée selon la régression logistique a été également effectuée pour identifier les facteurs les plus prédictifs de la RMM. L'incidence cumulée de la RMP (ICRMP) a été estimée en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. La comparaison a été effectuée grâce au test de Log-Rank. Une valeur de $p \leq 0,05$ a été considérée comme significative.

Résultats

Les caractéristiques épidémiologiques et cliniques de notre série d'étude sont regroupées dans le tableau I. Un total de 65 patients d'âge moyen 46 ± 13.85 ans [19-78] ont été inclus dans cette étude. Il s'agit de 32 hommes (49%) et 33 femmes (51%) avec un sex-ratio F / H de 1,05. L'âge médian au diagnostic était de 48 ans. Quarante et un patients (63%) ont exprimé le transcrite b3a2 et 24 (37%) le type b2a2. Chez les femmes, le transcrite b3a2 était plus fréquent que b2a2 (73 vs 27% ; $p = 0.044$), alors que chez les hommes la répartition était presque égale (53 vs 47% ; $p = 0.98$).

Le suivi médian était de 36 mois [6 - 72 mois]. Le ratio BCR-ABL1/ABL1 est passé d'une médiane de 60.00 IS au diagnostic à une médiane de 5.53 IS après seulement 3 mois de suivi ($p < 10^{-3}$), puis à une médiane de 1×10^{-1} IS après 12 mois de traitement ($p < 10^{-3}$) pour atteindre ensuite des taux médians de 7.6×10^{-2} et 2.2×10^{-2} à 18 et 24 mois ($p < 10^{-3}$). Après un suivi de 36 et 48 mois, les taux médians étaient de 1×10^{-3} (Figure 1). 40/65 patients (62%) et 30/62 patients (48%) évalués respectivement à 3 et à 6 mois, étaient en réponse optimale (RO).

La fréquence des patients ayant obtenu une RMM est passée de 51 à 68 et 80%, respectivement à 12, 18 et 24 mois de traitement avec un temps médian de 12 mois (Figure 2). Parmi les 60 patients évalués à 12 mois, 26/39 qui avaient un taux $\leq 10\%$ à 3 mois ont pu obtenir une RMM contre 3/21 qui étaient en état d'alerte (67 vs 14 %, $p < 0,0001$). A 18 mois, la différence était également significative 29/34 contre 7/18 (85 vs 39 %, $p = 0.001$).

Tableau 1. Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients inclus dans l'étude

Variable	
Sexe, N (%)	
Masculin	32 (49%)
Féminin	33 (51%)
Age Moyen	
Age médian	46 [19-78] 48
Transcrite N(%)	
Mb3a2	41(63%)
Mb2a2	24(37%)

Suite du tableau 1

Score Sokal, N (%)	
Faible	17 (26,2%)
Intermédiaire	29 (44,6%)
Elevé	19 (29,2%)
Score EUTOS, N (%)	
Faible	53 (81,5%)
Elevé	12 (18,5%)
WBC, 10⁹/L	
median (Intervalle)	137,700 [3.4-2210]
Hb, g/dL	
median (Intervalle)	11,000 [5.3-14]
PLT, g/L	
median (Intervalle)	390,000 [90-2797]
Myélémie N (%)	62/65 (95%)
Splénomégalie,	
cm médiane (Intervalle)	10 [0-40]

WBC: Globules Blancs; Hb : Hémoglobine; PLT : plaquettes

25/30 patients qui avaient un taux $\leq 1\%$ à 6 mois ont pu obtenir une RMM à 12 mois contre 3/27 (83 vs 11%, $p < 0,0001$) et 25/28 qui avaient un taux $\leq 1\%$ à 6 mois ont pu obtenir une RMM à 18 mois contre 11/23 (88 vs 48%, $p=0,001$) (Figure 3). La fréquence de la RMP est passée de 43 à 73% entre 24 et 36 mois (Figure 2).

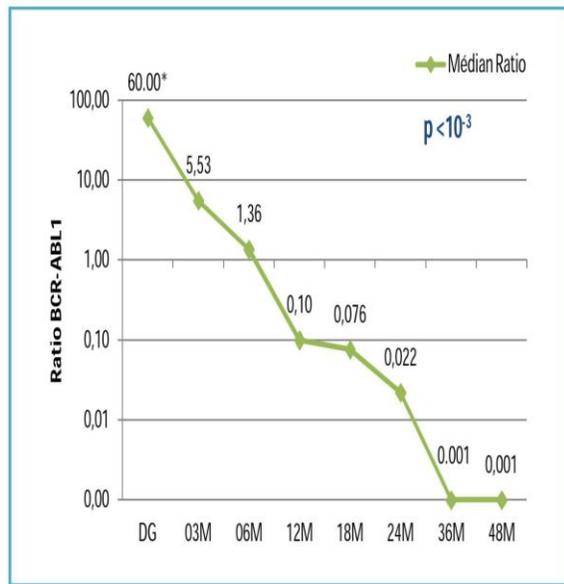


Figure 1: Cinétique de réduction du transcrite BCR-ABL1 en fonction du temps.

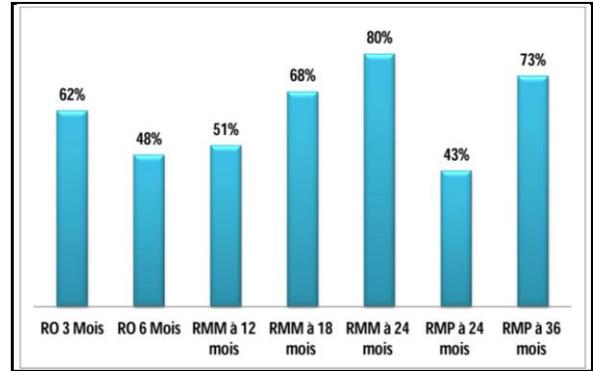


Figure 2: Fréquences de la RO, RMM et RMP obtenues au cours des 36 premiers mois de traitement
RO : réponse optimale ; RMM : réponse moléculaire majeure ; RMP : réponse moléculaire profonde.

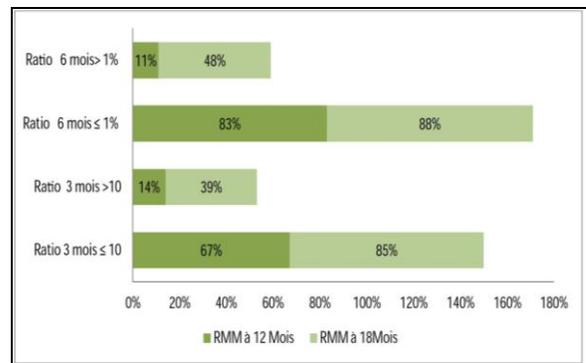


Figure 3: RMM stratifiée selon le niveau d'expression du transcrite BCRABL1 à 3 et à 6 mois

La probabilité de parvenir à une RMP à 3 ans était très significativement plus élevée chez les patients ayant obtenu une RMM à 12 mois: ICRMP (62 vs 7%, $p < 10^{-3}$) (Figure 4).

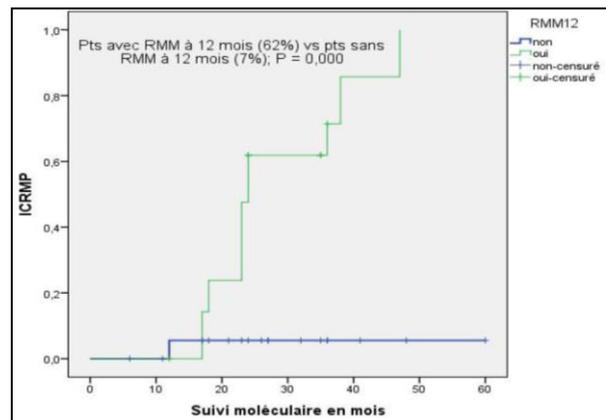


Figure 4: ICRMP stratifiée selon la RMM à 12 mois
Pts : patients ; ICRMP : Incidence cumulé de la réponse moléculaire profonde

Les patients de sexe féminin et ceux avec transcrite b3a2 avaient une fréquence plus élevée de RMM : 79 vs 56% ($p = 0,05$) et 71 vs 62% ($p = 0,49$), respectivement. La stratification de la RMM en fonction des scores pronostic a montré également que les patients de risque faible ont significativement de meilleurs taux de RMM comparativement à ceux avec un score élevé : 76 vs 47% ($p = 0,024$) et 75 vs 33% ($p = 0,008$), respectivement pour les scores Sokal et EUTOS.

Le score pronostic de Sokal ($p = 0,009$, Odds ratio : 9,8, IC 95% [1,7-56,5]) et le niveau d'expression du transcrite BCR-ABL à 6 mois ($p = 0,004$; Odds ratio:8,1; IC95% [1,4-45,6]) étaient significativement les paramètres les plus associés à la RMM.

Discussion

Dans la présente étude, le suivi moléculaire a été réalisé en quantifiant les transcrits de fusion BCR-ABL1 par la technique de RT-qPCR. Cette méthode est à ce jour considérée comme la méthode de référence pour la quantification des transcrits. Elle permet de quantifier les ARN messagers BCR-ABL1 avec une spécificité et une sensibilité remarquables (une cellule leucémique sur un million de cellules analysées) [4].

Les dosages en série nous ont permis d'apprécier la cinétique des transcrits avec des réductions très significatives du niveau d'expression dans le temps ($p < 0,0001$) et une médiane de 0.1% obtenue au cours de la première année de traitement définissant ainsi la RMM. Cette réduction rapide et considérable de la charge leucémique est le reflet direct de l'effet anti-tumoral de l'IM. Ceci rejoint les résultats de l'essai thérapeutique German CML IV, où on a retrouvé également que la médiane est atteinte à 12 mois [17].

Selon les directives internationales, la RMM est utilisée pour évaluer le pronostic et reste un facteur important pour la prédiction du résultat à long terme [2, 6,7]. Dans notre étude, le critère de jugement pris en compte était l'obtention d'une RMM à 12 ou 18 mois de traitement puis plus tard d'une RMP. La proportion de patient ayant obtenu une RMM durant les 24 mois de traitement par IM a augmenté au cours du temps. Nos résultats sont particulièrement similaires à ceux retrouvés par Branford et ses collaborateurs avec 50, 64 et 72% de RMM respectivement à 12, 18 et 24 mois [18], et ceux retrouvés dans une étude portant sur 95 nouveaux patients Egyptiens avec 50 et 65 % de RMM obtenue respectivement à 12 mois et 18 mois et également un temps médian de 12 mois [19].

L'une des principales constatations de notre étude est que les femmes ont un taux de RMM significativement plus élevé que chez les hommes. Chez les femmes, le transcrite b3a2 était majoritaire. Ce dernier était lié de façon non significative à la RMM, ce qui pourrait expliquer en partie cette supériorité des femmes par rapport aux hommes. Branford et al [09], ont rapporté sur une série de 423 patients traités par IM que le sexe féminin était l'un des facteurs associés à la RMM. Dans une étude rétrospective ayant concerné 166 patients traités par IM, Lin et al [20], ont également retrouvé que les femmes avaient un taux de RMM significativement plus élevé que les hommes (81,6 vs 63,3%; $p = 0,006$). Il semble que cette différence pourrait être liée à un niveau d'adhérence faible au traitement par les hommes comparée à celui des femmes ainsi qu'à une mauvaise tolérance au traitement [21,22]. Des facteurs génétiques ou pharmacocinétiques ont également été incriminés. Une corrélation entre la concentration plasmatique et la réponse à l'IM a également été décrite. En effet, des études ont montré que les femmes qui étaient en réponse moléculaire avaient des concentrations jusqu'à 30% plus élevées d'IM que chez les hommes [23,24]. La différence de poids corporel pourrait expliquer cette différence de concentration.

En effet, un poids inférieur à celui des hommes, signifie que les femmes peuvent recevoir en moyenne une dose de médicament en milligramme par kilogramme supérieure par rapport aux hommes, ce qui peut rendre compte d'une plus forte concentration plasmatique [9].

L'hypothèse selon laquelle une réponse immunitaire transitoire pendant les premiers stades du traitement par IM est à prendre en considération et pourrait être un facteur majeur dans la dynamique et la diminution de la charge tumorale de la LMC [25,26].

Dans notre étude, le score Sokal était significativement associé à la RMM. Ce qui rejoint l'étude IRIS qui a montré que les taux de RMM à 12 mois étaient de 50%, 30% et 19% respectivement pour les patients à score faible, moyen et à haut risque ($p = 0,007$) [27]. Des résultats similaires ont été retrouvés dans une étude incluant un grand nombre de patients ($n = 559$) [28]. Concernant le score EUTOS, sa valeur pronostic a été testée et validée dans au moins huit études multicentriques en Europe, Amérique et en Asie. Notre étude a montré que deux tiers des patients à risque faible ont pu obtenir une RMM. Nos résultats sont similaires à ceux rapportés par d'autres études [29-31]. L'ELN ne formule aucune recommandation sur le système de score pronostic à adopter mais recommande par contre pour le score Sokal, de diviser les patients en population à faible risque (comprenant le risque intermédiaire) et à haut risque [6].

La signification pronostic de la réponse moléculaire précoce après l'initiation de l'IM ou d'un ITK2 en première ligne, a fait l'objet de plusieurs publications et qui ont toutes, signalé l'importance d'une réponse précoce prédictive de résultats favorables à long terme [8, 11, 18,32-38].

L'identification précoce d'un sous-groupe de mauvais répondeurs constitue un objectif essentiel pour prévenir la progression de la maladie chez ces patients. Notre étude a confirmé la valeur pronostic des niveaux d'expression des transcrits BCR-ABL1 à 3 et 6 mois sur la RMM à 12 et 18 mois. En effet, la RMM était significativement plus élevée respectivement chez les patients qui avaient une réponse optimale à 3 ou à 6 mois ($p < 0.0001$). Dans une étude ayant concerné des patients atteints de LMC-PC traités par IM 400 mg / jour, Branford et al, ont rapporté des taux de RMM significativement plus élevés chez les patients ayant des réponses précoces (88 vs 41%; $p < 0.0001$) [37]. L'analyse à long terme des données des essais cliniques randomisés a montré des résultats similaires [11,34].

L'impact prédictif de la réponse optimale précoce pour différents ITK a donc bien été démontré. Cependant, la question de savoir lequel des deux repères est le plus prédictif et le plus informatif pour décider d'un changement thérapeutique reste à ce jour controversée. Selon les recommandations du NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) [39], un niveau d'expression $> 10\%$ représente un échec et justifie un changement de thérapie, contrairement à l'approche plus prudente de l'ELN, où la cinétique de décroissance est plus importante que l'évaluation à un seul point et qui ne recommande un changement de thérapie qu'au 6ème mois [6].

Dans notre étude, l'analyse multi-variée a montré que la réponse moléculaire à 6 mois était plus informative et significativement prédictive. Notre étude a également montré qu'une réponse moléculaire $< 10\%$ à six mois permet de rattraper une moins bonne réponse à trois mois. Nos résultats sont concordants avec ceux trouvés dans plusieurs études [35, 37, 38].

Nous avons trouvé une association forte entre l'ICRMP et le niveau d'expression des transcrits BCR-ABL1 à 12 mois, ce qui confirme que la cinétique de la RMM est primordiale pour la RMP. Nos résultats sont en corrélation avec d'autres études [19, 41].

Concernant le type de transcrit, de nombreuses études contrastées ont été rapportées dans la littérature, corrélant le type de transcrit majeur avec le phénotype de la maladie et la réponse au traitement. Dans notre étude, nous avons constaté que les patients exprimant le type b3a2 répondent plus favorablement et plus rapidement au traitement que ceux exprimant le type b2a2. Nos résultats sont similaires à ceux

rapportés par d'autres études [20, 28, 42-44]. Les travaux de Lucas et al, ont suggéré que cette différence est due à une activité tyrosine kinase plus élevée chez les patients exprimant le type b2a2 [45].

Conclusion

La réponse moléculaire majeure reste un facteur important pour la prédiction des résultats à long terme. Les patients à score Sokal faible et ceux ayant une réponse optimale à 6 mois pourraient être associés à une meilleure réponse moléculaire et un pronostic favorable. Un recul plus long est nécessaire pour valider nos résultats et mieux juger l'impact de ces facteurs sur la réponse moléculaire profonde et la survie globale.

Conflits d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt

Références

1. Kantarjian H, O'Brien S, et al. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2012;119(9):1981-7.
2. Hochhaus A, Baccarani M, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020:1-19.
3. Hochhaus A, Larson RA, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(10):917-27.
4. Hughes T, Deininger M, et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood*. 2006;108(1):28-37.
5. Cross N, White H, et al. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2012;26(10):2172.
6. Baccarani M, Deininger MW, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2013;122(6):872-84.
7. Radich JP, Deininger M, et al. Chronic myeloid leukemia, version 1.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National*

- Comprehensive Cancer Network. 2018;16(9):1108-35.
8. Marin D, Ibrahim AR, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(3):232.
 9. Branford S, Yeung DT, et al. Early molecular response and female sex strongly predict stable undetectable BCR-ABL1, the criteria for imatinib discontinuation in patients with CML. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2013;121(19):3818-24.
 10. Jain P, Kantarjian H, et al. Early responses predict better outcomes in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results with four tyrosine kinase inhibitor modalities. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2013;121(24):4867-74.
 11. Hughes TP, Saglio G, et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014;123(9):1353-60.
 12. Hehlmann R, Müller MC, et al. Deep molecular response is reached by the majority of patients treated with imatinib, predicts survival, and is achieved more quickly by optimized high-dose imatinib: results from the randomized CML-study IV. *J Clin Oncol*. 2014;32(5):415-23.
 13. Hochhaus A, Saglio G, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016;30(5):1044-54.
 14. Gabert J, Beillard E, et al. Standardization and quality control studies of 'real-time' quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia—a Europe Against Cancer program. *Leukemia*. 2003;17(12):2318-57.
 15. Sokal JE, Cox EB, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984;63(4):789-99.
 25. Wodarz D. Heterogeneity in chronic myeloid leukaemia dynamics during imatinib treatment: role of immune responses. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2010;277(1689):1875-80.
 26. Chen CI, Maecker HT, et al. Development and dynamics of robust T-cell responses to CML under imatinib treatment. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2008;111(11):5342-9.
 16. Hasford J, Baccarani M, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood*. 2011;118(3):686-92.
 17. Hehlmann R, Kalmanti L, et al. Efficacy and safety of imatinib in CML over 10 years. *American Society of Clinical Oncology*; 2014.
 18. Branford S, Rudzki Z, et al. Imatinib produces significantly superior molecular responses compared to interferon alfa plus cytarabine in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Leukemia*. 2003;17(12):2401.
 19. Mahmoud HK, El Nahas Y, et al. Kinetics of BCR-ABL transcripts in Imatinib Mesylate treated Chronic Phase CML (CPCML), A predictor of response and progression free survival. *International journal of biomedical science: IJBS*. 2009;5(3):223.
 20. Lin HX, Sjaarda J, et al. Gender and BCR-ABL transcript type are correlated with molecular response to imatinib treatment in patients with chronic myeloid leukemia. *European journal of haematology*. 2016;96(4):360-6.
 21. Noens L, Van Lierde M-A, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2009;113(22):5401-11.
 22. Marin D, Bazeos A, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(14):2381.
 23. Larson RA, Druker BJ, et al. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2008;111(8):4022-8.
 24. Guilhot F, Hughes TP, et al. Plasma exposure of imatinib and its correlation with clinical response in the Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity Trial. *Haematologica*. 2012;97(5):731-8.
 27. Druker BJ, Guilhot F, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(23):2408-17.
 28. Castagnetti F, Gugliotta G, et al. The BCR-ABL1 transcript type influences response and outcome in P hiladelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients treated frontline with imatinib. *American journal of hematology*. 2017;92(8):797-805.

29. Breccia M, Finsinger P, et al. The EUTOS score identifies chronic myeloid leukemia patients with poor prognosis treated with imatinib first or second line. *Leukemia research*. 2012;36(9):e209-e10.
30. Tiribelli M, Bonifacio M, et al. EUTOS score identifies cases with poor outcome in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia, though not predictive for optimal response to imatinib. *Blood*. 2012;120(21):3778-.
31. Hoffmann V, Baccarani M, et al. The EUTOS prognostic score: review and validation in 1288 patients with CML treated frontline with imatinib. *Leukemia*. 2013;27(10):2016-22.
32. Castagnetti F, Gugliotta G, et al. Long-term outcome of chronic myeloid leukemia patients treated frontline with imatinib. *Leukemia*. 2015;29(9):1823-31.
33. Hanfstein B, Shlyakhto V, et al. Velocity of early BCR-ABL transcript elimination as an optimized predictor of outcome in chronic myeloid leukemia (CML) patients in chronic phase on treatment with imatinib. *Leukemia*. 2014;28(10):1988-92.
34. Brünmendorf TH, Kantarjian HM, et al. Assessment of early molecular response as a predictor of long-term clinical outcomes in the phase 3 BELA study. *American Society of Hematology*; 2012.
35. Kim D, Hamad N, et al. BCR/ABL level at 6 months identifies good risk CML subgroup after failing early molecular response at 3 months following imatinib therapy for CML in chronic phase. *American journal of hematology*. 2014;89(6):626-32.
36. Jabbour E, Kantarjian HM, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014;123(4):494-500.
37. Branford S, Yeung DT, et al. Prognosis for patients with CML and > 10% BCR-ABL1 after 3 months of imatinib depends on the rate of BCR-ABL1 decline. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014;124(4):511-8.
38. Fava C, Rege-Cambrin G, et al. Early BCR-ABL1 Reduction Is Predictive of Better Event-free Survival in Patients With Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia Treated With Any Tyrosine Kinase Inhibitor. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2016;16:S96-S100.
39. O'Brien S, Radich JP, et al. Chronic myelogenous leukemia, version 1.2014. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2013;11(11):1327-40.
40. Branford S, Seymour JF, et al. BCR-ABL messenger RNA levels continue to decline in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib for more than 5 years and approximately half of all first-line treated patients have stable undetectable BCR-ABL using strict sensitivity criteria. *Clinical Cancer Research*. 2007;13(23):7080-5.
41. Shinohara Y, Takahashi N, et al. A multicenter clinical study evaluating the confirmed complete molecular response rate in imatinib-treated patients with chronic phase chronic myeloid leukemia by using the international scale of real-time quantitative polymerase chain reaction. *Haematologica*. 2013;98(9):1407-13.
42. Hanfstein B, Lauseker M, et al. Distinct characteristics of e13a2 versus e14a2 BCR-ABL1 driven chronic myeloid leukemia under first-line therapy with imatinib. *haematologica*. 2014;99(9):1441-7.
43. Jain P, Kantarjian H, et al. Impact of BCR-ABL transcript type on outcome in patients with chronic-phase CML treated with tyrosine kinase inhibitors. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2016;127(10):1269-75.
44. Nachi M, Kihel I, et al. Impact of the major BCR-ABL1 transcript type on clinical and biological parameters and molecular response in patients with chronic myeloid leukemia. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*, 2020.
45. Lucas CM, Harris RJ, et al. Chronic myeloid leukemia patients with the e13a2 BCR-ABL fusion transcript have inferior responses to imatinib compared to patients with the e14a2 transcript. *haematologica*. 2009;94(10):1362-7.



En ligne

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


Article Original

Impact de la pandémie à COVID-19 sur la morbi-mortalité hospitalière au CHU Hussein Dey – Alger : étude comparative sur deux périodes (Avril-Septembre 2019 et Avril-Septembre 2020)

Impact of COVID-19 pandemic on hospital morbidity and mortality at the University Hospital of Hussein Dey - Algiers: a comparative study over two periods (april - september 2019 and april - september 2020)

Bouhental Oussama Wail¹, Kadir Mohamed Yazid², Lamdjadani Nouredinne¹, Rezzoug Souhila,¹ Benzarour Nour El Houda¹, Bellatreche Houda¹, Debbari Nerdjas¹, Gaouaoui Ahmed,³ Belatache Fouzia¹

¹ service d'épidémiologie et de médecine préventive CHU Hussein Dey

² service d'épidémiologie et de médecine préventive CHU BATNA

³ Direction des activités médicales et paramédicales CHU Hussein Dey

RÉSUMÉ

Introduction : Depuis le début de la pandémie du COVID-19, les pays ont été confrontés au défi de prendre en charge les malades de la pandémie et en même temps de préserver la continuité des soins pour les autres patients, l'objectif de notre étude est d'évaluer l'impact de la pandémie COVID-19 sur le profil de la morbi-mortalité hospitalière. **Méthodes :** étude rétrospective comparative sur deux périodes avril-septembre 2019 « période de comparaison » et avril-septembre 2020 « période de la pandémie » au CHU Hussein Dey -Alger, portant sur l'analyse de l'évolution de l'activité hospitalière en matière d'admissions et de mortalité hospitalière. **Résultats :** au total 12 742 admissions durant la période de référence et seulement 10 110 admissions durant la période de la pandémie (dont 553 admissions dans les unités COVID-19), soit une baisse de 25% des admissions non-COVID-19 ($p < 10^{-5}$), la mortalité hospitalière qui était de 4.04% est passée à 4.88% ($p < 0.04$), le RR de décès était de 1.6 et 13.9 dans les unités COVID-19 et les soins intensifs respectivement. **Conclusion :** tous les systèmes de santé ont montré leurs limites à ce type de menace de portée internationale, il est nécessaire de prévoir des schémas organisationnels adaptés au contexte pour une riposte efficace par la mise en place d'un système d'alerte et d'intervention souple capable de s'adapter à des variations de situation.

MOTS CLES : Impact du Covid-19, Morbidité Hospitalière, Mortalité Hospitalière, Patients non-Covid-19.

ABSTRACT

Introduction: Since the start of the COVID-19 pandemic, countries have reacted differently in order to organize the response according to their means, with the challenge of treating the pandemic's patients and at the same time preserving continuity of healthcare for other patients. The objective of our study is to assess the impact of the COVID-19 pandemic on the hospital morbidity and mortality profile. **Methods:** a retrospective comparative study over two periods April-September 2019 "comparison period" and April-September 2020 "pandemic period" at the University Hospital of Hussein Dey Algiers, analyzing the evolution of hospital activity in terms of admissions and hospital mortality. **Results:** A total of 12 742 admissions during the reference period and only 10 110 admissions during the pandemic period (including 553 admissions in COVID-19 units), representing a 25% decrease in non-COVID-19



admissions ($p < 10^{-5}$), inpatient mortality which was 4.04% increased to 4.88% ($p < 0.04$), the mortality rate in intensive care units was 54% and the relative risk of deaths was 1.6 and 13.9 in COVID-19 and intensive care units respectively. **Conclusion:** health systems have shown their limits facing this type of global threat, it's necessary to plan organizational schemes adapted to the context for an effective response by setting up a flexible warning and intervention system capable of adapting to variations in the situation.

KEYWORDS: Covid-19, Impact, Non Covid-19 patients, Morbidity, Morality

* *Auteur correspondant.* Tel.: +213659406239;
Adresse E-mail: bouhentaloussama@gmail.com

Date de soumission : 04 – 12- 2020
Date de révision : 15 -03-2021
Date d'acceptation : 05-05- 2021

DOI : 10.5281/zenodo.4781228

Introduction et objectifs

La COVID-19 est une maladie virale respiratoire émergente apparue en Chine fin décembre 2019 qui a touché tous les pays du monde dépassant le cadre habituel de la grippe saisonnière. Les mesures de prise en charge prophylactiques et/ou curatives ont conduit à d'importants changements dans la vie quotidienne des individus à l'instar de l'offre de soins de santé ayant nécessité des schémas organisationnels plus adaptés à répondre aux besoins réels en matière d'hospitalisations et de surveillance épidémiologique[1].

Devant les circonstances d'apparition, la gravité et la vitesse de propagation du virus, les pays ont différemment réagi afin d'organiser la riposte selon les moyens dont ils disposent, la coopération régionale et/ou internationale et l'état des connaissances du phénomène pour le contrôle de son expansion[2]. La Chine à titre d'exemple, hormis les mesures de confinement et de dépistage, a eu recours à des hôpitaux temporaires dits (hôpitaux de campagne) dédiés uniquement à la prise en charge des patients COVID-19 [3].

L'Algérie a adopté une stratégie de prise en charge de la COVID-19 en pariant sur les structures sanitaires existantes, où dans chaque hôpital des services ont été transformés en unités COVID-19 [4].

Cet état de fait, auxquelles s'ajouteraient l'ampleur du phénomène et la durée dans le temps ont eu un impact négatif sur la dispensation des soins, la non opérationnalité des services dans leurs missions habituelles et la non compensation de certaines activités sanitaires curatives reléguées à un niveau de moindre priorité, a été à l'origine d'importants dommages collatéraux, peut-être plus graves que les effets directs de la COVID-19 elle-même [5,6].

Par ailleurs, les activités de prévention des maladies non-transmissibles et les programmes de la vaccination dont l'impact sur la santé des populations n'est pas à

démontrer, ont connu d'importantes perturbations[7,8] pas uniquement en Algérie, mais aussi dans les pays à faible revenu économique selon une étude de l'OMS portant sur 155 pays [9].

Des questionnements mériteraient des réponses pourvu qu'on s'y attarde un peu : depuis le début de l'épidémie en Algérie, quel est le niveau d'atteinte de l'offre de soins prodigués à la population? Comment la pandémie a affecté le profil de la morbi-mortalité hospitalière? Y a-t-il toujours lieu de surseoir à l'offre de soins de santé vitaux au profit de la prise en charge de la COVID-19?

En vue de parvenir à une réponse à ces questions, nous avons mesuré l'impact de la COVID-19 sur l'activité de soins dans un hôpital de la ville d'Alger.

Matériel et Méthodes

L'étude a été menée au CHU Hussein Dey Hôpital Nafissa Hamoud situé dans la commune d'Hussein Dey à Alger d'une capacité de 441 lits. L'hôpital assure des soins spécialisés pour la région Est d'Alger. Il est composé de six services d'hospitalisations (Gynécologie-obstétrique, Cardiologie, Néphrologie-hémodialyse, Ophtalmologie, Pédiatrie et Chirurgie infantile (CCI)), aussi bien que de services transversaux: un service d'imagerie médicale, un laboratoire central, un service d'anatomie et de cytologie pathologique et enfin un centre de transfusion sanguine.

A l'instar de tous les hôpitaux du territoire national, suite aux instructions ministérielles et depuis l'enregistrement des premiers cas de COVID-19 en Algérie, le CHU d'Hussein Dey a transformé une partie du service d'Ophtalmologie en unité COVID-19 (20 lits); au niveau de la maternité, il a également été aménagé un pavillon d'une capacité de 26 lits pour les femmes parturientes suspectes d'une infection COVID-19; une unité de réanimation pour les patients COVID-19 au niveau de l'unité de soins intensifs du

service de Cardiologie avec une capacité de 06 lits d'hospitalisation ; 03 postes d'hémodialyse ont été dédiés aux patients insuffisants rénaux atteints de COVID-19.

La première hospitalisation pour la prise en charge du COVID-19 a été réalisée le 02 Avril 2020.

Pour analyser l'impact du COVID-19 sur l'activité hospitalière, nous avons procédé à une étude descriptive comparative rétrospective. Nous avons comparé le volume des activités de soins hospitaliers (admissions pour la prise en charge d'une infection COVID-19 et admissions non-COVID-19) de la période (Avril –Septembre 2020) à celui d'une période de durée équivalente et similaire précédant l'avènement du COVID-19, c'est la période allant d'avril à septembre 2019.

Les données liées à l'activité hospitalière sont extraites des registres de l'hôpital au niveau du bureau des admissions. Nous avons pris deux (02) indicateurs de l'activité hospitalière que nous avons jugés utiles et représentatifs : le nombre d'hospitalisations dans les différents services et la mortalité hospitalière.

Les volumes des activités hospitalières de soins de santé de ces deux périodes des différents services du CHU Hussein Dey ont été comparativement analysés en vue de déterminer la charge attribuable à la COVID-19.

Critères d'inclusion : ont été inclus tous les patients hospitalisés au CHU Hussein Dey ainsi que ceux hospitalisés dans les unités COVID-19 pour la prise en charge d'une infection à SARS CoV-2 quel que soit leur statut (suspect, probable ou confirmé), les malades opérés en ambulatoire (hôpital de jour CCI, Ophtalmologie et les hémodialysés ont été aussi inclus)

Définitions

Une admission non-COVID-19 a été définie comme tout patient qui ne présentait pas des critères de suspicion d'une infection à SARS CoV-2[10] et était hospitalisé à l'hôpital durant les deux périodes de l'étude ; les admissions des femmes pour accouchement ont été également recensées.

Un cas de COVID-19 suspect est défini par " tout cas qui présente une symptomatologie respiratoire compatible avec les caractéristiques cliniques décrites dans la littérature[10] avec un lien épidémiologique (contact avec un cas COVID-19 suspect ou confirmé durant les 14 jours qui précèdent l'apparition des

symptômes) et qui ne dispose pas de PCR à la recherche du SARS Cov2 ou de TDM thoracique.

Un cas de COVID-19 probable : dans la situation où le test de diagnostic virologique n'a pas pu être effectué pour quelque raison que ce soit : - tout cas répondant à la définition du cas suspect avec des images typiques à l'examen tomодensitométrique thoracique à type d'opacités en verre dépoli avec aspect en plage / nodulaire, de condensations avec aspect en bande/ nodulaire, de crazy paving (réticulations au sein du verre dépoli).

Un cas confirmé de COVID-19 est défini par tout patient dont la PCR est revenue positive au SARS CoV-2.

Un cas exclu est un cas qui était admis pour suspicion d'une infection COVID-19 et chez qui l'exploration biologique et radiologique a éliminé une infection au SARS-CoV 2 ultérieurement (PCR négative avec TDM thoracique négative ou non faite).

Analyse de la mortalité hospitalière

L'analyse la mortalité hospitalière a été établie à travers les indicateurs suivants:

- Le taux brut de la mortalité hospitalière : simple, facile à calculer, faisable et disponibilité des données.
- Le Ratio Standardisé de Mortalité Hospitalière (HSMR).
- Risque relatif de décès dans l'unité de soins intensifs de COVID-19.
- Risque relatif de décès dans une unité de soins non-intensifs de COVID-19.
- La surmortalité ou l'excès de décès dû à la COVID-19.

Il existe d'autres indicateurs de mortalité hospitalière que nous n'avons pas utilisés par défaut de données tel que le ratio normalisé de mortalité hospitalière (RNMI), le ratio de mortalité standardisé sur le risque (Standardized Mortality Ratio (SMR)), l'index de mortalité hospitalière (Summary Hospital-level Mortality Index (SHMI)), le ratio de mortalité ajusté sur le risque (Risk Adjusted mortality Index (RAMI))...[11]

Le taux brut de la mortalité hospitalière est calculé en rapportant les décès enregistrés parmi les patients hospitalisés pendant une période donnée à l'effectif total des patients admis durant cette période.

Le HSMR est défini comme le rapport nombre de décès observés / nombre de décès attendus [12].

Données non-inclues

Comme le service de la maternité constitue un facteur de confusion vu que la plupart des admissions sont des accouchements avec une mortalité quasiment nulle, et pour mieux visualiser la mortalité hospitalière nous avons calculé un taux brut de mortalité hospitalière globale pour tous les services et un taux à l'exclusion de la maternité pour les deux périodes (dit taux de mortalité hospitalière corrigé).

La létalité hospitalière due à la COVID-19

La létalité hospitalière de la COVID-19 est définie par le nombre de décès des patients atteints de COVID-19 (probables ou confirmés) sur le nombre total des patients probables ou confirmés atteints de COVID-19 hospitalisés dans les unités COVID durant la période avr-sept 2020 [13].

Néanmoins nous avons calculé un taux de létalité spécifique pour les cas confirmés et les cas probables. Comme il s'agit d'une létalité spécifique, les cas exclus n'ont pas été introduits dans le calcul.

Vu que tous les patients ont présenté une symptomatologie très évocatrice et vu le contexte épidémiologique du pays (tous les patients avaient été en contact étroit avec des cas suspects ou confirmés de COVID-19) et vu la sensibilité très élevée de la TDM thoracique et la sensibilité relativement diminuée de la PCR (faux négatifs) [14,15], nous avons jugé utile d'inclure les cas probables dans le calcul de la létalité du COVID-19.

Pour mesurer l'effet de la COVID-19 sur la mortalité hospitalière, nous avons comparé le taux de la mortalité hospitalière de la période avr-sept 2019 au taux de la mortalité hospitalière hors et avec COVID-19 de la période avr-sept 2020, afin de détecter un excès de décès hospitaliers durant la période « avril-septembre 2020 ».

La surmortalité est définie par une mortalité supérieure à ce qui serait attendu sur la base du taux de mortalité hors crise dans la population concernée. La surmortalité est donc la mortalité qui est attribuable aux conditions de crise [16].

La surmortalité ou l'excès de décès peut être mesurée de plusieurs manières. La façon la plus simple est de prendre le nombre brut de décès observés au cours d'une période donnée « avril-sept 2020 dans notre étude » et de soustraire le nombre moyen de décès au cours de cette période au cours des années précédentes, dans notre cas nous avons pris les cinq dernières années [16].

Exploitation statistique des données

La saisie des données, la tabulation, les graphiques ainsi que l'analyse statistique des données ont été réalisés grâce au logiciel Excel 2003.

Les variables quantitatives (comparaisons du nombre des admissions et des décès hospitaliers) ont été analysées par le test de chi-deux et par le test exact de Fisher grâce au logiciel en ligne Biostatgv, le calcul de du RMS a été fait par le logiciel en ligne Openepi.

Résultats

1. Analyse des admissions

1.1 Evolution des admissions globales durant les deux périodes

Dans cette étude, nous avons comparé le nombre des admissions durant la période « Avr-Sept 2020 » correspondant à l'apparition de la COVID-19 avec une période équivalente de l'année précédente « avr-sept 2019 ».

Au total 12 742 admissions ont été enregistrés durant la période « avr-sept 2019 », contre 10110 admissions durant la période « Avr-Sept 2020 », soit une baisse de 2632 admissions (20.6%) $p < 0.0000$. (Tableau 1)

Parmi les 10110 admissions durant la période « Avr-Sept 2020 », les admissions pour COVID-19 (553) représentaient 5.8% de l'ensemble des admissions, et il y avait 9557 admissions pour la prise en charge des pathologies non-COVID-19, ce qui donne une baisse de 25% ($p < 0.00001$) des admissions classiques par rapport à l'année précédente. (Tableau 1).

La baisse a été constatée durant tous les mois des deux périodes de l'étude ($p = 0,002$). (Figure 1)

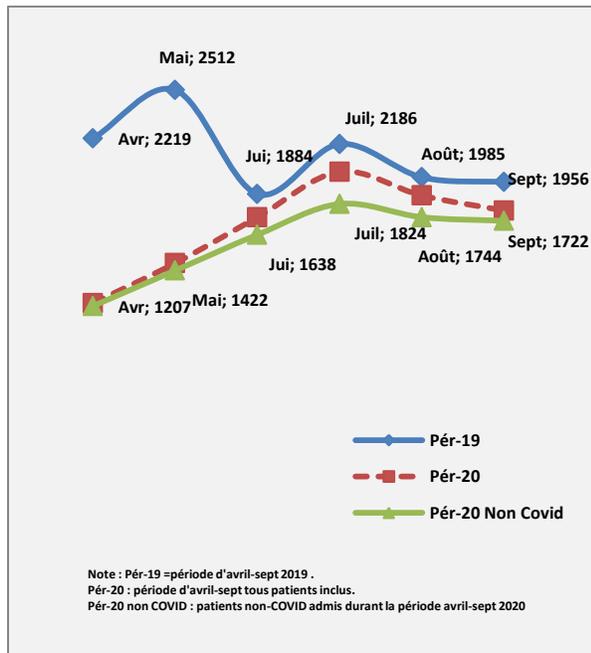


Figure 1 : Comparaison de l'évolution des admissions par mois durant les deux périodes de l'étude au CHU Hussein dey ($p=0.002$)

1.2 Comparaisons des admissions toutes causes confondues par service durant les deux périodes de l'étude.

Globalement, tous les services ont enregistré moins d'admissions durant la période « avr-sept 2020 » comparativement à la période « avr-sept 2019 » (Tableau 1).

Les services de gynécologie, pédiatrie et de néphrologie ont enregistré une baisse d'admission durant toute la période « avr-sept 2020 » comparativement à la période de « avr-sept 19 », les services de cardiologie et ophtalmologie ont enregistré une baisse durant les mois d'avril et mai, puis il y a eu une augmentation des activités durant les mois de juin et juillet comparativement à la période de référence, néanmoins cette différence a ensuite baissé durant le mois d'août et septembre, pour le service de cardiologie (-19% et -

9% respectivement) ; le service d'ophtalmologie a aussi enregistré une baisse durant le mois d'août puis durant le mois de septembre l'activité a augmenté de 78% comparativement au mois de septembre de l'année 2019. (Figure 02).

1.3 Les patients hospitalisés dans les unités COVID

Parmi les 553 patients admis pour la prise en charge d'une suspicion d'infection à SARS-CoV2, 330 (59.7%) étaient des cas confirmés, 122 (22.06%) des cas probables et 101 (18.26%) cas ont été exclus.

2. Analyse de la mortalité hospitalière

Les taux bruts de la mortalité hospitalière pour les périodes « avr-sept 19 » et « avr-sept 20 » étaient de 1.74% et 2.42 % respectivement ($p=0.0001$) (Tableau 2).

Au cours de la période « avr-sept 20 » le taux de la mortalité hospitalière spécifique aux patients non-COVID-19 était de 2%, cette différence n'était pas significative comparativement au taux de mortalité de la période avr-sept 2019, (Tableau 2).

Durant la période « avr-sept 2020 » nous avons enregistré 245 décès dont 48 (19.6%) survenus chez des patients hospitalisés dans les unités COVID-19. (Tableau 2).

Après exclusion des admissions et les décès du service de gynécologie, la mortalité hospitalière brute corrigée était de 4.04% et 4.88% pour les deux périodes « avr-sept 19 » et « avr-sept 20 » respectivement ($p=0.04$). (Tableau 2).

Le taux de mortalité hospitalière pour les patients non-gynécologie et non-COVID-19 pour la période « avr-sept 2020 » était de 4.41%, la différence n'était pas significative comparativement avec le taux de mortalité hospitalière de la période de référence (Tableau 2).

Les taux de mortalité des services d'hospitalisation en dehors des unités COVID durant les deux périodes n'étaient pas significatifs. (Tableau 3).

Tableau 1 : Comparaisons du nombre des admissions au CHU Hussein Dey par service et par mois durant les deux périodes de l'étude.

Périodes/ services	Cardio	Maternité	Ophthalm	Néphro	Pédiatrie	CCI	Neonat	UCA	UCG	USI-C	Total	
2019	Avr	180	1188	145	33	417	147	109	//	//	//	2219
	Mai	184	1583	105	35	328	149	128	//	//	//	2512
	Juin	92	1093	97	27	322	151	102	//	//	//	1884
	Juil	112	1303	87	41	360	160	123	//	//	//	2186
	Août	168	1106	64	23	365	137	122	//	//	//	1985
	Sept	157	1076	73	34	357	154	105	//	//	//	1956
	Total	893	7349	571	193	2149	898	689	//	//	//	12742
2020	Avr	104 (01)	705	27	10 (04)	214	72	83	4	5	0	1224 (14)
	Mai	126	759	59	16	248 (03)	98	119	24	17	0	1466 (44)
	Juin	148	899	28	16 (01)	293 (03)	130	128	68	33	0	1743 (105)
	Juil	154	933	148	33 (01)	333 (01)	110	115 (02)	80	98	14	2018 (196)
	Août	136 (02)	916	116	23 (01)	343 (05)	89	129 (01)	66	40	17	1875 (132)
	Sept	144 (01)	881	130	27	356 (08)	89	104	22	18	13	1784 (62)
	Total	812 (04)	5093	508	125 (07)	1787 (20)	588	678 (03)	264	211	44	10110 (553)
p-value (exacte de Fisher)	p <0.00001	p <0.00001	p <0.00001	p <0.08 NS	p <0.00001	p <0.06NS	p <0.2 NS	//			p <10 ⁻⁵	

Note : UCA-Unité COVID-19 Adulte, UCG-Unité COVID-19 Gynécologie, CCI-chirurgie infantile, Neonat = néonatalogie, USI-C= unité des soins intensifs des patients COVID
En rouge : le nombre des patients admis pour la prise en charge d'une infection COVID-19

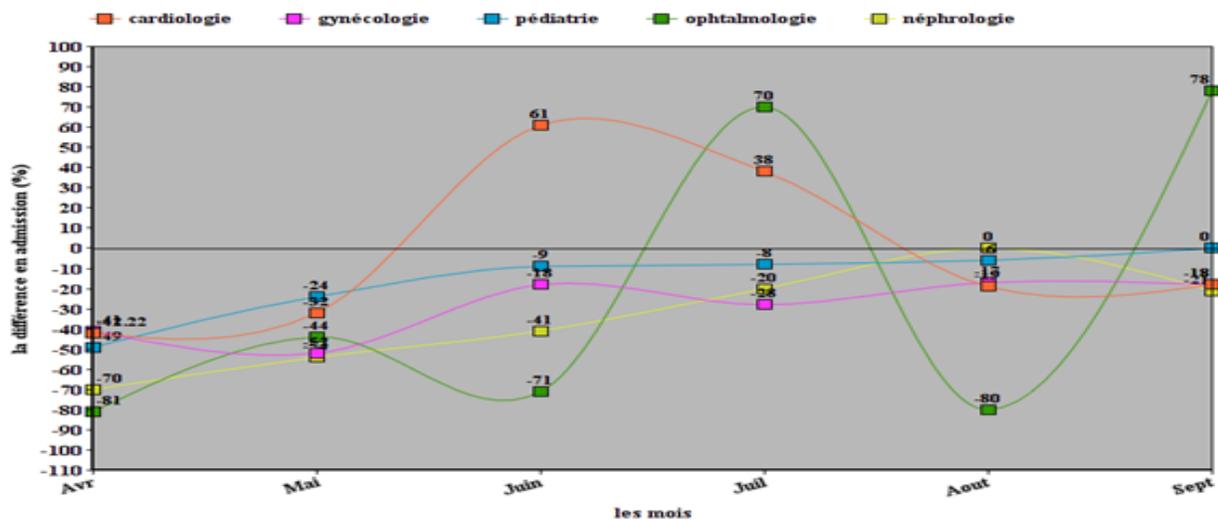


Figure 2 : Evolution de la différence en admissions (en %) par mois et par service durant les deux périodes de l'étude CHU Hussein Dey.

Mortalité hospitalière de la COVID-19

Durant la période « avr-sept 20 » nous avons enregistré 48 décès survenus chez des patients admis pour la prise en charge d'une suspicion d'infection à SARS-CoV2, parmi ces décès, 24 (50%) avaient une PCR positive et 24 (50%) avaient une TDM thoracique positive.

La létalité hospitalière des cas COVID-19 selon la classification finale était de 7.27%, pour les cas confirmés et 19.67% pour les cas probables. La létalité pour les deux (confirmés plus probables) était de 10.61%, Parmi les cas exclus nous n'avons enregistré aucun décès.

Tableau 2 : Comparaison de la mortalité hospitalière durant les deux périodes au CHU Hussein Dey

	Avr-Sept 2019		Avr-Sept 2020				
	Tous les patients	Tous les patients sauf gynécologie	Tous les patients	Patients Non-COVID-19	Patients COVID-19	Tous les patients sauf gynécologie	Patients Non-COVID-19 et Non Gynécologie)
Sortie Normale-effectif	12523	5175	9865	9360	505	4772	4268
Décès-effectif	219	218	245	197	48	245	197
Total- effectif	12742	5393	10110	9557	553	5017	4465
TMH % (p-value)	1,74	4,04	2,42 (p=0,0001)	2 (p=0,089 NS)		4,88 (p=0.04)	4,41 (p=0,36 NS)

Note : TMH taux de mortalité hospitalière

Tableau 3 : Comparaison de la mortalité hospitalière par service durant les deux périodes de l'étude- CHU Hussein Dey

Services	Périodes	Mode de sortie		p- value (exact de Fisher)
		Sortie Normale	Décès	
Cardiologie	Pér-19	845	48	0,67 NS
	Pér-20	763	48	
Néphrologie	Pér-19	187	9	1 NS
	Pér-20	119	6	
Pédiatrie	Pér-19	2066	83	0,46 NS
	Pér-20	1707	78	
CCI	Pér-19	887	11	0.61 NS
	Pér-20	583	5	
Néonatalogie	Pér-19	622	67	0.92 NS
	Pér-20	614	64	
Gynécologie	Pér-19	7348	1	1 NS
	Pér-20	5303	1	

Pér-19= avril- septembre 2019. Pér-20 = avril- septembre 2020

3. Evaluation du risque de survenue du décès chez les patients hospitalisés dans les unités COVID-19.

La probabilité de décéder dans l'unité de réanimation était supérieure à 54% alors que celui de décéder dans une unité de soins COVID-19 était 7%. Après élimination des cas exclus, un patient hospitalisé dans une unité COVID-19 avait un risque relatif de 1.6 [1.03, 2.5] de décéder par rapport à un patient hospitalisé dans un autre service. (Tableau 4). Un risque relatif de 13.9 [10.6, 18.24] de décéder en réanimation

est observé au vu des données par rapport à un patient hospitalisé dans un autre service. (Tableau4).

Excès de décès

Nous avons estimé le nombre moyen de décès enregistrés durant la période « avr-sept » de 2015-2019 à 193 décès (nombre attendue), le Ratio Standardisé de Mortalité Hospitalière est donc de 1.26 [1.115,1.436], soit un excès de décès hospitaliers de 26.9% ($p < 0.001$).

Tableau 4 : Evaluation du risque de décès des cas COVID-19 (confirmés et probables) dans les différents services de COVID-19 comparativement aux patients non-COVID-19 CHU Hussein Dey.

Services/ Caractéristiques	Non COVID-19	Unités COVID-19	Réanimation	Gynécologie	patients COVID-19 (confirmé et probable)
Sortie Normale	4268	262	17	135	404
Décès	197	20 (7%)	27 (54%)	1	48 (10.6%)
Total	4465	282	44	136	452
RR – [IC 95%]		1.6 [1.03, 2.5]	13.91 [10.6,18.24]	0.16 [0.02, 1.18]	2.4 [1.78,3.25]
(p-value)		(<0.03)	(< 0.0000)	(NS)	(< 0.0000)
Note : RR Risque Relatif					

Discussion

A la lecture des résultats observés nous pouvons noter une baisse dans la prise en charge hospitalière des patients non COVID-19, associés à un excès de la mortalité hospitalière.

1. A notre niveau, la COVID-19 a entraîné une baisse significative de 25% des admissions pour la prise en charge des pathologies qui nécessitent des soins hospitaliers spécialisés, soit un patient sur quatre n'a pas été pris en charge pour sa pathologie. Cette baisse a été remarqué essentiellement au niveau des services de cardiologie, gynécologie, pédiatrie et ophtalmologie ; la cellule de crise de l'hôpital a décidé au début de la pandémie de sacrifier une partie du service d'ophtalmologie au faveur des patients COVID-19 ce qui explique en partie la baisse des admissions dans ce service, mais pour les autres services la capacité en lits n'a pas été altéré donc la baisse du nombre des admissions dans ces services est attribuable directement à la pandémie COVID-19.

Ajoutons aussi l'indisponibilité de certains services habituellement très sollicités (soins intensifs de cardiologie et pédiatrie) mais réorientés à la prise en charge de la COVID-19, ce qui a engendré un dysfonctionnement dans les admissions de certaines structures de soins spécialisés pouvant impacter sur le diagnostic précoce d'un certain nombre de pathologies et par voie de conséquence à l'origine de non suivi de patients, de complications, voir même de décès.

Dans notre CHU, la baisse des admissions était plus importante en avril et mai 2020. A la Fin du mois de mai, sur instruction du Ministère, la majorité des établissements hospitaliers publics et privés ont repris progressivement leurs activités médicales et chirurgicales, après le report de certaines d'entre elles par crainte de contamination au nouveau coronavirus (COVID-19).

Cette période d'Avril à Mai coïncide avec le mois de Ramadan, ce qui explique en partie la diminution des activités hospitalière (les patients généralement évitent de consulter durant cette période).

L'aversion aux soins peut aussi s'expliquer par la crainte des usagers d'être contaminés par la COVID-19 (des études de satisfaction des besoins auraient approfondi l'analyse). A ce titre des efforts de sensibilisation des patients à un retour aux services de santé en vue d'un diagnostic précoce, d'un suivi correct, est impératif.

Dans ce cadre et afin de palier à cela, l'introduction de la télémedecine via internet (en pédiatrie, en ophtalmologie) a été décidée par le conseil scientifique de notre CHU à partir du mois de mai 2020.

Nos résultats corroborent avec d'autres études qui ont montré que la pandémie a eu un impact sur l'accessibilité des soins, la déprogrammation des activités médico-chirurgicales dans les structures de soins, au Qatar une étude récente a montré que la pandémie de COVID-19 a provoqué une forte baisse allant de 9% à 75% du taux d'admission [17], les admissions à l'hôpital aux États-Unis ont également chuté de façon spectaculaire avec le début de la pandémie de COVID-19 dépassant 20% pour tous les diagnostics d'admission primaires selon une autre étude [18].

Malgré que la baisse des activités hospitalière durant la période de la pandémie soit multifactorielle, la COVID-19 en reste la principale cause.

2. Nous avons enregistré un excès de mortalité hospitalière durant la période de l'étude comparativement à la période de référence.

Comparativement à la moyenne des décès des années précédentes, nous avons enregistré un excès de mortalité de 26.9%. Entre-temps la mortalité hospitalière des services non-COVID-19 n'a pas été altérée, donc cet excès de mortalité hospitalière est attribuable à la COVID-19, observation largement discutée par des études qui corroborent avec nos résultats. Le CDC-Atlanta a déclaré que la COVID-19, avait fait des ravages et a constaté de manière surprenante, qu'elle a frappé très durement les 25 à 44 ans: leur taux de «mortalité excessive» est en hausse de 26,5% par rapport aux années précédentes[19]. En Allemagne aussi, au cours de la première vague, le nombre de décès observés était plus élevé que prévu, le nombre excédentaire net de décès pour les semaines 10 à 23 était de +8 071, le RMS global était de 1.03[20]; il est certain que si le RMS de 1.03 allemand est inférieur au RMS de notre étude (1.26) que cela est expliqué par la meilleure prise en charge du système de santé allemand plus performant que le notre, mais le plus important c'est que la COVID-19 a vraiment entraîné une surmortalité même dans les pays développés.

La létalité par COVID-19 objectivée par un taux de 10.61 % pour les cas confirmés et probables, en France[21] selon une Analyse de 95 218 personnes hospitalisées pour cause de COVID-19 la probabilité de mourir du coronavirus si on est infecté est estimée à 18%, en Chine cette probabilité varie entre 8 et 14.3% en fonction de l'âge et les comorbidités associées[22], cependant notre taux nécessiterait une analyse plus approfondie: malades avec ou sans co-morbidités à préciser, facteurs épidémio-démographiques (âge, sexe) typologie de la TDM (pourcentage d'atteinte).

D'après un rapport de la situation de l'épidémie de la COVID-19 en Algérie (étude réalisée par le bureau OMS à Alger le 28 juillet 2020 portant sur un total de 1 174 décès depuis le début de l'épidémie), la létalité des cas PCR+ est de 4,1 % au niveau national [23], beaucoup plus faible que le taux de 7.27% retrouvé dans notre étude, cela est expliqué par le fait que les patients hospitalisés sont tous dans un état modéré à sévère, tandis que les cas reportés dans le rapport du bureau de l'OMS comportent les cas bénins et les cas non hospitalisés aussi. Cependant le taux observé dans notre étude ne saurait être extrapolé pour une comparaison pour les raisons citées plus haut auxquelles on ajouterait le niveau des soins intensifs, les compétences des structures (moyens humains, matériels).

3. L'évaluation du risque de survenue du décès chez les patients hospitalisés dans les unités COVID-19

A ce jour, très peu de données probantes sont disponibles dans la littérature sur l'évaluation de ce risque, néanmoins une étude américaine de la CDC a montré que les patients COVID ont un risque cinq fois plus élevé de mourir par rapport les patients avec une grippe[24]

À notre niveau, un risque de 1.6 fois plus de décéder dans un service COVID-19 par rapport à un service non-COVID-19, nécessiterait d'autres données inhérentes au patient admis (âge, comorbidités, état de santé à l'admission, les moyens techniques invasives ou non, la ressource humaine). La structure en elle-même est plus que nécessaire car une hospitalisation ne saurait être définie comme un lit uniquement mais un ensemble socio technique, organisé, structuré dans un environnement donné.

Le taux de mortalité en réanimation est de 54% avec un risque de 13.9 fois plus de décéder en réanimation est observé au vu des données par rapport à un patient hospitalisé dans un autre service, cependant ce taux varie d'un pays à l'autre, selon un méta analyse portant

- des causes médicales de décès. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Sud - Paris XI, 2014. Français. [\(NNT : 2014PA11T073\)](#): 73.
13. Principaux indicateurs de mortalité | CégiDc [Internet]. [cité 14 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.cepidc.inserm.fr/principaux-indicateurs-de-mortalite>
 14. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. Radiology [Internet]. 19 févr 2020 [cité 14 nov 2020]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7233365/>
 15. Kovács A, Palásti P, Veréb D, Bozsik B, Palkó A, Kincses ZT. The sensitivity and specificity of chest CT in the diagnosis of COVID-19. Eur Radiol [Internet]. 13 oct 2020 [cité 14 nov 2020]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07347-x>
 16. Interpreting and using mortality data in humanitarian emergencies [Internet]. Humanitarian Practice Network. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: <https://odihpn.org/resources/interpreting-and-using-mortality-data-in-humanitarian-emergencies/>
 17. Butt AA, Kartha AB, Masoodi NA, Azad AM, Asaad NA, Alhomsy MU, et al. Hospital admission rates, length of stay, and in-hospital mortality for common acute care conditions in COVID-19 vs. pre-COVID-19 era. Public Health. 21 sept 2020;189:6-11.
 18. Birkmeyer JD, Barnato A, Birkmeyer N, Bessler R, Skinner J. The Impact Of The COVID-19 Pandemic On Hospital Admissions In The United States: Study examines trends in US hospital admissions during the COVID-19 pandemic. Health Affairs. 1 nov 2020;39(11):2010-7.
 19. Rossen LM, Branum AM, Ahmad FB, Sutton P, Anderson RN. Excess Deaths Associated with COVID-19, by Age and Race and Ethnicity — United States, January 26–October 3, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 23 oct 2020;69(42):1522-7.
 20. Stang A. Excess mortality due to COVID-19 in Germany. Journal of Infection. 2020;5.
 21. Salje H, Tran Kiem C, Lefrancq N, Courtejoie N, Bosetti P, Paireau J, et al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. Science. 10 juill 2020;369(6500):208-11.
 22. CDC Weekly C, The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. China CDC Weekly. 2020;2(8):113-22.
 23. Bureau OMS A. Algérie: Rapport de situation sur l'épidémie du COVID-19 #129 (du 29 juillet 2020) - Algérie [Internet]. ReliefWeb. [cité 30 nov 2020]. Disponible sur: <https://reliefweb.int/report-algeria/algerie-rapport-de-situation-sur-lepidemie-du-covid-19-129-du-29-juillet-2020>
 24. Cates J, Lucero-Obusan C, Dahl RM, Schirmer P, Garg S, Oda G, et al. Risk for In-Hospital Complications Associated with COVID-19 and Influenza — Veterans Health Administration, United States, October 1, 2018–May 31, 2020. 2020;69(42):7.
 25. Outcomes From Intensive Care in COVID-19 Patients [Internet]. American College of Cardiology. [cité 14 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/journal-scans/2020/07/21/13/29/outcomes-from-intensive-care-in-patients>
 26. Coronavirus : la mortalité en réanimation beaucoup plus forte qu'annoncée en France [Internet]. Le Monde.fr. [cité 14 nov 2020]. Disponible sur: https://www.lemonde.fr/planete/article/2020/04/27/coronavirus-la-mortalite-en-reanimation-beaucoup-plus-forte-qu-annoncee-en-france_6037853_3244.html



Disponible en ligne

<https://ajhs.atrss.dz>


Revue Générale

Valorisation potentielle des biomolécules issues des venins de scorpions contre la COVID-19

Potential role of bioactive molecules from scorpion venoms against COVID-19

Adi-Bessalem Sonia ¹, Hammoudi-Triki Djélila, Laraba-Djebari Fatima ^{1*}

¹ USTHB, Faculty of Biological Sciences, Laboratory of Cellular and Molecular Biology, BP 32 El-Alia, 16111, Bab-Ezzouar, Algiers, Algeria

RESUME

Les produits d'origine naturelle sont considérés comme une source précieuse de substances médicamenteuses et constituent une grande diversité structurale et fonctionnelle. Les venins, de par les propriétés de leurs composés représentent pour l'animal venimeux un moyen de défense contre des prédateurs et d'immobilisation de leurs proies. Ces venins sont responsables des effets néfastes induits lors d'une envenimation en induisant une stimulation du système nerveux autonome par des peptides toxiques, une libération massive des neurotransmetteurs et une réponse inflammatoire systémique excessive. Ces processus sont à l'origine des dommages tissulaires et d'une défaillance multiviscérale. Par ailleurs, certains des composants des venins représentent un potentiel pharmacologique d'intérêt dans le développement de nouveaux médicaments pouvant être utilisés dans plusieurs pathologies telles que la COVID-19.

La COVID-19 est une maladie infectieuse transmissible. Lors d'une infection, le virus SARS-CoV-2 induit une réaction immunitaire inadaptée associée à un orage cytokinique et à une coagulopathie, responsables d'un syndrome de détresse respiratoire dans les cas les plus graves. La pandémie de la COVID-19 a causé à travers le monde et ce depuis fin 2019, une crise sanitaire sans précédent et d'énormes pertes économiques. Dans cette revue bibliographique, les principales avancées scientifiques concernant essentiellement la réponse immunitaire et les mécanismes immunopathologiques induits lors d'une infection avec le SARS-CoV-2 seront décrites. Le rôle bénéfique des biomolécules isolées à partir des venins sera également rapporté pour une éventuelle utilisation de nouvelles biomolécules contre la COVID-19.

MOTS CLES: COVID-19, Envenimation, Immunopathogénie, Orage cytokinique, Biomolécules

ABSTRACT

Natural products are considered as an excellent source of novel drugs and continue to provide greater structural and functional diversity. Venoms, by the properties of their compounds, are used by venomous animal for their defense against predators and to immobilize the prey. These venoms are responsible for the harmful effects induced during envenomation by inducing stimulation of the autonomic nervous system by toxic peptides, massive release of neurotransmitters and an excessive systemic inflammatory response. These processes cause tissue damage and multiple organ failure. However, some of the components of the venoms represent a valuable pharmacological potential in the development of new drugs that can be used in several pathologies such as COVID-19. The infectious, COVID-19 disease, caused by SARS-CoV-2, can lead to an inappropriate immune response, consequently causing cytokine storm and coagulopathy, responsible for respiratory distress syndrome in the most severe cases. Since its onset, the COVID-19 pandemic has spread over the world; it has not only impacted human health, but also the individual behavior, the functioning of society and the economy of all countries.

This review provides an overview of the current evidence regarding immune response and the immune-pathological mechanisms involved during infection with SARS-CoV-2. The beneficial role of biomolecules isolated from venoms will be also presented as potential candidate molecules against COVID-19.

KEYWORDS: COVID-19, Envenomation, Immuno-pathogenesis, Cytokine storm, Biomolecules.

* Auteur Corredpondant. Tel.: +21323306777; Fax : +21323306779
Adresse Email: flaraba@hotmail.com. flaraba@usthb.dz

Date de soumission : 31- 12- 2020
Date de révision : 30-02-2021
Date d'acceptation : 28- 04-2021

DOI : 10.5281/zenodo.4781233

1. Introduction

Les sécrétions biologiques représentent une source de biomolécules pharmacologiques pouvant avoir un intérêt certain dans le développement de nouveaux médicaments [1]. Parmi ces sécrétions, les venins de scorpions présentent une dualité d'effets : *i*) néfastes, ils induisent lors d'une envenimation, une libération accrue de neurotransmetteurs qui affectent de nombreux organes vitaux et le déclenchement d'une réaction inflammatoire intense caractérisée par l'augmentation des cytokines et *ii*) bénéfiques de par certains de leurs composants pharmacologiques pouvant être utiles d'une part, comme outils extrêmement puissants pour étudier et caractériser certaines fonctions physiologiques vitales comme la transmission synaptique et d'autre part, pouvant être utiles dans le traitement de diverses pathologies telle que la COVID-19.

La COVID-19 est une maladie infectieuse transmissible causée par le coronavirus SARS-CoV-2. L'émergence au Royaume-Uni et en Afrique du Sud de deux nouveaux variants du SARS-CoV-2, plus contagieux, préoccupe la communauté scientifique internationale [2]. Le tableau clinique de la COVID-19 est très complexe, il peut entraîner, dans certains cas, un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) mettant en danger le pronostic vital des patients. La réaction immunitaire en réponse à l'infection est un élément essentiel de la physiopathologie de la maladie.

La production exacerbée des médiateurs cytokiniques, ou orage cytokinique, sont à l'origine de lésions tissulaires et du SDRA. Par ailleurs, l'activation abondante des facteurs de coagulation et des plaquettes conduit à l'apparition d'une coagulation intravasculaire disséminée responsable de plusieurs thromboses microvasculaires généralisées, et de dysfonctionnement de plusieurs organes vitaux [3, 4]. Plusieurs approches thérapeutiques sont en cours de développement pour

une meilleure prise en charge des patients infectés par le SARS-CoV-2. De nombreuses équipes de recherche s'attèlent à découvrir de nouveaux traitements parmi lesquels des molécules bioactives à partir de sources naturelles [5, 6]. Les venins constituent une source inépuisable de composés actifs pouvant être utiles aussi bien dans le traitement, le diagnostic ainsi que pour la découverte et la mise au point de nouveaux médicaments [7].

Dans cette revue, des avancées sur la compréhension des mécanismes de la physiopathologie et de la réponse immunitaire induite par le SARS-CoV-2 seront rapportées. Au vu du rôle bénéfique et de l'intérêt de certaines biomolécules isolées à partir des venins, de nouvelles perspectives thérapeutiques contre la COVID-19 seront suggérées.

2. Infection et réponse immunitaire induite par le SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2, virus à ARN appartenant au genre des Bêta-coronavirus, comporte un seul brin d'ARN, entouré d'une capsid et d'une enveloppe externe. Il est constitué de quatre protéines structurales, qui sont, la nucléocapside (N), la membrane (M), l'enveloppe (E) et la protéine « Spike » (S) [8]. Cette dernière joue un rôle crucial dans l'infection, car elle contient le domaine de liaison (RBD, receptor binding domain) aux récepteurs qui permet l'attachement du virus à la cellule hôte. La protéine S se fixe à son récepteur, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), qui est présent à la surface des cellules afin de pénétrer dans les cellules hôtes. L'ACE2 est fortement exprimée sur les cellules alvéolaires de type 2, dans les tissus cardiopulmonaires, le tractus gastro-intestinal, les cellules immunitaires (monocytes, macrophages et cellules dendritiques) et d'autres tissus.

La sérine protéase TMPRSS2 (Transmembrane protease serine 2) coopère avec l'ACE2 pour favoriser l'entrée du virus dans la cellule [8]. L'attachement du

SARS-CoV-2 à son récepteur conduit à une régulation négative de l'expression de l'ACE2, entraînant l'accumulation de l'angiotensine II (Ang II) (Figure 1), [9].

L'Ang II, connue pour être l'un des vasoconstricteurs les plus puissants, favorise divers effets délétères médiés par les récepteurs ATR1, notamment le stress oxydatif, la réponse pro-inflammatoire, l'agrégation plaquettaire et la thrombose. Elle augmente également l'hypercoagulabilité en favorisant l'expression du facteur tissulaire (TF) et de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (PAI-1) (Figure 1), [10]. Par ailleurs, le SARS-CoV-2 peut également entrer dans la cellule hôte à travers les récepteurs CD147, GRP78, CD209 (DC-SIGN) et CD299 (CLEC4M) [11].

L'infection des cellules épithéliales et immunitaires du tractus respiratoire génère plusieurs signaux de danger, reconnus par différents récepteurs PRRs (Pattern Recognition Receptors) liant l'ARN viral (TLRs 3, 7,8, RIG-1, MDA-5) ou des protéines virales de surface (TLR2, TLR4). Ces récepteurs vont ensuite activer des facteurs de transcription (IRF-3, IRF-7, AP-1, NF- κ B) pour transcrire les gènes des cytokines (TNF- α , IL-1 et IL-6) et l'IFN de type 1 qui favorise l'expression de gènes cibles (ISG, pour interferon-stimulated genes) (Figure 1) [12, 13]. Les gènes de la voie de NF- κ B semblent être surexprimés dans les formes sévères se traduisant par des taux élevés d'IL-6 et de TNF- α . Chaque cytokine étant capable de stimuler la synthèse et la sécrétion d'autres cytokines, il se forme alors une boucle de régulation positive menant à un orage cytokinique [14].

La voie des interférons de type I est centrale dans la réponse antivirale initiale, elle permet notamment d'inhiber la réplication virale, de protéger les cellules non-infectées et de stimuler l'immunité lymphocytaire antivirale (lymphocytes T, CD8 et NK) conduisant ainsi à la lyse des cellules infectées [15]. Des travaux ont montré que la production et l'activité des IFN de type I sont fortement diminuées dans les formes les plus sévères de la COVID-19 [16, 17].

Le SARS-CoV2, comme les autres virus à ARN, semble être capable de provoquer la génération des espèces réactives de l'oxygène (ERO), des espèces réactives azotées (ERA) et la production de composés toxiques (telles que la myéloperoxydase et l'élastase) responsables des lésions cellulaires. L'effet délétère des ERO sur les fonctions des cellules pulmonaires et des globules rouges (GR) pourrait contribuer à un état d'insuffisance respiratoire

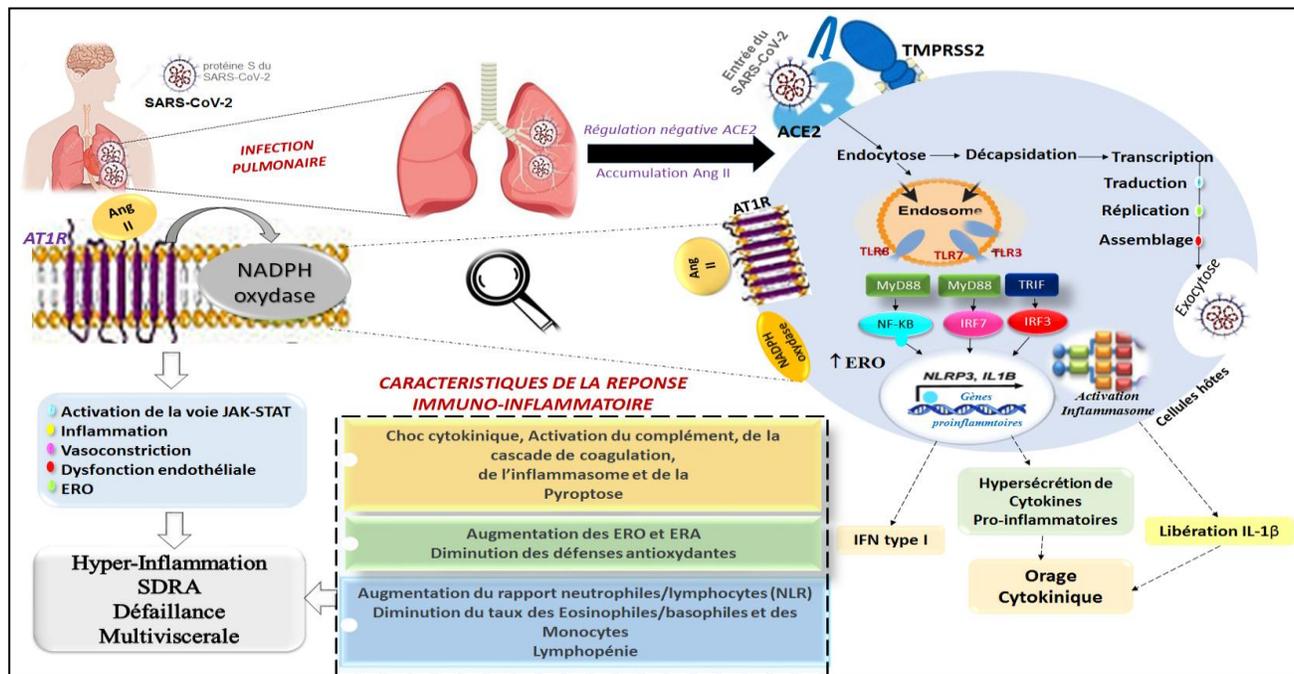
hypoxique observée dans les cas les plus sévères de COVID-19 [18].

Des études ont montré que les ERO sont un ligand puissant et un médiateur direct pour déclencher l'inflammasome NLRP3 (récepteurs P3 de type NOD), entraînant une sécrétion d'une cytokine hautement inflammatoire l'IL-1 β et l'induction de la pyroptose, une forme inflammatoire de mort cellulaire [19].

Plusieurs chimiokines sont également hyper-produites, parmi elles, les CXCL17, CCL2/ CCL8, CCL7 et CXCL9/CXCL16 qui interviennent respectivement dans le recrutement des macrophages alvéolaires, des polynucléaires neutrophiles, des monocytes et des lymphocytes (LT et NK) [16, 17]. Des données cliniques indiquent que le rapport entre le nombre de neutrophiles et celui des lymphocytes (NLR) est un indicateur prédictif et pronostique puissant de la COVID-19 sévère. Les taux de neutrophiles sont significativement plus élevés, tandis que le pourcentage des lymphocytes, des éosinophiles, des basophiles et des monocytes est réduit (Figure 1), [14, 20, 21]. La déplétion des lymphocytes T dans le sang et leur accumulation dans les poumons seraient à l'origine du syndrome de la détresse respiratoire aiguë (SDRA) et de l'orage cytokinique [14].

Plusieurs mécanismes seraient responsables de la déplétion et du dysfonctionnement des lymphocytes : i) le SARS-CoV-2 infecterait directement les lymphocytes T par le biais d'interaction entre la protéine S et les récepteurs ACE2 ; ii) la diminution du nombre de lymphocytes T serait inversement corrélée aux taux des cytokines (TNF- α , de l'IL-6 et de l'IL-10), favorisant ainsi l'épuisement des lymphocytes T de manière concomitante à la progression de la maladie ; iii) le virus SARS-CoV-2 pourrait induire une atrophie de la rate et une nécrose des ganglions lymphatiques provoquant ainsi une lymphopénie ; iv) une augmentation du taux d'acide lactique dans le sang des cas atteints sévèrement par la COVID-19 serait responsable de l'inhibition de la prolifération lymphocytaire [22].

Au vu de l'importance des anticorps contre une éventuelle réinfection, la réponse humorale contre le SARS-CoV-2 a été aussi étudiée [13, 21]. L'infection par le SARS-CoV-2 induit une réponse anticorps dans les 7 à 14 jours. Des taux d'IgM, d'IgG et d'IgA ont été détectés chez presque toutes les personnes infectées, les IgG quant à eux, ils persistent durant plusieurs semaines même après rétablissement (Figure 1), [13, 21]. Les anticorps les plus fréquemment détectés sont dirigés contre les protéines N et S du SARS-CoV-2 [23].



3. Physiopathologie du COVID-19

L'aggravation du tableau clinique des personnes atteintes de la COVID-19 dépend de l'activation du système immunitaire et de l'amplification de la réponse inflammatoire [4]. Il a été rapporté que l'IL6 et le GM-CSF ont des effets délétères suite à une exacerbation de l'inflammation menant à une hypertension artérielle, une tachycardie évoluant vers une bradycardie, une hypoxie et des lésions de fibrose pulmonaire [11]. L'hyper-sécrétion des cytokines pro-inflammatoires pourrait être à l'origine d'une dysfonction endothéliale qui se traduit par un déséquilibre de la balance entre les facteurs procoagulants et anticoagulants en faveur de la formation de thromboses [11]. L'hypoxie secondaire à l'atteinte respiratoire peut également être à l'origine de thrombose [24]. La coagulation intravasculaire disséminée est l'étape ultime de la coagulopathie liée au sepsis et ne semble survenir que dans les formes terminales de la COVID-19 [25].

Des désordres endothéliaux systémiques peuvent également affecter de multiples organes allant aux atteintes neurologiques (confusion), respiratoires (détresse respiratoire), cardiovasculaires (hypoxie et

dépression myocardique), rénales et hépatiques (insuffisance rénale et hépatique aiguë).

La libération des ERO/ERA, notamment le monoxyde d'azote (NO), par les cellules immunitaires et les cellules endothéliales altérées, participe également à la défaillance multiviscérale et à l'installation d'un choc septique [18].

Le SARS-CoV-2 a également un neurotropisme cérébral lié à la présence de récepteurs ACE2 au niveau des cellules gliales et des neurones impliquant plusieurs mécanismes physiopathologiques, incluant une toxicité cellulaire directe et la neuro-inflammation induite par la réponse systémique à l'infection [25].

4. Dualité des effets pharmacologiques des venins de scorpions

4.1. Effets délétères des venins : Envenimation scorpionique et Immunopathogénèse

Les venins sont des sécrétions toxiques d'animaux venimeux synthétisées et stockées dans une glande exocrine spécialisée, la glande à venin. Ils jouent un rôle

important dans la prédation et de défense contre d'éventuels agresseurs. Les venins de scorpions renferment un ensemble de biomolécules ayant des propriétés pharmacologiques diverses, les plus étudiées d'entre elles, sont ses neurotoxines actives sur les mammifères [26].

Après une envenimation, ces neurotoxines se fixent sur leurs cibles biologiques, les canaux ioniques des terminaisons neuronales. Ils induisent la dépolarisation de la membrane axonale et la libération massive de plusieurs neurotransmetteurs comme les catécholamines, l'acétylcholine, le glutamate, le gamma-amino butyric acid (GABA), les neuropeptides Y (peptides vasoconstricteurs), la substance P en affectant négativement divers systèmes notamment le tractus gastro-intestinal et les systèmes respiratoire, cardiovasculaire et nerveux (Figure 2), [26, 27]. Outre, l'action des neurotoxines à travers l'axe neuro-immuno-endocrine, les composants du venin peuvent induire la production de médiateurs pro-inflammatoires en interagissant avec les récepteurs de reconnaissance des motifs moléculaires du système immunitaire inné. L'interaction entre les composants du venin (Venom-Associated Molecular Patterns : VAMPs) et les TLR2 et/ou TLR4 entraîne l'activation des voies de signalisation qui induisent la régulation positive des cytokines (TNF- α , IL-1 et IL-6), des chimiokines (IL-8, RANTES et MCP-1) et des molécules co-stimulantes conduisant à diverses fonctions des cellules immunitaires, notamment, la migration cellulaire, l'activation de la NADPH-oxydase et la phagocytose [28, 29].

Lors d'une envenimation scorpionique, l'activation du système immunitaire participe à l'apparition et à l'accentuation des dommages tissulaires et à la défaillance systémique. Dans les cas sévères, cette activation engendre une réponse inflammatoire aiguë comparable à un syndrome inflammatoire infectieux [30]. L'augmentation des taux des cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-8, IL-6, TNF- α , INF γ et IL-1 α) est généralement corrélée à la gravité de l'envenimation [30, 31, 32, 33, 34].

Les cytokines ont des effets différents tels que le recrutement et l'activation des cellules immunitaires, la stimulation de la libération des autres facteurs inflammatoires (prostaglandines, leucotriènes et facteurs activateurs des plaquettes (PAF)), la production des protéines de la phase aiguë, et l'induction de la production des radicaux libres (Figure 2).

Le stress oxydant représente aussi un des acteurs essentiels dans la pathogénie de l'ES. Lors d'une envenimation, ce stress se manifeste par une peroxydation lipidique et une oxydation des protéines [35]. Il joue un rôle important dans l'activation de l'inflammasome NLRP3 pour libérer l'IL-1 β et dans la production des médiateurs lipidiques (PGE2 et LTB4) [36].

Par ailleurs, les ERO produits, tel que l'anion superoxyde, libéré au site inflammatoire peuvent également provoquer l'activation des métalloprotéases matricielles (MMPs) [37].

Tous ces événements créent un état de stress oxydatif conduisant à des dommages cellulaires et à la génération de DAMPs (Danger Associated-Molecular Patterns) également reconnus par les récepteurs de type TLR4 et TLR2, qui peuvent ainsi conduire à une exacerbation et à une amplification de l'inflammation lors d'une envenimation sévère (Figure 2), [29]. Les composants de venin peuvent également activer le système Rénine-Angiotensine (SRA).

Ce système hormonal intervient dans la régulation de plusieurs fonctions vitales notamment cardiovasculaires, pulmonaires et rénales. L'effecteur principal du SRA est l'angiotensine II impliquée dans le processus inflammatoire et dans l'augmentation du stress oxydatif observés après une envenimation (Figure 2) [37].

L'activation du système du complément joue un rôle crucial dans l'inflammation ; les fragments du complément C3a et C5a sont responsables de la libération de l'histamine, de l'augmentation de la perméabilité vasculaire, de la chimiotaxie des leucocytes au site inflammatoire, de la dégranulation des cellules phagocytaires (Figure 2) [38].

L'augmentation de la perméabilité vasculaire peut exacerber l'œdème pulmonaire et les altérations cardiaques compromettant ainsi le pronostic vital [34, 38].

Les venins de scorpions peuvent entraîner diverses manifestations pathologiques telles que le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) pouvant être à l'origine d'une défaillance multiviscérale (Figure 2), [30, 39, 40].

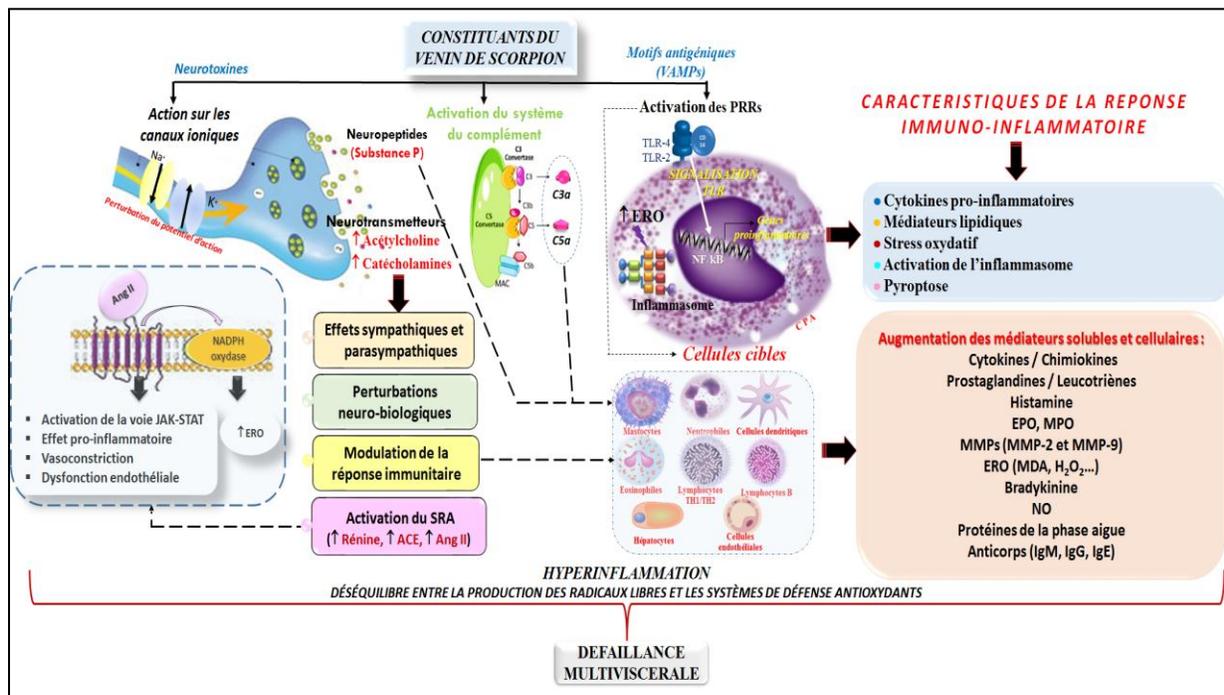


Figure 2 : Réponse neuro-immuno-inflammatoire associée à l'envenimation scorpionique. (ACE: Angiotensin-Converting Enzyme, Ang II : Angiotensine 2, AT1R: Ang II type 1 Receptor, ERO: Espèces Réactives de l'Oxygène, ERA: Espèces Réactives de l'Azote, EPO : Eosinophile Peroxydase, MDA: Malondialdéhyde, MMPs : Matrix Metalloproteinases, MPO : Myéloperoxydase, NO : Monoxyde d'Azote, PRRs : Pattern recognition receptors, TLR: Toll-like receptors, VAMPs : Venom-Associated Molecular Patterns) [26 , 27 , 29, 30 , 31 , 32 , 33 , 34 , 37 , 40]

4.2. Effets bénéfiques et caractéristiques de biomolécules isolées à partir des venins : Perspectives de traitements de la COVID-19

Compte tenu de la pandémie de l'infection au SARS-CoV-2, plusieurs stratégies thérapeutiques ont été proposées pour traiter la COVID-19, des médicaments ayant une activité antivirale potentielle telle que la chloroquine, des analogues nucléosidiques, des agents anti-protéases, des médicaments ciblant l'entrée du virus médiée par l'ACE-2 en utilisant un anticorps monoclonal dirigé contre la glycoprotéine S, et des médicaments aux propriétés immunomodulatrices et anti-inflammatoires tels que les corticostéroïdes et anticorps monoclonaux pour l'inhibition de l'orage cytokinique (Figure 3), [41]. Toutes ces approches restent encore soit inefficaces soit en cours de validation, à ce jour, aucun traitement spécifique n'est disponible pour assurer une meilleure efficacité. La recherche de nouvelles molécules naturelles et bioactives utilisables en thérapeutique serait un enjeu majeur pour la santé publique. Les venins présentent

certes des effets délétères, ils constituent cependant, une richesse moléculaire de substances bioactives d'intérêt certain. Un des exemples de médicament isolé à partir du venin de serpent *Bothrops jararaca*, est le Captopril un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Cette molécule commercialisée par les Laboratoires Bristol-Myers Squibb, a reçu une autorisation de mise sur le marché par la FDA (Food and Drug Administration) en avril 1981. Depuis, de nombreuses études ont été menées pour isoler et caractériser des biomolécules à partir des extraits venimeux. De nombreuses molécules sont isolées à partir des venins de scorpions présentant des activités biologiques (antivirale, immunomodulatrice, anti-inflammatoire, anticoagulante, anti-tumorale et inhibitrice des protéases) [1, 42]. Plus de 50 peptides antimicrobiens isolés à partir d'environ 25 espèces de scorpions sont actuellement répertoriés [42]. Toutes ces biomolécules pourraient contribuer à la lutte contre le SARS-COV-2 et/ou ses effets délétères (Tableau 1), [1].

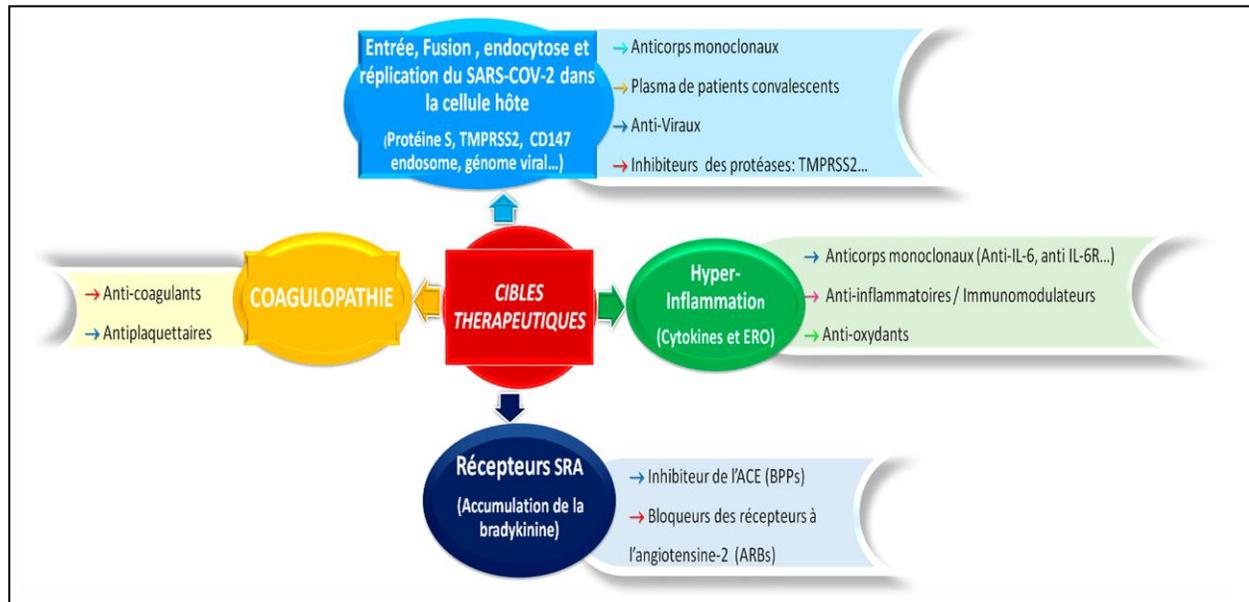


Figure 3 : Cibles thérapeutiques potentielles contre la COVID-19. (BPPs : Bradykinin-Potentiating Peptides, SRA : Système Rénine-Angiotensine, ARBs : angiotensin II receptor blockers, ERO : Espèces Réactives de l'Oxygène).

Tableau 1. Les principales biomolécules isolées à partir des venins de scorpion susceptibles d'être testées contre la COVID-19.

Espèces de scorpions	Molécules	Mode d'action	Ref	Rôle Potentiel contre la COVID-19
<i>Lychas mucronatus</i>	SdPI, LmKTT-1a, LmKTT-1b et LmKTT-1c	Inhibiteur de protéase à sérine	[43]	Inhibition potentielle de la sérine protéase: TMPRSS2
<i>Hadrurus gertschi</i>	Hg1			
<i>Buthus martensi</i>	BmKTT-1, BmKTT-2 et BmKTT-3			
<i>Buthus martensi</i>	BmKPI	Inhibiteur de protéase à sérine de type Kunitz	[44]	
<i>Scorpio psjendeki</i>	SjAPI	Inhibiteurs de protéases à sérine de type Ascaris		
<i>Anuroctonus phaiodactylus</i>	Phaiodactylipin	Activité anticoagulante	[45]	Anticoagulant
<i>Pandinus imperator</i>	IpTxi			
<i>Lychas mucronatus</i>	Mucroporine M1	Activité antivirale contre les virus à ARN (MeV, SARS-CoV et H5N1)	[46]	Inhibition de la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane
<i>Tityus serrulatus</i>	Non identifiées	Inhibiteur de la libération du TNF- α et de l'IL-6 Activité anti-inflammatoire	[47]	Réduction de l'orage cytokinique
<i>Androctonus crassicauda</i>	Non identifiées	Induction de la production de l'IL-12 et de l'IFN- γ (Activation de la voie TH1)	[48]	Renforcement de la réponse antivirale
<i>Scorpiops tibetanus,</i>	St20	Activité immunosuppressive et anti-inflammatoire (Inhibition du TNF- α)	[49]	Réduction de l'orage cytokinique
<i>Mesobuthus martensii Karsch</i>	BmKbpp	Activité antioxydante (réduction du superoxyde)	[50]	Réduction du stress oxydatif
<i>Tityus serrulatus</i>	T	Inhibiteur de l'ACE (BPPs)	[51]	Prévention des effets de l'angiotensine 2
<i>Buthus occitanus</i>	K12		[52]	
<i>Buthus martensii Karsch</i>	BmKbpp		[53]	

5. Conclusion

La COVID-19 est une maladie complexe, qui implique des phases virale, inflammatoire et thrombotique. Une meilleure compréhension de chacune des phases est fondamentale, puisqu'elle permettra de choisir la thérapeutique la plus adaptée. Paradoxalement à leur toxicité, la richesse extraordinaire des venins de scorpions et la diversité structurelle et fonctionnelle de leurs constituants constituent une source potentielle pour le développement de nouvelles molécules d'intérêt thérapeutique et biotechnologique qui reste encore à exploiter. Même si de nombreux composés issus à partir des venins ont déjà été caractérisés, des études plus approfondies sur ces composants sont nécessaires pour élucider leurs mécanismes moléculaires et cellulaires afin de valoriser leurs effets thérapeutiques.

6. Conflits d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt

7. Financement

Cette recherche n'a reçu aucun financement externe.

8. Références

1. Ahmadi S.; Knerr J.M.; Argemi L.; Bordon K.C.F.; Pucca M.B.; Cerni F.A.; Arantes E.C.; Caliskan F.; Laustsen A.H. (2020) Scorpion Venom: Detriments and Benefits. *Biomedicines*.8(5). Epub 2020/05/16.
2. Fontanet A.; Autran B.; Lina B.; Kieny M.P.; Karim S.S.A.; Sridhar D. (2021) SARS-CoV-2 variants and ending the COVID-19 pandemic. *Lancet*. Epub 2021/02/15.
3. Tay M.Z.; Poh C.M.; Renia L.; MacAry P.A.; Ng L.F.P. (2020) The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature reviews Immunology*.20(6):363-74. Epub 2020/04/30.
4. Zhou P.; Yang X.L.; Wang X.G.; Hu B.; Zhang L.; Zhang W.; Si H.R.; Zhu Y.; Li B.; Huang C.L.; Chen H.D.; Chen J.; Luo Y.; Guo H.; Jiang R.D.; Liu M.Q.; Chen Y.; Shen X.R.; Wang X.; Zheng X.S.; Zhao K.; Chen Q.J.; Deng F.; Liu L.L.; Yan B.; Zhan F.X.; Wang Y.Y.; Xiao G.F.; Shi Z.L. (2020) A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*.579(7798):270-3. Epub 2020/02/06.
5. Boozari M.; Hosseinzadeh H. (2021) Natural products for COVID-19 prevention and treatment regarding to previous coronavirus infections and

novel studies. *Phytotherapy research* : PTR.35(2):864-76. Epub 2020/09/29.

6. Williamson G.; Kerimi A. (2020) Testing of natural products in clinical trials targeting the SARS-CoV-2 (Covid-19) viral spike protein-angiotensin converting enzyme-2 (ACE2) interaction. *Biochemical pharmacology*.178:114123. Epub 2020/07/01.
7. Uzair B.; Bint E.I.S.; Khan B.A.; Azad B.; Mahmood T.; Rehman M.U.; Braga V.A. (2018) Scorpion Venom Peptides as a Potential Source for Human Drug Candidates. *Protein and peptide letters*.25(7):702-8. Epub 2018/06/21.
8. Hoffmann M.; Kleine-Weber H.; Schroeder S.; Kruger N.; Herrler T.; Erichsen S.; Schiergens T.S.; Herrler G.; Wu N.H.; Nitsche A.; Muller M.A.; Drosten C.; Pohlmann S. (2020) SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*.181(2):271-80 e8. Epub 2020/03/07.
9. Miesbach W. (2020) Pathological role of angiotensin II in severe COVID-19. *TH open: companion journal to thrombosis and haemostasis*.4(2):e138.
10. Celi A.; Cianchetti S.; Dell'Omo G.; Pedrinelli R. (2010) Angiotensin II, tissue factor and the thrombotic paradox of hypertension. *Expert review of cardiovascular therapy*.8(12):1723-9. Epub 2010/11/27.
11. Wang K.; Chen W.; Zhou Y.-S.; Lian J.-Q.; Zhang Z.; Du P.; Gong L.; Zhang Y.; Cui H.-Y.; Geng J.-J. (2020) SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *bioRxiv*.
12. Finlay B.B.; McFadden G. (2006) Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. *Cell*.124(4):767-82. Epub 2006/02/25.
13. Li G.; Fan Y.; Lai Y.; Han T.; Li Z.; Zhou P.; Pan P.; Wang W.; Hu D.; Liu X.; Zhang Q.; Wu J. (2020) Coronavirus infections and immune responses. *Journal of medical virology*.92(4):424-32. Epub 2020/01/26.
14. Xu Z.; Shi L.; Wang Y.; Zhang J.; Huang L.; Zhang C.; Liu S.; Zhao P.; Liu H.; Zhu L.; Tai Y.; Bai C.; Gao T.; Song J.; Xia P.; Dong J.; Zhao J.; Wang F.S. (2020) Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory medicine*.8(4):420-2. Epub 2020/02/23.
15. Commins S.P.; Borish L.; Steinke J.W. (2010) Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. *The Journal of allergy and clinical immunology*.125(2 Suppl 2):S53-72. Epub 2009/11/26.
16. Blanco-Melo D.; Nilsson-Payant B.E.; Liu W.C.; Uhl S.; Hoagland D.; Moller R.; Jordan T.X.; Oishi K.; Panis M.; Sachs D.; Wang T.T.; Schwartz R.E.;

- Lim J.K.; Albrecht R.A.; tenOever B.R. (2020) Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*.181(5):1036-45 e9. Epub 2020/05/18.
17. Hadjadj J.; Yatim N.; Barnabei L.; Corneau A.; Boussier J.; Smith N.; Pere H.; Charbit B.; Bondet V.; Chenevier-Gobeaux C.; Breillat P.; Carlier N.; Gauzit R.; Morbieu C.; Pene F.; Marin N.; Roche N.; Szwebel T.A.; Merklings S.H.; Treluyer J.M.; Veyer D.; Mouthon L.; Blanc C.; Tharaux P.L.; Rozenberg F.; Fischer A.; Duffy D.; Rieux-Laucat F.; Kerneis S.; Terrier B. (2020) Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*.369(6504):718-24. Epub 2020/07/15.
18. Laforge M.; Elbim C.; Frere C.; Hemadi M.; Massaad C.; Nuss P.; Benoliel J.J.; Becker C. (2020) Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nature reviews Immunology*.20(9):515-6. Epub 2020/07/31.
19. Ratajczak M.Z.; Kucia M. (2020) SARS-CoV-2 infection and overactivation of Nlrp3 inflammasome as a trigger of cytokine “storm” and risk factor for damage of hematopoietic stem cells. *Leukemia*.1-4.
20. Mehta P.; McAuley D.F.; Brown M.; Sanchez E.; Tattersall R.S.; Manson J.J. (2020) COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*.395(10229):1033-4. Epub 2020/03/21.
21. Yang X.; Yu Y.; Xu J.; Shu H.; Xia J.; Liu H.; Wu Y.; Zhang L.; Yu Z.; Fang M.; Yu T.; Wang Y.; Pan S.; Zou X.; Yuan S.; Shang Y. (2020) Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory medicine*.8(5):475-81. Epub 2020/02/28.
22. Yang L.; Liu S.; Liu J.; Zhang Z.; Wan X.; Huang B.; Chen Y.; Zhang Y. (2020) COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal transduction and targeted therapy*.5(1):128. Epub 2020/07/28.
23. Ju B.; Zhang Q.; Ge J.; Wang R.; Sun J.; Ge X.; Yu J.; Shan S.; Zhou B.; Song S.; Tang X.; Lan J.; Yuan J.; Wang H.; Zhao J.; Zhang S.; Wang Y.; Shi X.; Liu L.; Wang X.; Zhang Z.; Zhang L. (2020) Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature*.584(7819):115-9. Epub 2020/05/27.
24. Gupta N.; Zhao Y.Y.; Evans C.E. (2019) The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thrombosis research*.181:77-83. Epub 2019/08/04.
25. Qin C.; Zhou L.; Hu Z.; Zhang S.; Yang S.; Tao Y.; Xie C.; Ma K.; Shang K.; Wang W.; Tian D.S. (2020) Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*.71(15):762-8. Epub 2020/03/13.
26. Martin-Eauclaire M.F.; Adi-Bessalem S.; Hammoudi-Triki D.; Laraba-Djebari F.; Bougis P.E. (2019) Serotherapy against Voltage-Gated Sodium Channel-Targeting alphaToxins from *Androctonus Scorpion Venom*. *Toxins*.11(2). Epub 2019/01/27.
27. Laraba-Djebari F.; Adi-Bessalem S.; Hammoudi-Triki D. (2015) Scorpion venoms: pathogenesis and biotherapies. *Toxinology-Scorpion Venoms*; Springer Netherlands: Berlin, Germany.4:63-85.
28. Zoccal K.F.; Bitencourt Cda S.; Paula-Silva F.W.; Sorgi C.A.; de Castro Figueiredo Bordon K.; Arantes E.C.; Faccioli L.H. (2014) TLR2, TLR4 and CD14 recognize venom-associated molecular patterns from *Tityus serrulatus* to induce macrophage-derived inflammatory mediators. *PloS one*.9(2):e88174. Epub 2014/02/12.
29. Khemili D.; Laraba-Djebari F.; Hammoudi-Triki D. (2020) Involvement of Toll-like Receptor 4 in Neutrophil-Mediated Inflammation, Oxidative Stress and Tissue Damage Induced by Scorpion Venom. *Inflammation*.43(1):155-67. Epub 2019/10/28.
30. D'Suze G.; Moncada S.; Gonzalez C.; Sevcik C.; Aguilar V.; Alagon A. (2003) Relationship between plasmatic levels of various cytokines, tumour necrosis factor, enzymes, glucose and venom concentration following *Tityus scorpion sting*. *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology*.41(3):367-75. Epub 2003/02/05.
31. Magalhaes M.M.; Pereira M.E.; Amaral C.F.; Rezende N.A.; Campolina D.; Bucarechi F.; Gazzinelli R.T.; Cunha-Melo J.R. (1999) Serum levels of cytokines in patients envenomed by *Tityus serrulatus* scorpion sting. *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology*.37(8):1155-64. Epub 1999/07/10.
32. Abdoon N.A.; Fatani A.J. (2009) Correlation between blood pressure, cytokines and nitric oxide in conscious rabbits injected with *Leiurus quinquestriatus quinquestriatus* scorpion venom. *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology*.54(4):471-80. Epub 2009/05/27.
33. Hammoudi-Triki D.; Ferquel E.; Robbe-Vincent A.; Bon C.; Choumet V.; Laraba-Djebari F. (2004) Epidemiological data, clinical admission gradation and biological quantification by ELISA of scorpion envenomations in Algeria: effect of immunotherapy. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*.98(4):240-50. Epub 2004/03/31.

34. Adi-Bessalem S.; Hammoudi-Triki D.; Laraba-Djebari F. (2008) Pathophysiological effects of *Androctonus australis hector* scorpion venom: tissue damages and inflammatory response. *Experimental and toxicologic pathology : official journal of the Gesellschaft fur Toxikologische Pathologie*.60(4-5):373-80. Epub 2008/06/04.
35. Dousset E.; Carrega L.; Steinberg J.G.; Clot-Faybesse O.; Jouirou B.; Sauze N.; Devaux C.; Autier Y.; Jammes Y.; Martin-Eauclaire M.F.; Guieu R. (2005) Evidence that free radical generation occurs during scorpion envenomation. *Comparative biochemistry and physiology Toxicology & pharmacology : CBP*.140(2):221-6. Epub 2005/05/24.
36. Zoccal K.F.; Sorgi C.A.; Hori J.I.; Paula-Silva F.W.; Arantes E.C.; Serezani C.H.; Zamboni D.S.; Faccioli L.H. (2016) Opposing roles of LTB4 and PGE2 in regulating the inflammasome-dependent scorpion venom-induced mortality. *Nature communications*.7:10760. Epub 2016/02/26.
37. Sifi A.; Adi-Bessalem S.; Laraba-Djebari F. (2017) Role of angiotensin II and angiotensin type-1 receptor in scorpion venom-induced cardiac and aortic tissue inflammation. *Experimental and molecular pathology*.102(1):32-40. Epub 2016/12/14.
38. Bertazzi D.T.; de Assis-Pandochi A.I.; Talhaferro V.L.; Caleiro Seixas Azzolini A.E.; Pereira Crott L.S.; Arantes E.C. (2005) Activation of the complement system and leukocyte recruitment by *Tityus serrulatus* scorpion venom. *International immunopharmacology*.5(6):1077-84. Epub 2005/04/15.
39. Petricevich V.L. (2010) Scorpion venom and the inflammatory response. *Mediators of inflammation*.2010:903295. Epub 2010/03/20.
40. Adi-Bessalem S.; Hammoudi-Triki D.; Laraba-Djebari F. (2015) Scorpion venom interactions with the immune system. *Scorpion Venoms Dordrecht: Springer Netherlands*.87-107.
41. Boopathi S.; Poma A.B.; Kolandaivel P. (2020) Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. *Journal of biomolecular structure & dynamics*.1-10. Epub 2020/04/21.
42. Gao B.; Dalziel J.; Tanzi S.; Zhu S. (2018) Meucin-49, a multifunctional scorpion venom peptide with bactericidal synergy with neurotoxins. *Amino acids*.50(8):1025-43. Epub 2018/05/18.
43. Hakim M.; Yang S. (2016) Discoveries of Serine Protease Inhibitors from Scorpions. *J Proteom Bioinform*.9:101-6.
44. Chen Z.; Cao Z.; Li W.; Wu Y. (2013) Cloning and characterization of a novel Kunitz-type inhibitor from scorpion with unique cysteine framework. *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology*.72:5-10. Epub 2013/06/12.
45. Valdez-Cruz N.A.; Batista C.V.; Possani L.D. (2004) Phaiodactylipin, a glycosylated heterodimeric phospholipase A from the venom of the scorpion *Anuroctonus phaiodactylus*. *European journal of biochemistry*.271(8):1453-64. Epub 2004/04/07.
46. Dai C.; Ma Y.; Zhao Z.; Zhao R.; Wang Q.; Wu Y.; Cao Z.; Li W. (2008) Mucroporin, the first cationic host defense peptide from the venom of *Lychas mucronatus*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*.52(11):3967-72. Epub 2008/09/10.
47. Zoccal K.F.; Bitencourt Cda S.; Secatto A.; Sorgi C.A.; Bordon Kde C.; Sampaio S.V.; Arantes E.C.; Faccioli L.H. (2011) *Tityus serrulatus* venom and toxins Ts1, Ts2 and Ts6 induce macrophage activation and production of immune mediators. *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology*.57(7-8):1101-8. Epub 2011/05/10.
48. Saadi S.; Assarehzadegan M.A.; Pipelzadeh M.H.; Hadaddezfuli R. (2015) Induction of IL-12 from human monocytes after stimulation with *Androctonus crassicauda* scorpion venom. *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology*.106:117-21. Epub 2015/09/30.
49. Xiao M.; Ding L.; Yang W.; Chai L.; Sun Y.; Yang X.; Li D.; Zhang H.; Li W.; Cao Z.; Wu Y.; Li J.; Li S.; Chen Z. (2017) St20, a new venomous animal derived natural peptide with immunosuppressive and anti-inflammatory activities. *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology*.127:37-43. Epub 2017/01/13.
50. Zeng X.C.; Wang S.; Nie Y.; Zhang L.; Luo X. (2012) Characterization of BmKbpp, a multifunctional peptide from the Chinese scorpion *Mesobuthus martensii* Karsch: gaining insight into a new mechanism for the functional diversification of scorpion venom peptides. *Peptides*.33(1):44-51. Epub 2011/11/26.
51. Ferreira L.A.; Alves E.W.; Henriques O.B. (1993) Peptide T, a novel bradykinin potentiator isolated from *Tityus serrulatus* scorpion venom. *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology*.31(8):941-7. Epub 1993/08/01.
52. Meki A.R.; Nassar A.Y.; Rochat H. (1995) A bradykinin-potentiating peptide (peptide K12) isolated from the venom of Egyptian scorpion *Buthus occitanus*. *Peptides*.16(8):1359-65. Epub 1995/01/01.
53. Zeng X.C.; Li W.X.; Peng F.; Zhu Z.H. (2000) Cloning and characterization of a novel cDNA sequence encoding the precursor of a novel venom peptide (BmKbpp) related to a bradykinin-potentiating peptide from Chinese scorpion *Buthus martensii* Karsch. *IUBMB life*.49(3):207-10. Epub 2000/06/27.



Disponible en ligne

<https://ajhs.atrss.dz>


Article de Synthèse

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : quelle place pour la phyto-aromathérapie ?

Chronic inflammatory bowel diseases: is there a room for phytomedicine and aromatherapy ?

Boukhatem Mohamed Nadjib^{1,2*}, Belkadi Asma³

¹ Département de Biologie et Physiologie Cellulaire, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université Blida 1, BP 270, Blida 09000, Algérie

² Laboratoire Ethnobotanique et Substances Naturelles, Ecole Normale Supérieure de Kouba, Alger, Algérie

³ Laboratoire Pharmaco-Toxicologie, Centre de Recherche et Développement (CRD) SAIDAL, Gué de Constantine, Alger, Algérie

RESUME

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupent la rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn qui sont considérées comme des pathologies multifactorielles, résultant de l'inflammation chronique le long de la muqueuse digestive ou sur des zones précises. Ces maladies s'imposent aujourd'hui comme un véritable problème de santé publique. Les symptômes digestifs de la RCH sont principalement constitués d'une diarrhée sanglante, douloureuse et fréquemment accompagnée de glaires mélangées ou non aux selles. Et si de nombreuses recherches scientifiques s'intéressent à ces maladies, aucune thérapeutique n'offre, actuellement, des possibilités de guérison aux patients. Pourtant, de nombreuses pistes naturelles se dessinent pour apporter des réponses en complément ou en lieu et place des traitements pharmacologiques. Les patients atteints de MICI sont classés parmi les plus grands consommateurs de thérapies complémentaires et alternatives. Ces dernières deviennent actuellement très populaires y compris dans les pays développés. C'est pourquoi, afin d'améliorer la qualité de vie, patients et médecins sont de plus en plus nombreux à se pencher sur des approches complémentaires aux traitements classiques. De nombreuses études ont montré, sur des modèles animaux d'inflammation intestinale, les effets protecteurs des fines herbes et certaines plantes aromatiques et médicinales. Notre travail se veut une revue de synthèse avec comme objectif de faire le point sur les données de la littérature concernant l'apport préventif de la phyto-aromathérapie sur terrain des MICI, et de les discuter par rapport aux tests *in vivo* et aux études cliniques réalisées, et ce pour leur éventuelle intégration dans l'arsenal préventif-thérapeutique des pathologies inflammatoires digestives.

MOTS CLES : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, Maladie de Crohn, Rectocolite hémorragique, Phyto-aromathérapie, Propriétés anti-inflammatoires, Molécules terpéniques.

ABSTRACT

Chronic inflammatory bowel disease (IBD) includes ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease which are considered to be multifactorial pathologies, resulting from chronic inflammation along the digestive mucosa or in specific areas. These diseases are emerging as a real public health problem. The digestive symptoms of UC are mainly bloody, painful diarrhea that is frequently accompanied by mucus. While several studies are interested in these diseases, no potent therapy



currently offers a cure for patients. However, many natural products are emerging to provide answers instead of pharmacological drugs. Patients with IBD are classified among the highest consumers of complementary and alternative medicines. These are currently becoming very popular, including in Western countries. In order to improve the quality of life, patients and doctors are trying to test complementary and alternative medicines. Different reports and investigations have shown the protective effects of aromatic herbs and medicinal plants, *in vivo*, using animal models of intestinal inflammation. Our article is intended to be a comprehensive review with the objective of taking stock of the data in the literature concerning the preventive-therapeutic effects of phytomedicine and aromatherapy against IBD, and to discuss them in relation to *in vivo* assays and clinical studies.

Keywords: Chronic inflammatory bowel disease, Crohn's disease, Ulcerative colitis, Phytomedicine and Aromatherapy, Anti-inflammatory properties, Terpenes.

* Auteur correspondant. Tel.: +213.664983174.
Adresse E-mail: mn.boukhatem@yahoo.fr

Date de soumission : 17-11-2020
Date de révision : 01-01-2021
Date d'acceptation : 17-03-2021

DOI : 10.5281/zenodo.4781237

Introduction

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupent la rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn, résultant de l'inflammation chronique le long de la muqueuse digestive ou sur des zones précises, avec des risques de complications plus ou moins graves. Ni rares, ni orphelines, mais néanmoins répandues, les MICI laissent la médecine conventionnelle, et surtout les patients désemparés. Diarrhées, sang dans les selles, perte de poids et un déclenchement le plus souvent entre 15 et 35 ans, la symptomatologie de la RCH ressemblent beaucoup à celle de la maladie de Crohn. Cependant, l'inflammation à l'origine de la RCH ne s'attaque qu'aux muqueuses du rectum et au côlon. La maladie de Crohn ou la RCH sont autant de maladies à la symptomatologie et au diagnostic complexes [1,2].

La RCH est caractérisée par une hyperactivité du système immunitaire de l'appareil digestif. Au cours de la RCH, l'atteinte du rectum est pratiquement constante et les lésions remontent par contiguïté le long du côlon jusqu'au cæcum. Ce qui est important, c'est que dans les segments touchés, l'atteinte est uniforme, continue, sans intervalle de muqueuses saines contrairement aux lésions de la maladie de Crohn. Il existe une réaction inflammatoire et oedématisée de la muqueuse colique. La paroi est congestionnée, rouge, très fragile, saignant facilement. Des fissures et des ulcérations sont le plus souvent fréquentes mais moins profondes que dans la maladie de Crohn, et il n'y a pas autant de tendance à la fistulisation. L'incidence familiale est élevée (5-20%) [3,4,7,1].

S'il existe des thérapeutiques pour soulager les MICI ou encore des traitements permettant de diminuer l'intensité et la durée des poussées et de prévenir les

récidives, ils ne suffisent pas à traiter ou soulager tous les malades [5,6]. Et lorsqu'il n'y a plus d'autres options pour une prise en charge, c'est l'ablation pure et simple du côlon qui est envisagée pour la RCH. Mais cette opération chirurgicale, qui n'est pas sans conséquences sur la qualité de vie du patient, ne résout le problème que dans la certains cas. Pour les autres, le processus inflammatoire se répand à nouveau depuis le rectum vers le petit intestin qui lui a été directement attaché. En conséquence, médecins comme patients espèrent l'arrivée de nouvelles molécules thérapeutiques efficaces [7, 8].

Pourtant, de nombreuses pistes et options naturelles se dessinent pour apporter des réponses immédiates en complément ou en lieu et place des traitements pharmacologiques conventionnels. Les patients atteints de MICI sont classés parmi les plus grands consommateurs de thérapies complémentaires et alternatives comme en témoignent de nombreuses études [9,10,13]. Les MICI impactent fortement la qualité de vie des malades du fait de leur caractère chronique et de la limite des traitements, ou encore de la réticence des patients pour les médicaments actuellement disponibles. Actuellement, les thérapies alternatives et complémentaires, à l'instar de la phyto-aromathérapie, deviennent très populaires y compris dans les pays développés [10,11].

C'est pourquoi, afin d'améliorer la qualité de vie, médecins et patients sont de plus en plus nombreux à se pencher sur des approches complémentaires et alternatives aux thérapies classiques. Parmi ces approches, la prise de mixtures et d'extraits des herbes aromatiques et médicinales semble être une stratégie prometteuse [12,13]. De nombreuses études ont montré, *in vivo* sur des modèles animaux d'inflammation intestinale, les effets protecteurs et bénéfiques de certaines fines herbes et plantes

aromatiques et médicinales. En effet, ces plantes à parfum permettraient de pallier aux fonctions que le microbiote intestinal n'exerce plus correctement et d'agir sur trois points importants : la réduction de l'inflammation, la diminution de la sensibilité à la douleur et celle de la perméabilité intestinale [14,15].

Notre travail se veut une revue de synthèse avec comme objectif de faire le point sur les données de la littérature concernant l'apport préventif de la phyto-aromathérapie sur un terrain de MICI, ainsi que l'Evidence-Based-Medicine disponibles pour différentes molécules naturelles d'origine végétale. A cet effet, nous avons utilisé différents moteurs de recherche et bases de données (généralistes ou spécialisés) ainsi que d'autres outils de recherches scientifiques, à l'instar de Google Scholar, PubMed Central, Directory of Open Access Journals (DOAJ), Google Patents, Semantic scholar et TEL (Thèses en Ligne).

Les mots de recherche utilisés sont : « Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et phytothérapie », « Rectocolite hémorragique et phytothérapie », « Chronic inflammatory bowel diseases and medicinal plants », « Herbal treatment and clinical studies chronic inflammatory bowel diseases ». Les articles ont été sélectionnés selon différents critères : études *in vitro*, *in vivo* ou essais cliniques.

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

La maladie de Crohn et la RCH : Elles ont en commun une inflammation de la paroi d'une partie du système digestif avec des risques de complications plus ou moins graves. Elles évoluent par poussées d'intensité variable entrecoupées de périodes de rémission. Dans les deux cas, les symptômes digestifs sont au premier plan, représentés par des diarrhées et des douleurs abdominales, parfois accompagnées de glaires et de sang, associées à une fatigue avec perte de poids menant vers une altération de l'état général [16,17]. Les études d'intervention impliquant des animaux ou des êtres humains, et d'autres études nécessitant une approbation éthique, doivent répertorier l'autorité qui a fourni l'approbation et le code d'approbation éthique correspondant.

Apport des thérapies complémentaires : la phyto-aromathérapie

Dans un contexte où la médecine conventionnelle dite allopathique, à la base du système sanitaire, n'a pas encore toutes les réponses et où les patients atteints de MICI sont en souffrance, la phyto-aromathérapie peut être un soutien solide dans le vécu de la maladie. Bien

que ces pathologies chroniques digestives semblent encore incurables aujourd'hui, les patients qui en souffrent peuvent se tourner vers la phyto-aromathérapie pour y puiser un soulagement efficace et durable des symptômes. De nombreuses études scientifiques (Tableau 1) cliniques ou encore sur des modèles animaux d'inflammation intestinale, ont montré les effets protecteurs et bénéfiques d'une consommation régulière de certaines fines herbes et plantes aromatiques et médicinales [23-25].

Les origines des MICI demeurent, à l'heure actuelle, incompréhensibles et sont sans doute un subtil complexe de facteurs environnementaux et émotionnels. En revanche, il a été bien établi que l'inflammation est au cœur des MICI, ce qui permet de penser que des huiles essentielles (HE) aux propriétés immuno-modulantes pourront soulager les symptômes de Crohn et de la RCH. Une revue de synthèse publiée en août 2015 dans la revue « Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine » a révélé que les essences végétales distillées des herbes aromatiques peuvent réduire efficacement l'inflammation, soulager les symptômes d'indigestion et traiter les infections cutanées, entre autres avantages [38].

Tableau 1. Nombre des études cliniques réalisées avec nombre des patients inclus [73].

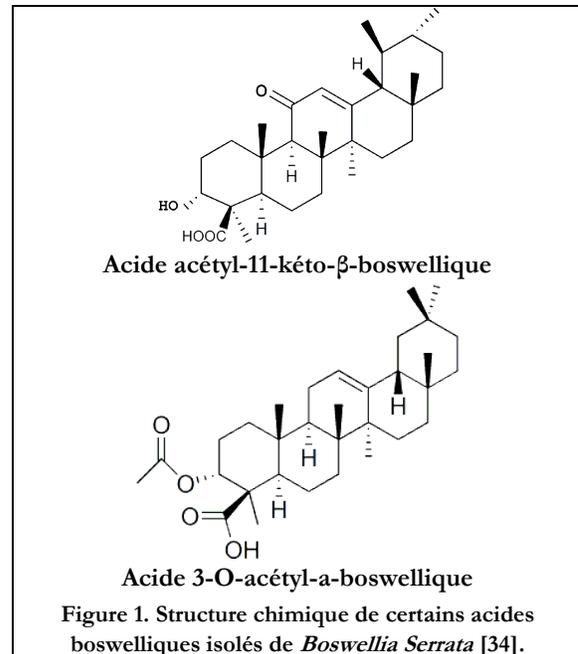
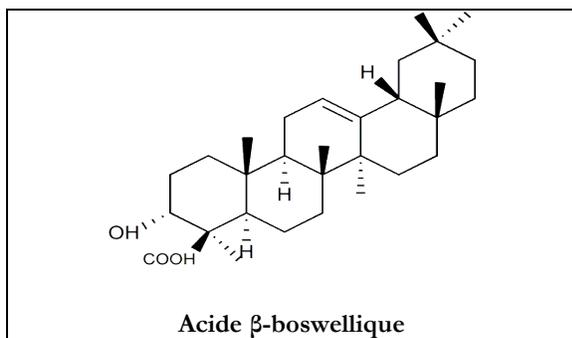
Pathologies	Nombre des études	Nombre des patients
RCH (maladie active)	11	1008
RCH (traitement d'entretien)	6	413
Maladie de Crohn (maladie active)	6	222
Maladie de Crohn (traitement d'entretien post-opératoire)	4	231
Total	27	1874

Pour lutter contre et rééquilibrer le terrain, les chercheurs et scientifiques se sont tournés vers un des secrets de la médecine traditionnelle, *Boswellia serrata*, plus connue sous le nom d'encens (résine obtenue par incision du tronc d'arbres d'espèces de *Boswellia*). Originaire des régions montagneuses d'Inde, la résine de cet arbre est utilisée depuis des millénaires, en Afrique et au Moyen-Orient, lors de cérémonies religieuses, mais aussi en médecine traditionnelle contre les inflammations des systèmes digestif, articulaire et respiratoire. Ses principaux atouts reposent sur ses propriétés anti-inflammatoires au niveau de la sphère intestinale, sans les effets secondaires fréquents des

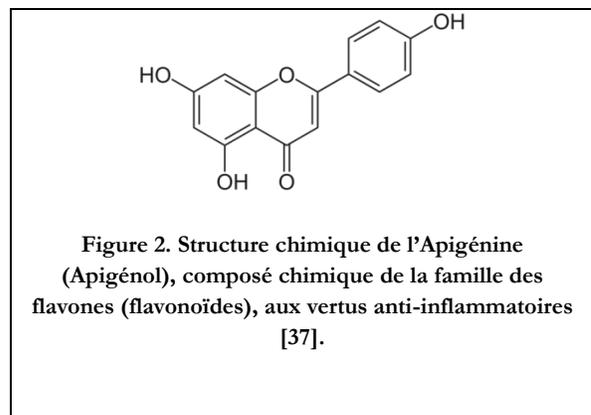
médicaments tels que les dérivés aminosalicylés (Mésalazine) [26,27].

Une préparation traditionnelle à base d'extrait d'encens aurait donné des résultats similaires à ceux de la mésalazine (acide 5-aminosalicylique) [28] dans le cas de la RCH. Les symptômes caractéristiques, tels que les diarrhées et les douleurs articulaires ainsi que les crampes abdominales, ont pu être améliorés chez 2/3 des patients. Des essais cliniques comparables ont été aussi réalisés dans le cas de la RCH (Tableau 3 et 4). L'encens, tout comme la myrrhe, contient des acides triterpéniques doués de propriétés anti-inflammatoires avérées.

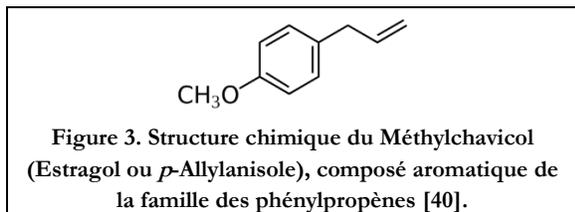
Par ailleurs, la myrrhe, une gomme-résine aromatique produite par l'arbre à myrrhe (*Commiphora myrrha* ou *Commiphora molmol*), a aussi une action antispasmodique, puisqu'elle réduit l'intensité des spasmes abdominaux et détend les muscles de l'intestin. Plus que tout, il a été rapporté qu'une préparation associant la myrrhe, l'encens, et du charbon de café a de réelles vertus anti-inflammatoires. Une étude scientifique a montré que cette préparation a donné lieu à une période de rémission sans symptôme. Ceci confère à l'encens une balance bénéfice-risque favorable, démontrée par une étude allemande publiée en 2001 sur des patients souffrant d'une maladie de Crohn ou de RCH [29] (Tableau 5). Son pouvoir anti-inflammatoire repose sur la présence de certains métabolites secondaires (terpénoïdes) dont les acides boswelliques [30], qui agissent sur la 5-lipoxygénase (5-LOX) et inhibent la formation de leucotriènes inflammatoires. Les acides boswelliques (Figure 1) inhibent l'activation du NF- κ B (Nuclear Factor-kappa B) et la production de médiateurs de l'inflammation avec diminution des interleukines et de l'IFN γ (interféron-gamma) [31]. A titre d'exemple, l'acide acétyl-11-kéto- β boswellique inhibe la 5-LOX impliquée dans la biosynthèse des leucotriènes en agissant directement sur un site enzymatique par l'intermédiaire de la structure triterpène pentacyclique [32,33].



La camomille allemande (*Matricaria recutita*) est une autre plante aromatique intéressante douée de propriétés anti-inflammatoires et pouvant intégrer l'arsenal thérapeutique des MICI. L'ESCOP (European Scientific Cooperative On Phytotherapy) reconnaît l'usage des extraits de cette plante à parfum dans les pathologies inflammatoires digestives. Elle contient plusieurs molécules de la famille des terpénoïdes et des flavonoïdes, dont l'apigénine (Figure 2) aux vertus analgésiques, anti-inflammatoires et sédatives. La partie florale de la camomille allemande contient aussi des mucilages, principalement des polysaccharides aux vertus émoullientes qui soulagent et apaisent les muqueuses intestinales irritées [35]. Elle peut également être administrée sous une forme galénique de gélules (extraits secs) [36].



En outre, l'HE de la camomille allemande est douée d'intéressantes propriétés anti-inflammatoires et analgésiques ; elle soulage efficacement les douleurs et les spasmes abdominaux en application locale (5 % dans une huile végétale) [39]. Certaines études recommandent de la mélanger avec d'autres HE anti-inflammatoires, antalgiques et antispasmodiques, pour renforcer son action mécanique, comme l'eucalyptus citronné (*Eucalyptus citriodora*) qui participe à moduler la réponse immunitaire face à l'inflammation digestive, ou encore l'HE de basilic (*Ocimum basilicum*) reconnue pour son efficacité dans la réduction des spasmes intestinaux. Le méthylchavicol (Figure 3), composé organique aromatique, contenu dans l'HE de basilic à une action directe sur les muscles entourant l'intestin à travers l'inhibition de la transmission nociceptive. Les spasmes douloureux sont ainsi réduits. En outre, cette fine herbe facilite également le transit intestinal, très pratique dans le cas des pathologies inflammatoires digestives [44,72].

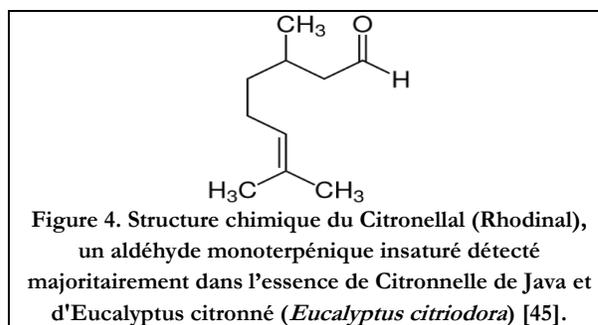


Certains travaux scientifiques ont mis en exergue les propriétés thérapeutiques des essences végétales de verveine odorante citronnée (*Aloysia triphylla*), de menthe poivrée (*Mentha piperita*) ou encore de nigelle (*Nigella sativa*), principalement leurs vertus antispasmodiques, anti-inflammatoires et apaisantes, capables de favoriser une bonne flore intestinale [41,42]. Elles contribuent à apaiser les douleurs abdominales, lutter contre le stress et réguler le transit intestinal. Généralement, ces plantes sont utilisées en solution buvable, parfois en application locale pour un effet immédiat.

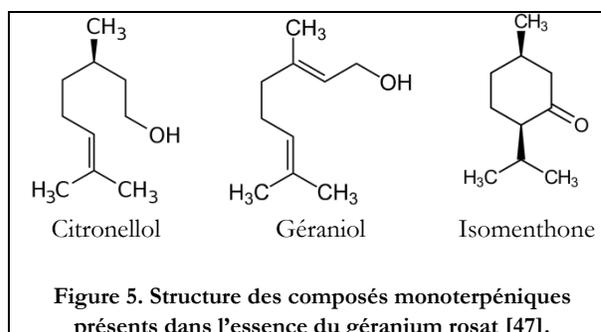
L'huile de patchouli (*Pogostemon cablin*), une plante médicinale utilisée dans les cultures orientales depuis des siècles, peut être utile pour les patients souffrant de RCH. Une étude récente, publiée en juillet 2017 dans la revue « Pharmacological Research », a révélé que les souris atteintes de colite induite et ayant reçu l'extrait alcoolique du patchouli avaient une meilleure réparation de leurs intestins, en comparaison avec celles traitées par un médicament anti-inflammatoire [43]. En résumé, l'étude a démontré avec succès que le patchouli a amélioré la colite aiguë des souris induite par le sulfate de dextrane sodique (DSS) en diminuant l'inflammation, en préservant l'intégrité de la barrière épithéliale intestinale, et en inhibant la signalisation de

la mort cellulaire. Les résultats ont fourni des informations et des conseils précieux pour l'utilisation des extraits du patchouli dans le traitement de la RCH.

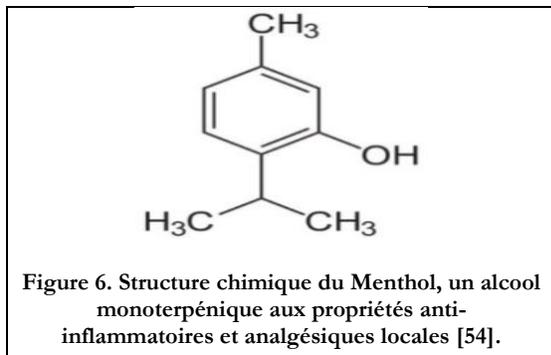
L'HE d'Eucalyptus citronné (*Eucalyptus citriodora*) est douée de propriétés anti-inflammatoires. En effet, c'est le Citronellal (Figure 4), un aldéhyde monoterpénique oxygéné majoritaire détecté dans cette essence, qui intervient en modulant la réponse immunitaire de l'organisme face à l'inflammation intestinale [44]. Également calmant et sédatif, le Citronellal viendra renforcer les propriétés apaisantes du système nerveux procurées, entre autres, par l'HE de Lavandin super (*Lavandula hybrida*), résultant du croisement entre *Lavandula angustifolia* et *Lavandula latifolia*, autrement dit entre une lavande vraie et une lavande aspic.



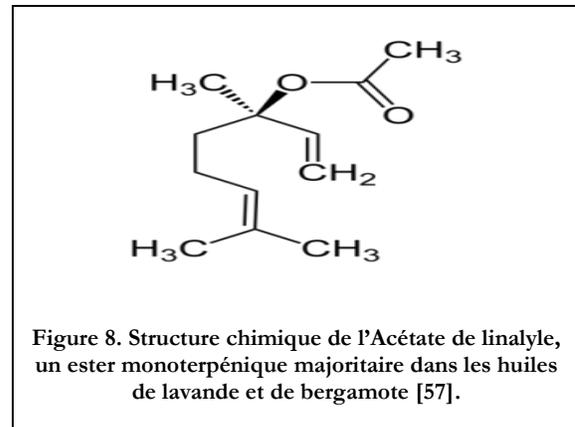
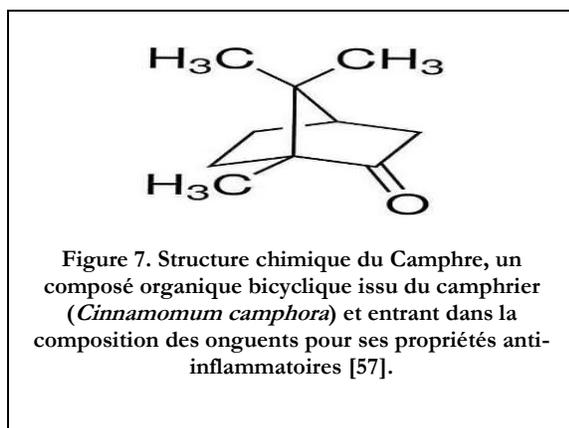
L'essence aromatique du géranium rosat (*Pelargonium graveolens*) est majoritairement composée d'alcools monoterpéniques, à l'instar du Citronellol et du Géranol (Figure 5), ayant une forte activité antimicrobienne. En effet, le géranol exerce une action inhibitrice des échanges d'électrons au niveau des membranes cellulaires bactériennes, ce qui diminue l'activité énergétique de ces organismes, et, par conséquent, un effet bactéricide. L'HE du géranium odorant sera donc efficace pour éliminer les germes pouvant être responsables de l'inflammation digestive qui peut laisser apparaître des saignements extériorisés par l'anus. Un autre composé cétonique, l'Isomenthone, présent aussi dans l'huile de géranium, exerce une remarquable activité hémostatique et évitera donc ces saignements digestifs [46].



Parmi ses nombreuses indications en aromathérapie, l'HE distillée de la menthe poivrée (*Mentha piperita*) est très recommandée pour lutter contre les problèmes de l'appareil digestif [48-51]. Tonique du système digestif, elle favorise la sécrétion de bile par le foie puis facilite son évacuation vers l'intestin. Elle permet ainsi une meilleure digestion des lipides et neutralisation des toxines ce qui limite l'obstruction du tube digestif. Cet effet positif sur la digestion diminue les cas de diarrhées et aide à remettre en ordre l'appareil digestif "endommagé" [52]. L'activité anti-inflammatoire de cette HE provient du Menthol (alcool monoterpénique) (Figure 6) qui agit par suppression des médiateurs de l'inflammation. Cette action anti-inflammatoire est principalement mise à profit dans les processus inflammations chroniques du colon [53].



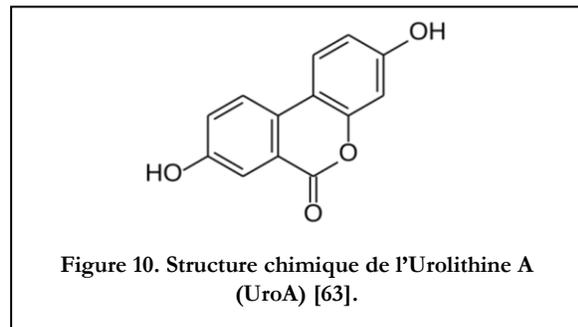
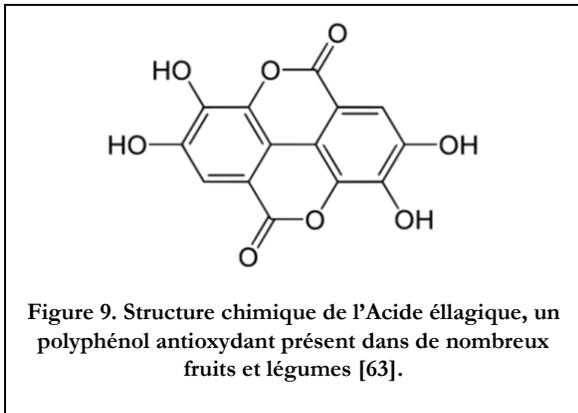
Certaines études ont révélé que les douleurs abdominales créées par ces troubles digestifs pourront être calmées par l'HE de lavande [55] qui contient du Camphre (Figure 7) aux propriétés spasmolytiques. Antalgique et anesthésiante locale, cette huile est efficace dans l'inhibition nociceptive. D'autre part, l'acétate de linalyle (Figure 8) ainsi que les alcools monoterpéniques de cette essence sont doués de propriétés apaisantes et sédatives. Ils aident à la gestion du stress et de l'anxiété qui sont sources de problèmes intestinaux [56].



La poudre d'absinthe (*Artemisia absinthium*) est également un traitement très prometteur contre les MICI. Un essai clinique en double-aveugle contre placebo, réalisé en 2007, a montré une très nette amélioration des patients traités, en complément des traitements médicaux conventionnels [58]. Un total de 40 patients atteints de la maladie de Crohn a participé à cette essai contrôlé avec un placebo. Deux groupes de 20 personnes ont pris, durant une période de 10 semaines, soit la préparation brevetée à base d'absinthe (SedaCrohn®), soit un placebo, à raison de 3 capsules 2 fois/jour. Ces traitements étaient pris en association avec un anti-inflammatoire stéroïdien (cortisone) et d'autres traitements usuels. Après 8 semaines de traitement au SedaCrohn®, 65% des patients ont rapporté une rémission quasi-totale de leurs symptômes, et aucune dans le groupe placebo. En outre, dans le groupe placebo, 80% des personnes ont vu leurs symptômes s'exacerber lorsque leur dose de cortisone a été réduite, contre seulement 10% dans le groupe SedaCrohn®. Bien qu'il s'agisse d'un nombre limité de patients et que ces données doivent être confirmées par d'autres essais sur un large échantillonnage, cela suggère que l'extrait d'absinthe améliorerait l'efficacité de la cortisone dans la prise en charge de la maladie de Crohn. Toujours dans le même contexte et selon les résultats d'une autre étude réalisée en 2010 par la même équipe, cette efficacité tient au fait que la poudre d'absinthe diminue les facteurs d'inflammation TNF- α (Tumor Necrosis Factor-alpha) [59].

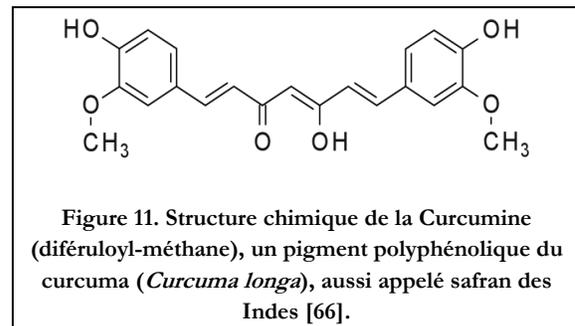
L'essence de ciste ladanifère (*Cistus ladanifer*), chémotype pinène, pourra faire partie intégrante dans l'arsenal thérapeutique des MICI du fait de son fort pouvoir hémostatique d'une part, mais aussi pour son action modulante sur le système immunitaire et ses propriétés antibactériennes à large spectre [60,61]. Un nouvel espoir pour les patients atteints de MICI a été mis en lumière récemment dans une étude américaine publiée en 2019 dans la prestigieuse revue « Nature

Communications ». Des scientifiques de l'université de Louisville (Etats-Unis) ont démontré tous les bienfaits de la grenade, un fruit aux multiples vertus, sur le système digestif, en particulier dans un terrain de MICI [62]. Les baies de ce fruit contiendraient un métabolite secondaire ayant la capacité de diminuer le risque de MICI chez les sujets sains et de limiter la symptomatologie chez les personnes souffrant déjà de ces pathologies inflammatoires digestives. La consommation du fruit du grenadier permettrait à l'acide éllagique (polyphénol) (Figure 9) présent d'interagir avec la flore du microbiote intestinal, ce qui va induire la synthèse d'Urolithine A (UroA) (Figure 10), une molécule connue pour ses vertus antioxydantes et anti-inflammatoires. Elle permet aussi de réguler certaines protéines de la muqueuse digestive.



Dans le même sillage, des scientifiques américains ont exploré le pouvoir anti-inflammatoire du safran des Indes ou curcuma (*Curcuma longa*). Lors de cette étude, des capsules contenant de l'extrait de curcuma ont été administrées à des enfants souffrant de MICI (RCH ou maladie de Crohn) [64]. La consommation de cet extrait (dose de 4 g) a permis d'améliorer les symptômes des MICI. L'ingrédient actif de cette épice alimentaire est la curcumine (Figure 11), dont il a été démontré qu'elle réduit significativement l'inflammation, un facteur clé dans la genèse des RCH. Un article de recherche, publié en septembre 2011 dans la revue « Indian Journal of Pharmacology », a révélé

que l'HE de curcuma offre des propriétés anti-inflammatoires importantes [65].



Les aminosalicylés (5-ASA), administrés par voie orale ou locale, constituent le traitement de première intention pour l'induction et le maintien de la rémission chez les patients atteints de MICI [67]. Cette classe de médicament est efficace chez la moitié des individus atteints, et présente l'avantage d'être très bien tolérée. Néanmoins, chez les patients non-répondeurs, le recours à des drogues immuno-suppressives plus puissantes mais comportant des effets indésirables plus prononcés, voire dangereux, est alors inévitable [5,16].

Actuellement, il existe donc un manque manifeste d'alternative thérapeutique lors de l'échec des traitements conventionnels (anti-inflammatoires, immunosuppresseurs et biothérapies) et la découverte de nouvelles molécules naturelles et moins agressives, n'inhibant pas complètement le système immunitaire, constitue donc une priorité pour l'industrie pharmaceutique. C'est dans la pharmacopée traditionnelle que réside peut-être une solution à cette problématique. C'est en tout cas ce que tend à prouver un essai clinique mené en double aveugle contre placebo qui a comparé, chez des patients atteints de RCH, l'efficacité thérapeutique du 5-ASA à celle obtenue avec un extrait de plante de la famille des acanthacées, *Andrographis paniculata*. Cette espèce botanique n'est pas totalement délaissée car elle est habituellement utilisée comme remède contre les syndromes grippaux en Scandinavie. Elle appartient également à la médecine traditionnelle Asiatique pour le traitement de la fièvre et de certaines infections. Ses propriétés antipyrétiques et anti-inflammatoires ont déjà été l'objet de précédentes études [68,69]. De manière tout à fait remarquable, les essais cliniques réalisés chez les patients souffrants de RCH modérément active ont démontré qu'un extrait alcoolique d'*Andrographis paniculata* (appelé EAAP), administré oralement, est aussi efficace que le 5-ASA [70]. Après huit semaines de traitement, les patients sous 5-ASA ou ayant reçu le EAAP présentaient un

taux similaire d'amélioration des symptômes (56% pour EAAP vs 59% pour 5-ASA), de rémission clinique (disparition totale des symptômes ; 21% pour EAAP vs 16% pour 5-ASA) ainsi que la même proportion d'amélioration des lésions intestinale après évaluation endoscopique (74% pour EAAP vs 71% pour 5-ASA). Au cours de cet essai, la fréquence des effets secondaires rencontrés était la même chez les patients

traités par 5-ASA ou EAAP et est restée faible. Les résultats de cette étude montrent donc clairement qu'une thérapeutique issue de la médecine traditionnelle possède la même efficacité que le traitement de première intention pour la RCH et pourrait fournir une alternative intéressante à l'utilisation du 5-ASA.

Tableau 2. Effets cellulaires, moléculaires et systémiques des préparations végétales [73].

Plantes	Modes d'action
<i>Boswellia serrata</i> (acide boswellique)	Inhibition sélective de la 5-Lipoxygénase Effets anti-inflammatoires Inhibition de la motilité intestinale Réduction de l'œdème inflammatoire induit chimiquement dans l'intestin chez les rongeurs
Extraits de Tormentille (<i>Potentilla erecta</i>)	- Diminution de l'activité de : Interféron- γ ; Protéine kinase activée par un mitogène ; IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12 ; TNF- α ; Myéloperoxydase ; Activité lipidique peroxydase ; Oxyde nitrique synthase inductible ; Cyclooxygénase-2 ; NF-Kb. - Augmentation de l'activité de : IL-10, IL-4 E2.
<i>Plantago ovata</i>	Anti-inflammatoire et anti-oxydantes Inhibition de la protéine kinase C Régulation à la baisse l'expression de la molécule d'adhésion intercellulaire-1
<i>Aloe vera</i>	Inhibition <i>in vitro</i> de la sécrétion de prostaglandine E2 et d'IL-8
<i>Triticum aestivum</i>	Propriétés antioxydantes
Lentisque	Activité anti-inflammatoire et antioxydante
<i>Corydalis dubia</i> <i>Ajania nubigena</i> <i>Pleurospermum amabile</i> [73]	Amélioration des symptômes cliniques (perte de poids corporel, mobilité et consistance fécale) Pathologie du côlon réduite (adhérence, œdème, ulcération et longueur du côlon) Profils de cytokines inflammatoires modifiés Niveaux réduits de p-I κ B- α et p-NF- κ B p65. Réduction de l'inflammation histologique dans le côlon par rapport au groupe témoin.
<i>Amorphophallus rivieri</i> <i>Aloe vera</i> <i>Dendrobium officinale</i> [74]	Amélioration de l'état de santé des souris atteintes de colite (récupération du poids corporel et augmentation de l'indice des organes immunitaires, de la profondeur de la crypte, de l'épaisseur de la paroi intestinale et du nombre total de cellules immunitaires). Maintien de l'intégrité de la muqueuse intestinale par l'augmentation du nombre de cellules caliciformes et la production de protéines mucine. Maintien de l'équilibre entre les cytokines pro et anti-inflammatoires.
<i>Passiflora subpeltata</i> [75]	Réduction de l'infiltration des neutrophiles suivie de l'inhibition des niveaux d'enzyme MPO Contrôle des antioxydants enzymatiques (SOD, CAT, GSH et LPO). Inhibition de la production de NO et de TNF- α dans les cellules RAW267.4.
<i>Withania somnifera</i> [76]	Amélioration des paramètres histopathologiques, la peroxydation lipidique, les activités de piégeage H ₂ O ₂ et NO.
<i>Avicennia marina</i> [77]	Diminution du niveau des peroxydes lipidiques coliques et du NO sérique. Augmentation des niveaux de SOD et de glutathion.
<i>Patrinia scabiosaefolia</i> [78]	Réduction de la perte de poids, de la diarrhée, des saignements macroscopiques, des infiltrations de cellules immunitaires. Diminution du taux des TNF- α , IL-1 β et IL-6.
<i>Cordyceps militaris</i> [79]	Prévention du raccourcissement de la longueur du côlon et de la crypte et des dommages épithéliaux.

Suite du tableau

<i>Garcinia kola</i> [80]	Réduction des altérations coliques Activité antioxydante
<i>Camellia sinensis</i> [81]	Inhibition de la perturbation de l'architecture colique Réduction de l'infiltration de neutrophiles Diminution de la peroxydation lipidique Réduction des diarrhées Diminution du taux de NO, iNOS et NF- κ B.
<i>Zingiber zerumbet</i> [82]	Suppression de la colite Diminution du taux des IL- β et TNF- α .
<i>Zingiber officinalis</i> <i>Terminalia chebula</i> <i>Aucklandia lappa</i> [83]	Diminution de la gravité des symptômes de colite (perte de poids, diarrhée et saignements rectaux, dans la colite induite par le TNBS). Réduction des taux des médiateurs inflammatoires (myéloperoxydase, TNF- α et IL-6) dans le lysat des tissus du côlon traités.
Pollen du <i>Pinus massoniana</i> [84]	Régulation de la composition du microbiote intestinal. Régulation de l'immunité systémique en agissant sur les plaques de peyer intestinaux. Réduction des lésions du côlon et soulagement des symptômes de colite chez les souris souffrant de colite induite par le sulfate de dextran sodique (DSS).

Toxicité et effets indésirables

La phyto-aromathérapie ne rime pas toujours avec innocuité. Elle est susceptible de comporter de nombreux risques et effets secondaires plus ou moins graves. En effet, la toxicité liée à l'usage de certaines herbes médicinales inclut une insuffisance hépatique et rénale mortelles [85,86]. Hélas, les données scientifiques sur l'incidence même des effets secondaires aigus graves, et les connaissances sur d'éventuelles séquelles chroniques telles que la mutagénicité et la cancérogénicité sont encore peu prolifiques. De même, des effets toxiques ont également été associés à l'inclusion délibérée de médicaments dans certaines préparations à base de plantes : il s'agit notamment des corticostéroïdes, de la fenfluramine et du glibenclamide.

D'autres produits toxiques ont été aussi détectés dans certaines préparations phytothérapeutiques (métaux lourds tels que le mercure, l'arsenic et le plomb, excréments des animaux) [87].

Les interactions de la phyto-aromathérapie avec les médicaments conventionnels ne sont pas toujours clarifiées dans le contexte des MICI. Dans une revue systématique, plusieurs études ont rapporté une diminution de la biodisponibilité systémique des médicaments de synthèse lorsqu'ils sont utilisés en association avec le millepertuis [88].

Plus important que la toxicité directe ou les interactions médicamenteuses, le recours aux thérapies complémentaires et alternatives, à l'instar de la phyto-aromathérapie, est générateur d'effets indésirables indirects. A titre d'exemple, les patients atteints de MICI peuvent renoncer aux traitements conventionnels appropriés au profit de solutions non conventionnelles qui peuvent se révéler inefficaces ; cela peut conduire ces mêmes patients à consulter tardivement les gastro-entérologues, après aggravation de leur état de santé.

Conclusion

Les MICI s'imposent aujourd'hui comme un véritable problème de santé publique. Les patients atteints sont parmi les plus grands consommateurs de thérapies complémentaires et alternatives. C'est dans la pharmacopée traditionnelle, principalement la phyto-aromathérapie, que réside peut-être une solution à cette problématique. De nombreuses pistes naturelles se dessinent pour une meilleure prise en charge de ces pathologies inflammatoires digestives. Plusieurs travaux scientifiques et essais cliniques ont montré les effets protecteurs des fines herbes et certaines plantes aromatiques et médicinales, ainsi que le bien-fondé de leur utilisation, en complément des traitements conventionnels.

Financement

Cette recherche n'a reçu aucun financement externe

Conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts

Références

1. Marteau, P., Seksik, P., Beaugerie, L., Bouhnik, Y., Reimund, J. M., Gambiez, L., & Godeberge, P. (2004). Recommandations pour la pratique clinique dans le traitement de la rectocolite ulcéro-hémorragique. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 28(10), 955-960.
2. Dalibon, P. (2015). Maladie de Crohn et rectocolite ulcéro-hémorragique, de grandes similitudes. *Actualités Pharmaceutiques*, 54(545), 20-24.
3. Cosnes, J. (2005). Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin: Quel pronostic?. *La Revue du praticien. Médecine Générale*, (698-99), 818-820.
4. Rivière, P. (2020). Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin de l'adulte et microbiote. *Côlon & Rectum*.
5. Simon, M. (2013). Rectocolite hémorragique: traitement médical. *Côlon & Rectum*, 7(1), 11-17.
6. Mille, F. (2018). Traitement de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn. In *Pharmacie Clinique et Thérapeutique* (pp. 203-232). Elsevier Masson.
7. Rawsthorne, P., Shanahan, F., Cronin, N. C., Anton, P. A., Löfberg, R., Bohman, L., & Bernstein, C. N. (1999). An international survey of the use and attitudes regarding alternative medicine by patients with inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*, 94(5), 1298-1303.
8. Peyrin-Biroulet, L., Bouhnik, Y., Roblin, X., Bonnaud, G., Hagège, H., & Hébuterne, X. (2016). Algorithmes de prise en charge de la rectocolite hémorragique en 2015: Consensus National Français. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*, 23(1), 32-42.
9. Joos, S., Rosemann, T., Szecsenyi, J., Hahn, E. G., Willich, S. N., & Brinkhaus, B. (2006). Use of complementary and alternative medicine in Germany—a survey of patients with inflammatory bowel disease. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 6(1), 19.
10. Hilsden, R. J., Verhoef, M. J., Rasmussen, H., Porcino, A., & DeBruyn, J. C. (2011). Use of complementary and alternative medicine by patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 17(2), 655-662.
11. Gröchenig, H. P., Waldhör, T., Haas, T., Wenzl, H., Steiner, P., Koch, R., & Ludwiczek, O. (2019). Prevalence and indicators of use of complementary and alternative medicine in Austrian patients with inflammatory bowel disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 31(10), 1211-1219.
12. Triantafyllidis, J. K., Triantafyllidi, A., Vagianos, C., & Papalois, A. (2016). Favorable results from the use of herbal and plant products in inflammatory bowel disease: evidence from experimental animal studies. *Annals of gastroenterology*, 29(3), 268.
13. Ganji-Arjenaki, M., & Rafieian-Kopaei, M. (2019). Phytotherapies in inflammatory bowel disease. *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 24.
14. Farzaei, M. H., Bahramsoltani, R., Abdolghaffari, A., H. Sodagari, H. R. Esfahani, S. A. & Rezaei, N. (2016). A mechanistic review on plant-derived natural compounds as dietary supplements for prevention of inflammatory bowel disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 10(6), 745-758.
15. Nyamwamu, N. C., Okari, O. J., & Gisesa, W. N. O. (2020). A survey of medicinal plants used by the gusii community in the treatment of digestive disorders and other inflammatory conditions. *Journal of Medicinal Plants*, 8(3), 21-33.
16. Dray, X., Marteau, P. (2007). Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique. *La Revue du Praticien*, 57, 2305.
17. Bernstein, C. N., Fried, M., & Krabshuis, J. H. (2009). Maladies inflammatoires chroniques intestinales: une approche globale. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*, 7-8.
18. Boisvert, C. (2019). Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI). <https://slideplayer.fr/slide/4997655/>
19. Reenaers, C., & Louis, É. (2015). Complications de la rectocolite hémorragique et impact des traitements actuels sur l'histoire naturelle de ces complications. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*, 22(2), 38-44.
20. Lee, H. S., Park, S. K., & Park, D. I. (2018). Novel treatments for inflammatory bowel disease. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 33(1), 20.
21. Hammada, T., Lemdaoui, M. C., Boutra, F., Zoughailech, D., & Asselah, H. (2011). Aspects épidémiologiques des maladies inflammatoires

- chroniques de l'intestin dans une population algérienne. *Journal Africain d'Hépatogastroentérologie*, 5(4), 293-302.
22. Reynt, V. (2018). La maladie de Crohn. *Actualités Pharmaceutiques*, 57(580), 13-15.
 23. Triantafyllidi, A., Xanthos, T., Papalois, A., & Triantafyllidis, J. K. (2015). Herbal and plant therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Annals of Gastroenterology*, 28(2), 210.
 24. Oubaha, S., Elhidaoui, I., Nguema, A. E., Samlani, Z., & Krati, K. (2017). Les remèdes à base de plantes médicinales dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable (SII). *Phytothérapie*, 15(5), 290-296.
 25. Andrianjafy, C., & Peyrin-Biroulet, L. (2018). Thérapies complémentaires et alternatives: quelle place dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales?. *HEGEL*.
 26. Gupta, I., Parihar, A., Malhotra, P., Gupta, S., Lüdtke, R., Safayhi, H., & Ammon, H. P. (2001). Effects of gum resin of *Boswellia serrata* in patients with chronic colitis. *Planta medica*, 67(05), 391-395.
 27. Gupta, I., Parihar, A., Malhotra, P., Singh, G. B., Lüdtke, R., Safayhi, H., & Ammon, H. P. (1997). Effects of *Boswellia serrata* gum resin in patients with ulcerative colitis. *European journal of medical research*, 2(1), 37-43.
 28. Holtmeier, W., Zeuzem, S., Preiß, J., Kruis, W., Böhm, S., Maaser, C., & Zeitz, M. (2011). Randomized, placebo-controlled, double-blind trial of *Boswellia serrata* in maintaining remission of Crohn's disease: good safety profile but lack of efficacy. *Inflammatory Bowel Diseases*, 17(2), 573-582.
 29. Gerhardt, H., Seifert, F., Buvari, P., Vogelsang, H., & Repges, R. (2001). Therapy of active Crohn disease with *Boswellia serrata* extract H 15. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*, 39(1), 11-17.
 30. Krieglstein, C. F., Anthoni, C., Rijcken, E. J., Laukötter, M., Spiegel, H. U., Boden, S. E., & Schürmann, G. (2001). Acetyl-11-keto- β -boswellic acid, a constituent of a herbal medicine from *Boswellia serrata* resin, attenuates experimental ileitis. *International Journal of Colorectal Disease*, 16(2), 88-95.
 31. Ammon, H. P. T. (2010). Modulation of the immune system by *Boswellia serrata* extracts and boswellic acids. *Phytomedicine*, 17(11), 862-867.
 32. Safayhi, H., Sailer, E. R., & Ammon, H. P. (1995). Mechanism of 5-lipoxygenase inhibition by acetyl-11-keto- β -boswellic acid. *Molecular Pharmacology*, 47(6), 1212-1216.
 33. Sailer, E. R., Subramanian, L. R., Rall, B., Hoernlein, R. F., Ammon, H. P., & Safayhi, H. (1996). Acetyl-11-keto- β -boswellic acid (AKBA): structure requirements for binding and 5-lipoxygenase inhibitory activity. *British Journal of Pharmacology*, 117(4), 615.
 34. Katragunta, K., Siva, B., Kondepudi, N., Vadaparthi, P. R., Rao, N. R., Tiwari, A. K., & Babu, K. S. (2019). Estimation of boswellic acids in herbal formulations containing *Boswellia serrata* extract and comprehensive characterization of secondary metabolites using UPLC-Q-ToF-MS. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 9(6), 414-422.
 35. Asadi-Shahmirzadi, A., Mozaffari, S., Sanei, Y., Baeeri, M., Hajiaghvae, R., Monsef-Esfahani, H. R., & Abdollahi, M. (2012). Benefit of *Aloe vera* and *Matricaria recutita* mixture in rat irritable bowel syndrome: Combination of antioxidant and spasmolytic effects. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 1-9.
 36. Nejad, S. A., Abbasnejad, M., Derakhshanfar, A., Mehani, S. E., & Kohpeyma, H. (2014). The Effect of Intracolonic *Matricaria recutita* L. aqueous extract on acetic acid-induced ulcerative colitis in adult male rats. *Govaresh*, 19(1), 31-38.
 37. Hinton, T., Hanrahan, J. R., & Johnston, G. A. (2017). Flavonoid Actions on Receptors for the Inhibitory Neurotransmitter GABA. *Flavonoids— From biosynthesis to human health*, 335-349.
 38. Ali, B., Al-Wabel, N. A., Shams, S., Ahamad, A., Khan, S. A., & Anwar, F. (2015). Essential oils used in aromatherapy: A systemic review. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 5(8), 601-611.
 39. Vissienon, C., Goos, K. H., Arnhold, J., & Nieber, K. (2017). Mechanisms on spasmolytic and anti-inflammatory effects of a herbal medicinal product consisting of myrrh, chamomile flower, and coffee charcoal. *Wiener medizinische wochenschrift*, 167(7-8), 169-176.
 40. Tadtong, S., Wannakhot, P., Poolsawat, W., Athikomkulchai, S., & Ruangrunsi, N. (2009). Antimicrobial activities of essential oil from *Etingera punicea* rhizome. *Journal of Health Research*, 23(2), 77-79.
 41. Awaad, A. S., El-Meligy, R. M., & Soliman, G. A. (2013). Natural products in treatment of ulcerative

- colitis and peptic ulcer. *Journal of Saudi Chemical Society*, 17(1), 101-124.
42. Kunnumakkara, A. B. Sailo, B. L. Banik, K. Harsha, C. Prasad, S. Gupta, S. C. & Aggarwal, B. B. (2018). Chronic diseases, inflammation, and spices: how are they linked?. *Journal of Translational Medicine*, 16(1), 14.
 43. Qu, C. Yuan, Z. W. Yu, X. T. Huang, Y. F. Yang, G. H. Chen, J. N. & Zhang, X. J. (2017). Patchouli alcohol ameliorates dextran sodium sulfate-induced experimental colitis and suppresses tryptophan catabolism. *Pharmacological Research*, 121, 70-82.
 44. Silva, J. Abebe, W. Sousa, S. M. Duarte, V. G. Machado, M. I. L. & Matos, F. J. A. (2003). Analgesic and anti-inflammatory effects of essential oils of *Eucalyptus*. *Journal of Ethnopharmacology*, 89(2-3), 277-283.
 45. Lins, L. Dal Maso, S. Foncoux, B. Kamili, A. Laurin, Y. Genva, M. & Deleu, M. (2019). Insights into the relationships between herbicide activities, molecular structure and membrane interaction of cinnamon and citronella essential oils components. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(16), 4007.
 46. Bastani, M. Mousavi, Z. Asgarpanah, J. & Assar, N. (2019). Biochemical and histopathological evidence for beneficial effects of *Pelargonium graveolens* essential oil on the rat model of inflammatory bowel disease. *Research Journal of Pharmacognosy*, 6(2), 77-84.
 47. Niculau, E. D. S. Alves, P. B. Nogueira, P. C. D. L. Romão, L. P. C. Cunha, G. D. C. Blank, A. F. & Silva, A. D. C. (2020). Chemical profile and use of the peat as an adsorbent for extraction of volatile compounds from leaves of geranium (*Pelargonium graveolens* L'Herit). *Molecules*, 25(21), 4923.
 48. Grigoleit, H. G. & Grigoleit, P. (2005). Peppermint oil in irritable bowel syndrome. *Phytomedicine*, 12(8), 601-606.
 49. Cappello, G. Spezzaferro, M., Grossi, L., Manzoli, L. & Marzio, L. (2007). Peppermint oil (Mintoil®) in the treatment of irritable bowel syndrome: A prospective double blind placebo-controlled randomized trial. *Digestive and Liver Disease*, 39(6), 530-536.
 50. Cash, B. D. Epstein, M. S. & Shah, S. M. (2016). A novel delivery system of peppermint oil is an effective therapy for irritable bowel syndrome symptoms. *Digestive Diseases and Sciences*, 61(2), 560-571.
 51. Alammari, N., Wang, L., Saberi, B., Nanavati, J., Holtmann, G., Shinohara, R. T., & Mullin, G. E. (2019). The impact of peppermint oil on the irritable bowel syndrome: a meta-analysis of the pooled clinical data. *BMC complementary and Alternative Medicine*, 19(1), 21.
 52. Merat, S. Khalili, S. Mostajabi, P. Ghorbani, A. Ansari, R. & Malekzadeh, R. (2010). The effect of enteric-coated, delayed-release peppermint oil on irritable bowel syndrome. *Digestive Diseases and Sciences*, 55(5), 1385-1390.
 53. Bastaki, S. M. Adeghate, E. Amir, N. Ojha, S. & Oz, M. (2018). Menthol inhibits oxidative stress and inflammation in acetic acid-induced colitis in rat colonic mucosa. *American Journal of Translational Research*, 10(12), 4210.
 54. Freires, I. A. Denny, C. Benso, B. De Alencar, S. M. & Rosalen, P. L. (2015). Antibacterial activity of essential oils and their isolated constituents against cariogenic bacteria: a systematic review. *Molecules*, 20(4), 7329-7358.
 55. Silva, G. L. Luft, C. Lunardelli, A. Amaral, R. H. Melo, D. A. Donadio, M. V. & Mello, R. O. (2015). Antioxidant, analgesic and anti-inflammatory effects of lavender essential oil. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 87(2), 1397-1408.
 56. Kwon, S. Hsieh, Y. S. Shin, Y. K., Kang, P. & Seol, G. H. (2018). Linalyl acetate prevents olmesartan-induced intestinal hypermotility mediated by interference of the sympathetic inhibitory pathway in hypertensive rat. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 102, 362-368.
 57. Boukhatem, M. N. Ferhat, M. A. Benassel, N. & Kameli, A. (2019). Lavande papillon (*Lavandula stoechas* L.): une plante à parfum aux multiples vertus. *Phytothérapie*.
 58. Omer, B. Krebs, S. Omer, L. M. & Noor, T. O. (2007). Immune modulation by Wormwood (*Artemisia absinthium*)—results of a double blind, placebo controlled trial on Crohn's disease patients. *Planta Medica*, 73(09), P_007.
 59. Krebs, S. Omer, T. N. & Omer, B. (2010). Wormwood (*Artemisia absinthium*) suppresses tumour necrosis factor alpha and accelerates healing in patients with Crohn's disease—a controlled clinical trial. *Phytomedicine*, 17(5), 305-309.
 60. El Youbi, A. E. H. El Mansouri, L. Boukhira, S. Daoudi, A. & Bousta, D. (2016). In vivo anti-

- inflammatory and analgesic effects of aqueous extract of *Cistus ladanifer* L. from Morocco. *American Journal of Therapeutics*, 23(6), e1554-e1559.
61. Gürbüz, P. Doğan, Ş. D. Çelik, G. N. Bekci, H., Cumaoglu, A. Gündüz, M. G. & Paksoy, M. Y. (2019). Bioactivity-guided isolation of anti-inflammatory principles from *Cistus parviflorus* Lam. *Records of Natural Products*, 13(3), 226-235.
 62. Singh, R. Chandrashekhara, S., Bodduluri, S. R. Baby, B. V. Hegde, B. Kotla, N. G. & Langille, M. G. (2019). Enhancement of the gut barrier integrity by a microbial metabolite through the Nrf2 pathway. *Nature Communications*, 10(1), 1-18.
 63. Kang, I., Buckner, T. Shay, N. F. Gu, L. & Chung, S. (2016). Improvements in metabolic health with consumption of ellagic acid and subsequent conversion into urolithins: evidence and mechanisms. *Advances in Nutrition*, 7(5), 961-972.
 64. Suskind, D. L. Wahbeh, G. Burpee, T. Cohen, M. Christie, D. & Weber, W. (2013). Tolerability of Curcumin in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A forced dose titration study. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 56(3), 277.
 65. Liju, V. B. Jeena, K. & Kuttan, R. (2011). An evaluation of antioxidant, anti-inflammatory, and antinociceptive activities of essential oil from *Curcuma longa*. *Indian Journal of Pharmacology*, 43(5), 526.
 66. Baskaran, R. Madheswaran, T., Sundaramoorthy, P. Kim, H. M. & Yoo, B. K. (2014). Entrapment of curcumin into monoolein-based liquid crystalline nanoparticle dispersion for enhancement of stability and anticancer activity. *International Journal of Nanomedicine*, 9, 3119.
 67. Caron, B. Diop, M. M. Nguimpi-Tambou, M. Bolliet, M. Berdugo, Y. Duclos, B. & Reimund, J. M. (2017). Comment je traite... une première poussée de rectocolite hémorragique. *Médecine Thérapeutique*, 23(5), 300-310.
 68. Suebsasana, S. Pongnaratorn, P. Sattayasai, J. Arkaravichien, T. Tiamkao, S. & Aromdee, C. (2009). Analgesic, antipyretic, anti-inflammatory and toxic effects of andrographolide derivatives in experimental animals. *Archives of Pharmacal Research*, 32(9), 1191-1200.
 69. Low, M. Khoo, C. S. Münch, G. Govindaraghavan, S. & Sucher, N. J. (2015). An in vitro study of anti-inflammatory activity of standardised *Andrographis paniculata* extracts and pure andrographolide. *BMC complementary and Alternative Medicine*, 15(1), 18.
 70. Tang, T. Targan, S. R., Li, Z. S. Xu, C. Byers, V. S. & Sandborn, W. J. (2011). Randomised clinical trial: herbal extract HMPL-004 in active ulcerative colitis—a double-blind comparison with sustained release mesalazine. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 33(2), 194-202.
 71. Marty, M. (2017). Les Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin: enquête auprès des patients sur l'utilisation des thérapies complémentaires. Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université Toulouse III-Paul Sabatier, Toulouse, France.
 72. Marwat, S. K. Khan, M. S. Ghulam, S. Anwar, N. Mustafa, G. & Usman, K. (2011). Phytochemical constituents and pharmacological activities of sweet Basil-*Ocimum basilicum* L. *Asian Journal of Chemistry*, 23(9), 3773.
 73. Shepherd, C. Giacomini, P. Navarro, S. Miller, C., Loukas, A. & Wangchuk, P. (2018). A medicinal plant compound, capnoidine, prevents the onset of inflammation in a mouse model of colitis. *Journal of Ethnopharmacology*, 211, 17-28.
 74. Zhang, L. J. Huang, X. J. Shi, X. D. Chen, H. H. Cui, S. W. & Nie, S. P. (2019). Protective effect of three glucomannans from different plants against DSS induced colitis in female BALB/c mice. *Food & Function*, 10(4), 1928-1939.
 75. Shanmugam, S. Thangaraj, P. dos Santos Lima, B., Trindade, G. G. Narain, N. e Silva, A. M. D. O. & de Souza Araújo, A. A. (2020). Protective effects of flavonoid composition rich *Passiflora subpeltata* Ortega. on indomethacin induced experimental ulcerative colitis in rat models of inflammatory bowel diseases. *Journal of Ethnopharmacology*, 248, 112350.
 76. Pawar, P. Gilda, S. Sharma, S. Jagtap, S. Paradkar, A. Mahadik, K., & Harsulkar, A. (2011). Rectal gel application of *Withania somnifera* root extract expounds anti-inflammatory and muco-restorative activity in TNBS-induced Inflammatory Bowel Disease. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 11(1), 1-9.
 77. Rise, C. V. Prabhu, V. V. & Guruvayoorappan, C. (2012). Effect of Marine Mangrove *Avicennia marina* (Forssk.) Vierh Against Acetic Acid- Induced Ulcerative Colitis in Experimental Mice. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 31(2).
 78. Cho, E. J., Shin, J. S. Noh, Y. S. Cho, Y. W., Hong, S. J. Park, J. H. ... & Lee, K. T. (2011). Anti-inflammatory

- effects of methanol extract of *Patrinia scabiosaefolia* in mice with ulcerative colitis. *Journal of Ethnopharmacology*, 136(3), 428-435.
79. Han, E. S. Oh, J. Y. & Park, H. J. (2011). Cordyceps *militaris* extract suppresses dextran sodium sulfate-induced acute colitis in mice and production of inflammatory mediators from macrophages and mast cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 134(3), 703-710.
80. Dost, T. Ozkayran, H. Gokalp, F., Yenisey, C., & Birincioglu, M. (2009). The effect of *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) on experimental colitis in rat. *Digestive Diseases and Sciences*, 54(6), 1214-1221.
81. Maity, S. Ukil, A. Karmakar, S. Datta, N. Chaudhuri, T. Vedasiromoni, J. R. & Das, P. K. (2003). Thearubigin, the major polyphenol of black tea, ameliorates mucosal injury in trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis. *European Journal of Pharmacology*, 470(1-2), 103-112.
82. Murakami, A. Hayashi, R. Takana, T. Kwon, K. H., Ohigashi, H. & Safitri, R. (2003). Suppression of dextran sodium sulfate-induced colitis in mice by zerumbone, a subtropical ginger sesquiterpene, and nimesulide: separately and in combination. *Biochemical Pharmacology*, 66(7), 1253-1261.
83. Lee, J. Choi, H. S. Lee, J. Park, J. Kim, S. B. Shin, M. S. & Kang, K. S. (2019). Preparation of herbal formulation for inflammatory bowel disease based on in vitro screening and in vivo evaluation in a mouse model of experimental colitis. *Molecules*, 24(3), 464.
84. Niu, X. Shang, H. Chen, S. Chen, R. Huang, J. Miao, Y. & Zhu, R. (2021). Effects of *Pinus massoniana* pollen polysaccharides on intestinal microenvironment and colitis in mice. *Food & Function*, 12(1), 252-266.
85. Ernst, E. (2004). Risks of herbal medicinal products. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 13(11), 767-771.
86. Koretz, R. L. & Rotblatt, M. (2004). Complementary and alternative medicine in gastroenterology: the good, the bad, and the ugly. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2(11), 957-967.
87. Koretz, R. L. & Rotblatt, M. (2004). Safety of traditional Chinese medicines and herbal remedies. *Current Problems in Pharmacovigilance*, 30, 10-11.
88. Mills, E. Montori, V. M. Wu, P. Gallicano, K. Clarke, M. & Guyatt, G. (2004). Interaction of St John's wort with conventional drugs: systematic review of clinical trials. *BMJ*, 329(7456), 27-30.



Disponible en ligne

<https://ajhs.atrss.dz>


Mise au point

L'acupuncture, une approche anatomique

Acupuncture, an anatomical approach

Yabka Assia

Laboratoire d'anatomie générale. Université Benyoucef Benkhedda - Alger

RESUME

L'acupuncture, médecine ancienne liée à l'histoire de la civilisation chinoise, longtemps considérée comme une science liée à la cosmologie, est en réalité une pratique médicale basée sur l'anatomie et la physiologie. C'est l'une des branches de la Médecine Traditionnelle Chinoise (MTC), riche et diversifiée, qui s'appuie sur des principes fondamentaux solides, loin des croyances mystiques, spirituelles ou philosophiques.

L'origine de l'acupuncture remonte à l'époque néolithique estimée à 6000 ans environ, confrontée probablement par la découverte de silex taillés en forme de poinçons dans les fouilles de 1963 au Chen-Si. C'est une pratique simple, liée à la poncture de points du corps à l'aide de fines aiguilles permettant de soulager et guérir des patients.

L'approche anatomique de l'acupuncture se trouve dans la biographie de l'empereur *Wang Mang* 王莽 en 16 EC, qui décrit la première dissection d'un cadavre humain. Pratiquée par le médecin de la cour et un « boucher habile », les viscères internes sont mesurés et les vaisseaux sanguins sont introduits par des tiges de bambous afin de délimiter leurs origines et leurs terminaisons.

Nombreux sont ceux qui pensent que l'acupuncture est une invention ésotérique, imaginaire, obscure et parfois même une supercherie, alors qu'elle a survécu à des milliers d'années, a franchi ses frontières et a conquis le monde. Elle est enseignée dans plusieurs pays et fait régulièrement l'objet de recherches expérimentales.

En considérant que le cerveau humain n'accepte que ce qui est rationnel, l'évolution de l'acupuncture nous interpelle, et nous incite à nous poser des questions quant à ces fondements scientifiques.

Partant de cette constatation, nous proposons à travers une revue de la littérature bien ciblée, une approche anatomique de l'acupuncture, précédée au préalable par un aperçu sur son histoire antique.

Mots clé : acupuncture, bases fondamentales, anatomie, historique.

ABSTRACT

Acupuncture, an ancient medicine linked to the history of Chinese civilization, long regarded as a science based on cosmology, is in reality a medical practice based on anatomy and physiology.

It is one of the branches of Traditional Chinese Medicine (TCM), rich and diverse; which is based on solid fundamental principles, far from mystical, spiritual or philosophical beliefs.

The origin of acupuncture dates back to the Neolithic period estimated to be around 6000 years old, probably confronted by the discovery of flint cut into the shape punches in the 1963 excavations at Chen-Si. It is a simple practice, linked to puncturing points on the body with fine needles to relieve and heal patients.

The anatomical approach to acupuncture can be found in the biography of Emperor Wang Mang 王莽 in 16 CE, which describes the first dissection of a human cadaver. Performed by the court doctor and a "skilled butcher", the internal viscera are measured and the blood vessels are introduced by bamboo stems in order to delimit their origins and their endings.

Many believe that acupuncture is an esoteric, imaginary, obscure, and sometimes even a hoax, invention, as it has survived thousands of years, crossed its borders and conquered the world. It is taught in several countries and is the subject of regular experimental research. Considering that the human brain accepts only what is rational, the evolution of acupuncture challenges us, and prompts us to ask questions about these scientific foundations.

Based on this observation, we propose, through a well-targeted literature review, an anatomical approach to acupuncture, preceded first by an overview of its ancient history.

Keywords: acupuncture, fundamental bases, anatomy, history.

* Auteur Corredpondant. Tel : 0674292627

Adresse E-mail: yabassia@gmail.com

Date de soumission : 17- 11- 2020

Date de révision : 04- 01-2021

Date d'acceptation : 28-04-2021

DOI : 10.5281/zenodo.4781241

Histoire de l'acupuncture chinoise

L'histoire de la médecine chinoise traditionnelle est très ancienne, et remonte à l'ère néolithique vers 6000 ans avant J.-C. [1-2-3].

Elle semble avoir été pratiquée en Chine depuis la période qui a précédé l'écriture et aurait son origine dans les vallées du moyen Fleuve Jaune, en particulier au Chan-Tong [1].

Nos connaissances à propos de la médecine traditionnelle chinoise en particulier l'acupuncture et la pathologie des méridiens, proviennent en grande partie d'un livre classique, écrit-il y a environ 2000 ans ; le Huangdi Neijing ou *le Nei Jing* ou le « *Classique de l'intérieur de l'Empereur Jaune* » [4].

Ce livre se compose de 18 rouleaux divisés en 2 parties. Les 9 premiers rouleaux constituent le Su Wen ou simple question et les 9 autres rouleaux le Ling Shu ou Pivot spirituel qui s'intéresse à la vertu des aiguilles [5-6].

Dans cette encyclopédie, les chinois ont reconnu que les humains étaient en charge de leur santé et que la maladie provenait de l'extérieur, des influences climatiques, du mode de vie et des émotions [7].

Ils avaient observé que les troubles fonctionnels des organes internes s'accompagnaient toujours d'une sensation douloureuse en certains points du revêtement cutané : points très localisés dont la série est toujours la même pour une affection déterminée. Ils découvrirent

alors que l'excitation de ces quelques points apportait un soulagement à des algies préexistantes [7].

D'autres hypothèses sont également avancées, telle que la pratique du tatouage lors duquel les chinois néolithiques ont constaté qu'en piquant toujours au même endroit, on obtenait des effets constants dans des endroits du corps souvent éloignés du point de piquûre [8].

Certains sujets rapportaient la sensation de « quelque chose qui passe » à ce niveau comme un courant électrique qui avait toujours la même direction vers un autre point [3].

Avec le temps, le nombre de points augmenta. Ils furent reliés par des lignes abstraites et à partir de là, l'hypothèse des méridiens fut posée. Une unité de mesure propre à chaque patient permettant de localiser les points avec précision appelée « tsun » fut créée. Elle est attribuée à Hu o Tuo [1].

Le cun (tsoun) est la distance séparant l'extrémité distale des plis de flexion de la phalange médiane du 3^{ème} doigt en position de demi-flexion.

Sous la dynastie Song (960-1279), une statue de bronze à l'échelle humaine sur laquelle figurent les méridiens principaux et les points d'acupuncture fut coulée. C'est également sous les Song qu'une faculté est ouverte entre 1068 et 1086 pour l'enseignement de l'acupuncture à Kai Fong [1-3-9].

Au début, on utilisa les couteaux de pierre pour soulager certaines souffrances, puis ils furent remplacés par les aiguilles de bambous et d'os.

Avec le développement de la métallurgie sous la dynastie des Yin et Chang (XVI^{ème}-XI^{ème} siècle avant

J.C.), les aiguilles métalliques ont été fabriquées [1]. L'acupuncture a pris un grand essor au cours des siècles suivants. Complétée par les régimes alimentaires, la moxibustion, les massages, elle est devenue une thérapie essentielle en Chine. Cependant, cette médecine a connu un déclin durant la dynastie des Tsing (1644 – 1911). Considérée comme irrationnelle et superstitieuse, elle a été exclue de l'Institut Médical Impérial par décret de l'empereur en 1822, et interdite ainsi que les autres branches de la médecine traditionnelle en 1929 [1]. Fort heureusement, les connaissances et les compétences ont été conservées, ce qui a permis sa renaissance après l'installation du gouvernement communiste en 1949. Le nom de médecine traditionnelle chinoise fut donné à l'ensemble des thérapies chinoises, ainsi que la phytothérapie. Des instituts de recherches et des départements d'acupuncture dispensant le traitement ont été construits dès 1950. En Occident, l'intérêt pour l'acupuncture est apparu au XVI^{ème} siècle grâce aux missions Jésuites qui rapportèrent ses bienfaits. Elle fut largement adoptée par certains cliniciens tel que Berlioz. Quoique largement controversée par la littérature chinoise, il faut reconnaître que l'acupuncture française est très imprégnée par les écrits du diplomate Soulié De Morant dès 1939 [1-7-9].

Bases anatomiques de l'acupuncture

Les dissections cadavériques

A l'instar de toutes les civilisations anciennes, la dissection des cadavres humains étaient interdites en Chine aux premiers temps de la médecine chinoise.

Cependant, la curiosité de connaître le secret du corps a conduit l'empereur *Wang Mang* 王莽 en 16 EC, à ordonner le démembrement médical du corps d'un rebelle nommé *Wang Sun-Ching*. C'est la première référence à la dissection anatomique où les organes internes ont été mesurés, et des tiges de bambous introduites dans des vaisseaux afin de délimiter leurs origines et leurs terminaisons [10].

Dans le Huang-Di Nei-Jing Ling-Shu au chapitre 12, d'autres dissections sont décrites [11-12] :

« Il est au-delà de la capacité humaine de mesurer la hauteur du ciel ou l'extension de la terre. Mais il est facile d'obtenir les mesures de surface d'un être humain mesurant 8 pieds de haut. Après la mort, son corps peut être disséqué pour avoir une idée

générale de l'apparence, de la taille et de la capacité de ses viscères, pour mesurer la longueur de ses vaisseaux sanguins, évaluer la quantité et l'état du sang et du Qi (Xue Qi 血氣) ».

Des vivisections sur l'homme ont été également pratiquées par les Chinois entre 1102 et 1107. L'un d'eux, Qi-Lao, utilisa les corps de certains criminels condamnés à être coupés en morceaux pour étudier le foie. Il piquait les points du méridien du foie, l'observait, prenait des notes et faisait faire des dessins [1].

Ces dissections ont permis aux Chinois de comprendre la circulation sanguine, découverte qui a révolutionné l'histoire de la médecine, et qui fut décrite en premier par Ibn Nafis (1210–1288), et complétée par la suite par William Harvey (1578 – 1657).

Selon certains écrits, à cette époque les Chinois savaient déjà que le cœur était l'organe qui pompait le sang à travers le corps, que certains vaisseaux sanguins venaient du cœur, et que d'autres en portaient [13-14].

Dans ses textes, Huang-Di souligne qu'un médecin qui connaît les vaisseaux sanguins et la circulation sanguine peut expliquer la vie ou la mort d'une personne, diagnostiquer les maladies et, par conséquent, les traiter. Pour cela, le diagnostic par la palpation du pouls chinois a été développé comme étant une mesure de l'intensité du sang qui coule dans les vaisseaux du corps [14].

Dans le Ling-Shu Jing, les onze organes internes : cœur, poumon, foie, rate, rein, péricarde, petit et gros intestin, vésicule biliaire, estomac, vessie, en plus du San Jiao (Tripler Burner) sont mentionnés au chapitre 12 intitulé Jing Shui 經水 (The Vessel Rivers) [11-15].

Les noms des structures anatomiques n'ont pas changé et sont les mêmes utilisés dans la médecine chinoise moderne comme en témoigne la concordance des caractères chinois anciens des onze organes suscités avec ceux utilisés en anatomie et dont voici un exemple [11-15] :

膀胱 *Pang Guang* (vessie), 膽囊 *Dan Nang* (vésicule biliaire), 胃 *Wei* (estomac), 脾 *Pi* (rate), 腎 *Shen* (rein), 肝 *Gan* (foie), 小, 大 腸 *Chang* (petit et gros intestin), 肺 *Fei* (poumon), 心 *Xin* (cœur), 心 包 *Xin Bao* (péricarde).

Dans le chapitre 10 du même ouvrage, l'empereur chinois Huang Di décrit le développement embryonnaire par la rencontre d'un ovule femelle Jing 精 avec un sperme masculin (Jing 精). Il le décrit comme suit :

Quand les deux sont unis, le cerveau Nao 腦 et la moelle épinière Sui 髓 (de l'avis de l'auteur, cela correspond à l'ectoderme des trois feuillets embryonnaires) se déploient. Ensuite, les os Gu 骨 et les vaisseaux sanguins Mai 脈 contenant du sang Xue 血 et Qi 氣 montent. Les vaisseaux transportent des nutriments (Ying 營) ainsi que des agents de défense du système immunitaire (Wei 衛). Le sang et le Qi (Xue-Qi 血氣) circulent en continu dans les vaisseaux embryonnaires sans début ni fin. Par la suite, les tendons Jin 筋 et les muscles Rou 肉 apparaissent. Enfin, la peau Pi 皮 et les cheveux Mao 毛 se forment, et puis le nouvel être humain prend aspect [15].

Ces données remontent à des milliers d'années, qu'en est-il des recherches récentes ?

Des professionnels de la médecine chinoise tels que Paul Unschuld, Robert Doane, Schnorrenberger, ont parlé de l'acupuncture comme étant une médecine basée sur un concept scientifique avec des principes anatomo-physiologiques impliquant des structures nerveuses (neurones), vasculaires et endocriniennes [4-7-16].

De plus, la médecine chinoise et l'acupuncture se basent sur les systèmes somatiques, soutenus par la circulation des éléments nutritifs, des substances vitales, et l'oxygène.

D'après eux les traductions erronées des termes chinois par les occidentaux ont donné une autre interprétation de la médecine traditionnelle chinoise, fondée uniquement sur la circulation de l'énergie dans des canaux imaginaires.

La première erreur, serait la traduction du terme QI en énergie et le terme « jing » en « méridien » par Soulié de Morant qui était en fait, un employé de banque, et non un médecin "faute d'un meilleur mot" [7-17].

Le fondement se trouverait dans le Huangdi Neijing (le HDNJ), qui décrit la respiration des poumons dans ce qu'ils appellent le « DA QI ». Les Chinois ont expliqué que les poumons respiraient de l'air en extrayant du QI. Et le QI dans le dictionnaire chinois est synonyme de « grand air » « souffle » ou « vapeur » [16].

D'autre part, le mot « mai », dans le HDNJ signifie vaisseau, et « Xue mai » vaisseau sanguin, alors que De Morant l'avait traduit en méridien, et l'a assimilé à un système circulatoire supplémentaire sans relation avec les systèmes nerveux, circulatoire ou lymphatique [7-18].

La traduction du mot point par De Morant est « jie ». Pourtant, la bonne traduction est nœud, un nœud neuro-vasculaire [4-16].

La recherche moderne a démontré que les nœuds neuro-vasculaires (points d'acupuncture) existaient anatomiquement. Ils contiennent une concentration élevée de fibres sensorielles, de fins vaisseaux sanguins et de vaisseaux lymphatiques [19]. Ils sont caractérisés par une faible résistance au niveau d'un disque dermo-épidermique, et sont riches en terminaisons nerveuses et en fibres sensorielles. Au centre de ce disque, on note une zone centrale d'environ 1 mm² où la résistance est minimale. Le complexe neuro-vasculaire est en forme de cheminée, comportant artériole, filets nerveux, veinule et fente lymphatique [20].

Les données neuro-anatomiques et physiologiques

Différents pays (Etats-Unis, Canada, Japon, Europe) ont réalisé des recherches avec des publications sur l'acupuncture et ses effets. Ce sont des études expérimentales, le plus souvent réalisées chez l'animal. Il en ressort qu'il existe certaines bases neurophysiologiques pour expliquer l'effet antalgique de l'acupuncture dans des situations expérimentales [21].

D'autres recherches scientifiques modernes ont montré que l'acupuncture a un certain effet sur le système de régulation inhérent au corps qui est un réseau neuroendocrinien et immunitaire (NEI), comprenant le système nerveux, le système endocrinien et le système immunitaire, et qui est la base biologique pour maintenir l'homéostasie du corps [22].

Ces systèmes partagent des molécules de signalisation communes comme certains neuropeptides, neurotransmetteurs, cytokines, hormones et etc... [23].

Les études électro-neurophysiologiques montrent que la stimulation par l'acupuncture peut provoquer une excitation des fibres nerveuses afférentes périphériques [24].

D'une part, l'excitation pourrait être transmise via la moelle épinière, au cerveau, et, après intégration centrale, les nerfs efférents transfèrent des informations aux organes cibles. D'autre part, elle pourrait être transmise par réflexe axonal aux organes cibles [25-26-27].

Ainsi, la stimulation par l'acupuncture peut provoquer des changements d'activité dans différentes parties du système nerveux. Ceci est démontré par des technologies avancées de neuro-imagerie non invasive, y compris la tomographie par émission de positons, la tomographie informatisée par émission de protons

uniques et l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle [28-29].

Les repères anatomiques

Si le concept anatomique et physiologique est de plus en plus reconnu par la médecine moderne, il s'avère que la connaissance de l'anatomie de surface est fondamentale dans la pratique courante de l'acupuncture.

Les points de poncture sont superficiels, situés le long des « méridiens » qui traversent le corps de l'extrémité crâniale à l'extrémité caudale. Leurs repères sont des fois des os, des tendons musculaires, des articulations ou des régions [30-31].

Quelques exemples

- Le point Lieque (P7) est situé au-dessus de l'apophyse styloïde radiale à 1.5 cun au-dessus du pli de flexion du poignet.
- Le point Zhouliao (GI.12) est situé au-dessus de l'épicondyle latéral et au bord externe du triceps.
- Le point Weiyang (V.39) est situé du côté externe du creux poplité et au bord interne du tendon du biceps crural.
- Le point Huantiao (V.B.30) est situé au tiers externe de la ligne unissant le sommet du grand trochanter du fémur au hiatus du canal sacré.

Conclusion

L'acupuncture, pratique médicale rejetée par certains, décriée par d'autres et encensée par ses adeptes, est en réalité une médecine réelle basée sur des fondements scientifiques, comme en témoignent les nombreuses publications émanant de professionnels de la médecine chinoise.

A travers cette revue de la littérature, qui se voulait une approche anatomique de l'acupuncture, nous nous sommes intéressés aux écrits basés sur le livre Huang Di Nei Jing, un classique écrit il y a 2000 ans et considéré par certains comme la bible de la médecine chinoise, et sur les publications récentes.

Au terme de ce que nous avons présenté, il apparaît que la traduction exacte des termes chinois revêt complètement la conception de cette médecine qui a survécu à des milliers d'années.

En effet, quand on traduit : QI (air), Xue mai (vaisseau sanguin), Jie (nœud neuro-vasculaire), nous pourrions dire que la médecine chinoise, notamment

l'acupuncture est basée réellement sur la circulation de l'oxygène et du sang dans des vaisseaux, ce qui concorde parfaitement avec les principes des sciences fondamentales de la médecine.

Conflit d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts.

Références

1. Jacquemin, J. (1985). Histoire de l'acupuncture en Chine (Hist Sci Med), 19 (2):113-21. PMID: 11637199.
2. Lecomte, J. (1981). L'acupuncture: approche historique et applications. Cah Clio. 67:17-21. PMID: 11631758.
3. White, A., Ernst, E. (2004). A brief history of acupuncture. Rheumatology (Oxford), 43 (5):662-3. Doi: 10.1093/ rheumatology/keg005.PMID: 15103027.
4. Liao, S., J. (1992) Acupuncture for low back pain in Huang di nei jing su wen. (Yellow Emperor's Classic of Internal Medicine Book of Common Questions). (Acupunct Electrother Res.), 17(4):249-58. doi 10.3727/ 036012992816357666. PMID: 1362035.
5. Zhang, W., B., Gao, Y., T., Li, H., Y. (2017). Analysis of compiling date of *Huang di nei jing* (*Huangdi's Internal Classic*). (Zhonghua Yi Shi Za Zhi), 47(3):173-177. doi: 10.3760/ cma.j.issn.02557053.2017.03.009. PMID: 28810350.
6. Hoizey, D. (1988). *Histoire de la médecine chinoise « Médecine et société »*. In Payot (Eds.). ISBN 2-228-88090-6).
7. Doane, R., K., Fricker, X., Gadau, M. A. (2017). Review of the Ancient Concepts of Chinese Medicine. (Journal of Chinese Medicine) 113:17-20.
8. Zuskin, E., Lipozencić, J., Pucarin-Cvetković, J., Mustajbegović, J., Schachter, N., Mucić-Pucić, B., Neralić-Meniga, I. (2008) Ancient medicine--a review. (Acta Dermatovenerol Croat.),16(3):149-57. PMID: 18812066.
9. Huard, P., Wong, M. (1960). La médecine chinoise au cours des siècles. (Revue d'histoires des sciences),13(2) :167-169.
10. Han Annals Han Shu 漢書. (1936) Biography of Wang Mang; quoted after Chimin Wong K, Lien-Teh W: *History of Chinese Medicine, Being a Chronicle of Medical Happenings in China from Ancient Times to*

- the Present Period*, (2nd Ed). Shanghai, National Quarantine Service: 196–197.
11. Huang-Di Nei-Jing Ling-Shu, 黃帝內經靈樞, (1852) Original edition, Wuhan/China, 1852 (and modern editions).
 12. Huang-Di Nei-Jing Su-Wen, 黃帝內經素問 (1892) Original edition, Soochow/China, 1892 (and modern editions).
 13. Schnorrenberger, C., C. (2013) Anatomical Roots of Acupuncture and Chinese Medicine. (Schweiz Z Ganzheitsmed), 25: 110–118. DOI: 10.1159/000349905.
 14. Shaw, V., McLennan, A., K. (2016) Was acupuncture developed by Han Dynasty Chinese anatomists? (Anat Rec (Hoboken)), 299(5):643–59. doi: 10.1002/ar.23325. PMID: 26861920.
 15. Han Annals Han Shu 漢書 (1936) Biography of Wang Mang; quoted after Chimin Wong K, Lien-Teh W: *History of Chinese Medicine, Being a Chronicle of Medical Happenings in China from Ancient Times to the Present Period* (2nd Ed). Shanghai, National Quarantine Service: 194–196.
 16. Schnorrenberger, C., C. (1996) Morphological foundations of acupuncture: an anatomical nomenclature of acupuncture structures. (BMAS Acupuncture in Medicine), 14 (3): 89–103.
 17. Nguyen, J. (2012) La réception de l'acupuncture en France. *Le Harmattan*, Paris.
 18. Xiu, R., J. (1988). Microcirculation and traditional Chinese medicine. (JAMA), 23-30;260(12):1755–7. doi: 10.1001/jama. 260.12.1755. PMID: 3045357.
 19. Kendall, D. (2002). The Dao of Chinese Medicine; *Oxford University Press*.
 20. Zhou, W., Benharash, P. (2014) Effects and mechanisms of acupuncture based on the principle of meridians. (J Acupunct Meridian Stud.), 7(4):190-3. doi: 10.1016/j.jams.2014.02.007.
 21. Chen, T., Zhang, W., W., Chu, Y., X., Wang, Y., Q. (2020) Acupuncture for Pain Management: Molecular Mechanisms of Action. *Am J Chin Med.* 48(4):793–811. doi: 10.1142/S0192415X20500408.
 22. Besedovsky, H., Sorkin, E. (1977) Network of immune-neuroendocrine interactions. (Clin Exp Immunol.), 27(1):1–12. PMID: 849642.
 23. Blalock, J., E. (1994) Shared ligands and receptors as a molecular mechanism for communication between the immune and neuroendocrine systems. (Ann N Y Acad Sci.), 25;741:292–8. doi: 10.1111/j.1749-6632.1994.tb23112.x.
 24. Liu, Y. Y., Guo, Y., Guo, Y., M., Chen, L., Wang, C. (2011) Characteristics extraction and analysis on the electrical signals of spinal dorsal root nerve evoked by acupuncture manipulations. *4th International Conference on Biomedical Engineering and Informatics, Shanghai, China*.
 25. Kim, J., H., Kim, H., Y., Chung, K., Chung, J., M. (2011) Electroacupuncture reduces the evoked responses of the spinal dorsal horn neurons in ankle-sprained rats. (J Neurophysiol.), 105(5):2050–7. doi: 10.1152/jn.00853.2010.
 26. He, J., F., Yan, J., Li, J., S., Liu, J., H., Wang, C., Chang, X., R., Qu, Y., T. (2013) Neuron discharge and c-Fos expression in the nucleus of the solitary tract following electroacupuncture at acupoints of the Yangming Stomach Meridian of Foot. (J Acupunct Meridian Stud.), 6 (2):82–8. doi: 10.1016/j.jams.2012.12.002.
 27. Wan, D., M., Zhang, H., Zhang, Z., X. (1989). Influence of acupuncture on discharge of gastric signal vagal efferent fiber. (Zhen Ci Yan Jiu), 14(3):361–4. Chinese. PMID: 2512027.
 28. Bai, L., Lao, L. (2013) Neurobiological foundations of acupuncture: the relevance and future prospect based on neuroimaging evidence. (Evid Based Complement Alternat Med.), 2013: 812568. doi: 10.1155/2013/812568.
 29. Lai, X., Zhang, G., Huang, Y., Tang, C., Yang, J., Wang, S., Zhou, S., F. (2009) A cerebral functional imaging study by positron emission tomography in healthy volunteers receiving true or sham acupuncture needling. (Neurosci Lett.), 452(2):194–9. doi: 10.1016/j.neulet.2009.01.052.
 30. Académie de médecine traditionnelle chinoise (1977) *Précis d'acupuncture chinoise. Académie de médecine traditionnelle chinoise*. Editions en langues étrangères.
Claudia Focks. (2008) Atlas of Acupuncture. *Churchil Livingstone*. Elsevier



En ligne

<https://ajhs.atrss.dz>

Mise au point

La phytothérapie et les produits naturels au secours de la médecine conventionnelle dans le traitement et la prévention de la COVID-19

Herbal medicine and natural products to help conventional medicine in the treatment and prevention of COVID-19

Haoud Khadidja¹, Mellali Sarah²

¹Département de Biologie, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université Djillai LLABES Sidi Bel Abbès

²Département de Biologie, Institut des Sciences exactes et Sciences de la Nature et de la Vie, Centre universitaire Ahmad ZABANA, Relizane

Résumé

Le monde vit actuellement une pandémie sans précédent liée à la maladie du coronavirus (COVID-19). Apparue d'abord dans le canton de Wuhan en Chine fin 2019, pratiquement plus aucun pays n'est épargné à ce jour. Cette maladie, d'origine zoonotique, est causée par le Coronavirus 2 responsable d'un syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV2). Elle peut entraîner dans certains cas de graves complications rénales, neurologiques et cardiaques et est responsable d'une mortalité considérable de par le monde au quotidien.

Notre objectif à travers cette revue est de promouvoir l'effet des thérapies préventives et curatives, et de mettre en lumière les effets prophylactiques de certains produits naturels, accessibles à tous et peu coûteux, en attendant la généralisation de la vaccination, pour endiguer cette pandémie.

Pour cela, nous avons compilé les résultats d'études antérieures sur les effets antiviraux et anti-inflammatoires de certaines plantes et produits naturels sur les Coronavirus précédents et sur le virus de la grippe saisonnière. En effet, de nombreuses recherches ont prouvé l'efficacité de certains phytochimiques contre le SARS-CoV et peuvent potentiellement contribuer à protéger contre la COVID-19.

En plus de leur efficacité prouvée, les produits naturels présentent l'avantage d'être sûrs et fiables et pourraient contribuer grandement au contrôle de la pandémie.

MOTS CLES : SARS-CoV2, Phytothérapie, Produits naturels.

ABSTRACT

The world is currently experiencing an unprecedented pandemic linked to the coronavirus disease (COVID-19). First appearing in Wuhan Township in China at the end of 2019, hardly any country has been spared to this day. This disease, of zoonotic origin, is caused by the coronavirus 2 responsible for a severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV2). It can lead in some cases to serious renal, neurological and cardiac complications and is responsible for considerable mortality around the world on a daily basis. Our objective through this review is to promote the effect of preventive and curative therapies, and to highlight the prophylactic effects of certain natural products, accessible to all and inexpensive pending the generalization of vaccination, to stem this pandemic. To do this, we have compiled the results of previous studies on the antiviral and anti-inflammatory effects of certain plants and natural products on previous coronaviruses

and on the seasonal influenza virus. Indeed, a lot of research has proven the effectiveness of certain phytochemicals against SARS-CoV and can potentially help protect against COVID-19. In addition to their proven effectiveness, natural products have the advantage of being safe and reliable and could greatly contribute to the control of the pandemy.

KEYWORDS : SARS-CoV2, Phytotherapy, Natural products.

* Auteur Correspondant: HAOUD Khadidja, Tel.: +213(0)541789758.
Adresse E-mail : haoud_khadidja82@yahoo.fr

Date de soumission : 28-02-2021

Date de révision : 04-03-2021

Date d'acceptation : 25-03-2021

DOI : 10.5281/zenodo.4781245

Introduction

En décembre 2019, le monde a vu émerger une nouvelle maladie causée par un agent viral : le Coronavirus. Ce virus appartient à la famille des Coronaviridae, ce sont des virus responsables d'infections respiratoires, cardiaques, rénales, hépatiques et neurologiques et infectent indifféremment animaux et humains [1].

Le premier cas a été rapporté à Wuhan en Chine, mais le virus s'est propagé très rapidement au reste du monde à cause de son caractère très contagieux, et une pandémie mondiale a été déclarée par l'OMS le 11 Mars 2020 [2]. A ce jour, 117 494 091 personnes ont été infectées à travers le monde et 2 606 572 personnes en sont décédées [3].

Cette maladie a d'abord été décrite comme une pneumonie grave entraînée par une infection des voies respiratoires et ressemblant fortement au syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV) et au syndrome respiratoire du Moyen Orient (MERS-CoV) [4]. En plus de l'atteindre pulmonaire, la COVID-19 touche les reins, le foie, les systèmes cardiovasculaire et neurologique, et est responsable d'une grande mortalité, surtout chez les personnes âgées, les personnes immunodéprimées ou ayant d'autres maladies. A l'opposé, les jeunes souffrent de formes moins graves [5]. La maladie se transmet par gouttelettes et les personnes infectées gardent des séquelles sur les poumons, le foie et même le système nerveux, ainsi que de nombreux autres effets décrits au fil des études. Les manifestations pathologiques de la maladie continuent d'affecter la physiologie des organes internes longtemps après l'infection [6].

Depuis l'émergence de cette maladie, des efforts considérables ont été déployés pour tenter de limiter sa propagation, plusieurs laboratoires sont entrés en course dès le mois de Janvier 2020 pour découvrir un vaccin efficace [7], et plusieurs d'entre eux ont réussi à mettre sur le marché les premiers vaccins anti-COVID

en décembre 2020. Des traitements comprenant des produits naturels prophylactiques sont néanmoins explorés en tant que traitements alternatifs contre la propagation du virus. Ainsi, de nombreuses molécules phytochimiques ont été testées *in silico* par des techniques de développement computationnel et ont montré leur efficacité contre le SARS-CoV2 [8-11], ce qui pourrait constituer un traitement préventif et de soutien pour contrôler et atténuer les dommages causés aux organes par la COVID-19 [12].

En effet, les recherches ciblent l'ARN polymérase dépendante (RdRP), les récepteurs membranaires du SARS-CoV2 (l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 [ACE2]) ainsi que la protéine S (protéine de pointe). Certaines plantes ont en outre la capacité d'accroître l'immunité inhérente du métabolisme face au virus en stimulant le système immunitaire [13]. L'utilisation des plantes et des produits naturels représente donc un intérêt particulier en raison de leur grand potentiel dans la recherche d'un médicament antiviral puissant contre la COVID-19.

Cette recherche passe en revue un nombre de produits naturels ayant fait leurs preuves et constituant des candidats très prometteurs dans les programmes de recherche de traitements efficaces pour endiguer la pandémie.

Le miel

Le miel est un produit naturel complexe. Il est en effet composé de divers produits bioactifs qui varient en fonction du type d'abeille et de son environnement [14]. Son utilisation en tant qu'antimicrobien par les civilisations anciennes remonte à plus de 5500 ans [14]. Il était notamment utilisé par les Grecs, les Romains, les Egyptiens, et les Chinois dans la médecine traditionnelle pour soigner les infections respiratoires telles que la bronchite, la grippe, les maux de gorge et les pneumonies [15]. Des chercheurs ont démontré que le miel de Manuka récolté en Australie et en Nouvelle-Zélande avait la capacité d'inhiber *in vitro* la réplication du virus de la grippe à raison d'une

concentration inhibitrice médiane (CI₅₀) de 3.6 ± 1.2 mg/mL, en interagissant avec les antiviraux zanamivir ou oseltamivir. Cette étude a contribué à une meilleure compréhension de l'effet antiviral du miel, plus particulièrement sur les virus respiratoires [16].

L'effet antiviral de certaines variétés de miel est dû entre autres à son effet osmotique, son faible pH et sa composition naturelle en certains éléments (peroxyde d'hydrogène, acides phénoliques, flavonoïdes et lysozyme) [14]. L'activité antivirale de la quercétrine et ses dérivés, souvent retrouvés dans la propolis et le miel, a notamment été démontrée sur le virus grippal [17,18], le rhinovirus humain [19,20], le métapneumovirus humain [21], le parainfluenza [22] et le betacoronavirus (SARS-CoV) [23]. Les composés de la quercétine inhibent la cystéine protéase de type 3 chymotrypsine (3C-likepro) du Coronavirus humain (hCoV). C'est l'une des pistes les plus prometteuses dans la destruction du cycle de vie du virus [24].

Toutefois, bien qu'aucune étude n'ait pu démontrer jusqu'à présent l'effet antiviral du miel sur la COVID-19 *in vivo*, une recherche réalisée *in silico* a suggéré l'effet potentiel des composés du miel contre le SARS CoV 2 [25]. En effet, il a été démontré que certains composés de miel d'abeille domestique ainsi que la propolis (acide 3-phényllactique, ester phénéthylique d'acide caféique [CAPE], lumichrome, galangine, chrysin et acide caféique) pouvaient potentiellement inhiber la réplication du SARS-CoV2 [25].

En plus de son activité antibactérienne et potentiellement antivirale, le miel active le système immunitaire en améliorant son immunocompétence, ce qui pourrait contribuer à diminuer l'infection pulmonaire induite par le nouveau coronavirus. L'ajout de miel à de l'eau potable (22 g/L *ad libitum*) a activé la production d'anticorps contre le H9N2 (virus de la grippe aviaire) confirmant ainsi le rôle du miel dans la stimulation du système immunitaire [26].

Toutefois, ces études restent limitées du fait que l'origine du miel (unifloral, multifloral, mélasse) n'est pas toujours indiquée. En effet, l'activité antibactérienne du miel dépend en grande partie de sa composition, celle-ci varie selon les sources botaniques, l'espèce d'abeille et son environnement. A titre d'exemple, les composés phénoliques, principaux constituants du miel, sont associés à son activité antivirale. Or, la nature de ces derniers varie considérablement selon l'origine botanique du miel. Ces variations impactent grandement les propriétés thérapeutiques du miel. Par

conséquent, la détermination de l'origine botanique et géographique du miel est essentielle pour que la comparabilité entre les différentes études soit fiable et garantie. Il est cependant possible de recourir à la présence de phytochimiques phénoliques pour classer et authentifier les miels, surtout lorsqu'il s'agit de variétés uniflorales [27].

La nigelle (*nigella sativa*)

De nombreuses études ont été réalisées sur les effets thérapeutiques de *Nigella sativa* (*N. sativa*), et notamment sur son composé actif : le thymoquinone, sur différents systèmes physiologiques, et sur le système immunitaire en particulier. Le grain de *N. sativa* contient de nombreux composés bioactifs outre la thymoquinone, (27,8 %-57,0 %), le ρ -siméon (7,1 %-15,5 %), le karvakrol (5,8 %-11,6 %), le t-anetol (0,25 %-2,3 %), le 4-terpinéol (2,0 %-6,6 %) et le longifoline (1,0 %-8,0 %) qui pourraient avoir potentiellement des effets antiviraux, antitumoraux et antimicrobiens [28].

Une étude récente confirme les effets de *N. sativa* sur la diminution de la charge virale du SARS-CoV2 par l'augmentation de l'induction de l'interleukine 8 (IL-8) [29]. En effet, l'huile de *N. sativa* aurait la capacité d'augmenter le nombre de cellules lymphocytes T auxiliaires (TCD4+) et de stimuler leur action. Elle augmenterait également les niveaux des interférons gamma (IFN- γ), ce qui a pour conséquence de réduire considérablement la charge virale de souris infectées par le cytomégalovirus [30].

L'administration de l'huile de *N. sativa* à des patients infectés par le virus de l'hépatite C (CVHC) a amélioré leur état de santé et a permis de réguler leurs protéines totales, leurs globules rouges, leurs plaquettes ainsi que la diminution de leurs glycémies à jeun et en postprandial [31].

Un mélange de *N. sativa* et de miel administré à une femme séropositive a induit la séroconversion de l'infection à VIH (virus d'immunodéficience humaine) en raison de la réduction significative de la charge virale (≤ 1000 copies / ml) [32].

L'effet antiviral des graines noires a été démontré également sur le MCMV (cytomégalovirus murin) dans une étude où ce dernier a été utilisé comme modèle. Les résultats ont conclu que l'huile de *N. sativa* produisait un effet antiviral contre ce virus par

l'augmentation du niveau de sérum d'IFN- γ et de la quantité de TCD4+, et en réduisant le nombre de macrophages [28].

Il est établi que le système immunitaire, y compris les cellules tueuses (NK) et les cellules spécifiques TCD4+ et TCD8, contrôle l'infection virale [33]. Or, des études ont prouvé que l'huile de *N. sativa* pouvait induire une réponse immunitaire antivirale par augmentation des cellules CD4+ [28]. L'huile de *N. sativa* a stimulé les TCD4+ dans un modèle de cytomégalovirus Balb/C murin [28,34].

Ces résultats sont prometteurs et les potentiels effets préventifs de l'huile de *N. sativa* contre le virus de la COVID-19 restent un terrain à exploiter. En effet, le système d'amarrage moléculaire a pu démontrer que *N. sativa* pouvait inhiber le SARS-CoV 2 par ses composants la nigelline et l' α -hédérine. Cette dernière offre un meilleur score énergétique comparé à la chloroquine, l'hydroxychloroquine et le flavipirine [35]. Il convient donc d'approfondir nos connaissances sur l'utilisation des composés actifs de *N. sativa* par des essais cliniques *in vitro* et *in vivo*.

L'artémisia annua (L'armoise)

L'apparition de l'épidémie de SARS-CoV en Chine en 2002 a permis de tirer des renseignements pertinents sur certaines thérapies, dont le potentiel effet antiviral de l'*Artemisia annua* (*A. annua*). En effet, des études ont démontré l'efficacité de l'utilisation de la plante entière d'*A. annua* avec une concentration efficace médiane (CE50) de $34,5 \pm 2,6$ $\mu\text{g/mL}$ sur le SARS-CoV [36].

En Chine, de nombreux produits naturels ont été combinés aux traitements conventionnels pour traiter cette infection, et de nombreuses données ont prouvé l'efficacité de la phytothérapie dans le traitement et la prévention des infections causées par le SARS-CoV [37].

Le composé actif de l'*A. annua*, l'artémisinine, est commercialisé depuis de nombreuses années en tant que traitement antipaludéen [38]. Ce produit est l'un des candidats les plus prometteurs à effet antiviral [39]. L'*A. annua* contient en plus des stérols qui peuvent potentiellement inhiber les virus [40]. *In vitro*, il a été démontré que les extraits méthanoliques obtenus sur les parties aériennes de l'*A. annua* étaient plus efficaces contre l'Herpès simplex de type 1 que l'aciclovir. Ils contiennent en effet un composé bioactif qui pourrait être potentiellement utilisé dans les thérapies virales

[39]. L'*A. annua* présente en plus l'avantage d'être sûre et facilement disponible.

Certains patients infectés par la COVID-19 présentent une fibrose pulmonaire médiée par l'Interleukine 1 qui accroît sa gravité [41]. De nombreuses études suggèrent l'efficacité de la consommation d'antioxydants naturels pour remédier au stress oxydatif associé aux infections pulmonaires et traiter la fibrose pulmonaire [42] ; la forte teneur en phénols de l'extrait d'*Artemisia annua* lui procure par conséquent une importante activité antioxydante [43].

Le dérivé d'*A. annua*, l'artésunate, est aussi utilisé comme un traitement très prometteur de la fibrose pulmonaire grâce à son action inhibitrice sur les molécules pro-fibrotiques [44]. Il convient donc de mettre l'accent sur l'innocuité de l'*A. annua* dans le traitement de la COVID-19 notamment en raison des produits naturels présents dans cette plante et déjà utilisés dans le traitement de nombreux virus notamment celui de l'Herpès simplex de type 1, les virus de l'hépatite B et C, le virus d'Epstein Barr et le virus de la diarrhée bovine [38].

Un autre argument en faveur de l'exploitation du potentiel antiviral de l'*A. annua* est son coût relativement bas. Il s'avère donc utile de tester l'efficacité de ses composés sur le SARS-CoV2, ce qui permettra en outre de réduire le coût relatif à l'utilisation d'autres agents.

L'ammi visnaga (le khella ou Noukha)

L'*Ammi visnaga*, également connue sous le nom de khella Baldi ou Noukha dans les pays du Maghreb est une plante biannuelle ou annuelle indigène récoltée en région Méditerranéenne, le nord de l'Afrique, en Asie et en Europe. Cette plante est connue depuis longtemps pour son utilisation en médecine traditionnelle.

Dans le cadre de la lutte contre la COVID-19, cette plante a attiré l'attention de certains chercheurs car ses propriétés anti-inflammatoires, anti-oxydantes et antibactériennes sont établies. En effet, il a bien été démontré que *A. visnaga* diminuait l'expression de l'ARNm et la libération de facteurs de nécrose tumorale (TNF- α), l'interleukine 1 bêta (IL-1 β) et l'interféron gamma (IFN γ). Elle a le potentiel également de réduire les niveaux de l'interleukine 6 (IL-6) et de MCP-1

(monocyte chemoattractant protein 1) induits par l'inhibition des facteurs de transposition tels que la protéine activatrice 1 (AP-1) et le facteur de transcription pro-inflammatoire (NF- κ B) [45].

D'autre part, Kwon et *al.* ont démontré l'effet neuroprotecteur de la visnagine en supprimant la pathogénèse causée par l'acide kainique. Ces effets neuroprotecteurs sont liés entre autres à son potentiel anti-inflammatoire [46].

L'*A. visnaga* possède aussi des propriétés antimicrobiennes prouvées par un nombre d'études. Les fractions de lactone alcaloïdale qu'elle renferme possèdent une activité antibactérienne [47]. Les extraits éthanoliques de la plante ont quant à eux pu inhiber de manière significative la croissance de *Mycobacterium tuberculosis* [48]. L'extrait aqueux de la plante inhibe également la production d'aflatoxines de *Aspergillus flavus* proportionnellement à la dose administrée [49].

Le potentiel effet antioxydant des extraits de butanol des parties aériennes d'*A. visnaga* a également été établi, il est équivalent aux effets antioxydants de la rustine à une dose standard antioxydante (CI 50 = 3,01 \pm 0,2 μ g/mL) [50].

Toutes ces données sont en faveur de l'exploitation des propriétés anti-inflammatoires, antimicrobiennes et antioxydantes dans la prophylaxie et la diminution des symptômes induits par la COVID-19.

Le curcuma

Les effets inhibiteurs de la curcumine ont été suggérés par de nombreuses recherches. Ces effets ont été observés sur le virus de la stomatite vésiculeuse, le parainfluenzae de type 3, le virus de l'Herpès simplex de type 3 ainsi que le virus respiratoire syncytial [51].

La capacité de la curcumine à interagir avec différentes cibles moléculaires expliquerait ses effets pléiotropiques contre les virus. Ces derniers déclenchent certaines voies de signalisation cellulaire comme celles induisant l'apoptose et l'inflammation. Il a été démontré que la curcumine avait la capacité d'interagir avec plus d'une trentaine de protéines y compris l'ADN polymérase, la thiorédoxine réductase, les protéines kinases (PK), la lipoxygénase (LOX), la tubuline ou encore la kinase d'adhérence focale (FAK).

D'un autre côté, la curcumine a démontré sa capacité à moduler les cascades intracellulaires de signalisation, indispensables dans la réplication des virus, et ce, en atténuant la signalisation NF- κ B et la phosphoinositide 3-kinase/protéine kinase B (PI3K/Akt). Cette molécule peut également avoir un effet sur les modifications post-transcriptionnelles et post-traductionnelles des cellules et limiter par conséquent la multiplication des virus en interférant dans la réplication de leurs génomes [52-54]. La curcumine bloque également l'entrée des virus dans la cellule en modifiant la structure de leurs protéines S de surface et son bourgeonnement, en plus d'avoir des effets sur les protéines membranaires [55].

Utomo et *al.* ont réalisé une étude *in silico* sur l'amarrage moléculaire des récepteurs cibles incluant la protéase du SARS-CoV2 ainsi que les glycoprotéines de domaine Récepteur-Grippant (RBD) et l'ACE2 qui participent à l'infection virale en tant que ligand. Ils ont démontré que la curcumine pouvait se fixer aux récepteurs cibles [56].

Il en ressort donc que les effets bénéfiques que peuvent avoir la curcumine sur le virus du SARS-CoV2 doivent être étudiés plus profondément. Cette dernière pourrait potentiellement moduler les cibles moléculaires qui permettent l'accès de la COVID-19 à de nombreux organes, notamment les reins, le foie, et le système cardiovasculaire. La régulation des voies de signalisation induisant le processus inflammatoire, la mort cellulaire et la réplication de l'ARN par la curcumine pourrait contribuer très probablement à éviter l'œdème pulmonaire et la fibrose liés à l'infection par la COVID-19.

Cependant, le recours à cette molécule pour ses effets éventuellement bénéfiques et son innocuité est limité par la biodisponibilité de ce produit, plus particulièrement pour une administration orale [57]. Il est toutefois possible d'administrer des concentrations plus élevées mais non toxiques [58].

Globalement, les effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs établis de la curcumine en font un candidat très prometteur dans le traitement et la prévention de la COVID-19. Elle peut être très utile notamment en tant qu'adjuvant contre la tempête mortelle de cytokines observée dans les cas graves de COVID-19 grâce à ses effets inhibiteurs sur le NF- κ B ainsi que d'autres cytokines pro-inflammatoires.

Conclusion

La phytothérapie et l'utilisation des produits naturels pourraient être d'un grand secours et contribuer efficacement à la lutte contre la COVID-19. De nombreuses molécules aux propriétés antivirales ont été isolées, et de nombreuses études sont menées à travers le monde pour mettre au point une thérapie efficace contre la COVID-19.

Les molécules les plus prometteuses sont celles qui ont la capacité de stopper le cycle de vie du virus en impactant directement sa réplication et sa multiplication. Les produits naturels sont sûrs et fiables et pourraient contribuer grandement au contrôle de la pandémie liée au SARS-CoV2. Des études plus approfondies sont recommandées afin d'identifier de potentielles cibles vu les très nombreuses preuves rapportées sur le potentiel antiviral et les propriétés stimulantes du système immunitaire de très nombreuses plantes, ce qui en fait des candidats de choix justifiant des études complémentaires sur le sujet.

Dans l'attente de la généralisation des nombreux vaccins contre la COVID-19 mis sur le marché, il convient de proposer aux patients une thérapie symptomatique et de soutien que la phytothérapie pourrait apporter.

Conflits d'intérêt

"Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt".

Références

1. Malik, Y., S., Sircar, S., Bhat, S., Sharun, K., Dhama, K., Dadar, M., Chaicumpa, W. (2020). Emerging novel coronavirus (2019-nCoV) - Current scenario, evolutionary perspective based on genome analysis and recent developments. *Veterinary Quarterly*, 40(1), 68–76.
2. OMS. (2020). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19, March 11, 2020.
3. OMS (2021). WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard 08/03/2021
4. Ralph, R., Lew, J., Zeng, T., Francis, M., Xue, B., Roux, M., Kelvin, A., A. (2020). 2019-nCoV (Wuhan virus), a novel coronavirus: Human-to-human transmission, travel-related cases, and vaccine readiness. *Journal of Infection in Developing Countries*, 14(1), 3–17.
5. Liu, K., Chen, Y., Lin, R., & Han, K. (2020). Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *The Journal of Infection*, 80, e14–e18.
6. Xu, L., Liu, J., Lu, M., Yang, D., & Zheng, X. (2020). Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver International*, 40, 998–1004.
7. Sohag, A., A., M., Hannan, M. A., Rahman, S., Hossain, M., Hasan, M., Khan, M., K., Uddin, M., J. (2020). Revisiting potential druggable targets against SARS-CoV-2 and repurposing therapeutics under preclinical study and clinical trials: A comprehensive review. *Drug Development Research*, 1–23.
8. Adem, S., Eyupoglu, V., Sarfraz, I., Rasul, A., & Ali, M. (2020). Identification of potent COVID-19 main protease (Mpro) inhibitors from natural polyphenols: An *in silico* strategy unveils a hope against CORONA. Preprints.
9. Chandel, V., Raj, S., Rathi, B., & Kumar, D. (2020). In silico identification of potent COVID-19 main protease inhibitors from FDA approved antiviral compounds and active phytochemicals through molecular.
10. Gentile, D., Patamia, V., Scala, A., Sciortino, M. T., Piperno, A., & Rescifina, A. (2020). Putative inhibitors of SARS-CoV-2 main protease from a library of marine natural products: A virtual screening and molecular modeling study. *Marine Drugs*, 18(4), 225.
11. McKee, D., L., Sternberg, A., Stange, U., Laufer, S., Naujokat, C. (2020). Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19. *Pharmacological Research*, 157, 104859.
12. Rodríguez-Morales, A., J., MacGregor, K., Kanagarajah, S., Patel, D., & Schlagenhauf, P. (2020). Going global – Travel and the 2019 novel coronavirus. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 33, 101578.
13. Webster, D., Taschereau, P., Lee, T., & Jurgens, T. (2006). Immunostimulant properties of *Heracleum maximum* Bartr. *Journal of Ethnopharmacology*, 106(3), 360–363.
14. Meo, S., A., Al-Asiri, S., A., Mahesar, A., L., & Ansari, M. J. (2017). Role of honey in modern

- medicine. Saudi Journal of Biological Sciences, 24(5), 975–978.
15. Samarghandian, S., Farkhondeh, T., & Samini, F. (2017). Honey and health: A review of recent clinical research. *Pharmacognosy Research*, 9(2), 121–127.
 16. Watanabe, K., Rahmasari, R., Matsunaga, A., Haruyama, T., & Kobayashi, N. (2014). Anti-influenza viral effects of honey in vitro: Potent high activity of Manuka honey. *Archives of Medical Research*, 45 (5), 359–365.
 17. Choi, H., J., Song, J., H., & Kwon, D., H. (2011). Quercetin 3-rhamnoside exerts antiinfluenza A virus activity in mice. *Phytotherapy Research*, 26 (3), 1–12.
 18. Dayem, A., A., Choi, H., Y., Kim, Y., B., & Cho, S.-G. (2015). Antiviral effect of methylated flavonol isorhamnetin against influenza. *PLoS One*, 10(3), e 0121610.
 19. Ganesan, S., Faris, A., N., Comstock, A., T., Wang, Q., Nanua, S., Hershenson, M., B., & Sajjan, U., S. (2012). Quercetin inhibits rhinovirus replication in vitro and in vivo. *Antiviral Research*, 94(3), 258–271.
 20. Song, J. H., Park, K., S., Kwon, D., H., & Choi, H., J. (2013). Anti-human rhinovirus 2 activity and mode of action of quercetin-7-glucoside from *Lagerstroemia speciosa*. *Journal of Medicinal Food*, 16(4), 274–279.
 21. Komaravelli, N., Kelley, J., P., Garofalo, M., P., Wu, H., Casola, A., & Kolli, D. (2015). Role of dietary antioxidants in human metapneumovirus infection. *Virus Research*, 200(C), 19–23.
 22. Kaul, T., N., Middleton, E., & Ogra, P., L. (1985). Antiviral effect of flavonoids on human viruses. *Journal of Medical Virology*, 15(1), 71–79.
 23. Yi, L., Li, Z., Yuan, K., Qu, X., Chen, J., Wang, G., Xu, X. (2004). Small molecules blocking the entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into host cells. *Journal of Virology*, 78(20), 11334–11339.
 24. Chen, L., Li, J., Luo, C., Liu, H., Xu, W., Chen, G., Jiang, H. (2006). Binding interaction of quercetin-3- β -galactoside and its synthetic derivatives with SARS-CoV 3CLpro: Structure-activity relationship studies reveal salient pharmacophore features. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 14(24), 8295–8306.
 25. Hashem, H. (2020). *In Silico* Approach of Some Selected Honey Constituents as SARS-CoV-2 Main Protease (COVID-19) Inhibitors. ChemRxiv.
 26. Babaei, S., Rahimi, S., Karimi, T., M., A., Tahmasebi, G., Khaleghi & Miran, S., N. (2016). Effects of propolis, royal jelly, honey and bee pollen on growth performance and immune system of Japanese quails. *Veterinary Research Forum: An International Quarterly Journal*, 7(1), 13–20.
 27. Cianciosi, D., Forbes-Hernández, T., Y., Afrin, S., Gasparrini, M., Reboredo- Rodriguez, P., Battino, M. (2018). Phenolic compounds in honey and their associated health benefits: A review. *Molecules*, 23(9), 1–15.
 28. Salem, M. L., & Hossain, M., S. (2000). Protective effect of black seed oil from *Nigella sativa* against murine cytomegalovirus infection. *International Journal of Immunopharmacology*, 22(9), 729–740.
 29. Ulasli, M., Gurses, S., A., Bayraktar, R., Yumrutas, O., Oztuzcu, S., Igcı, M., Arslan, A. (2014). The effects of *Nigella sativa* (Ns), *Anthemis hyaline* (Ah) and *Citrus sinensis* (Cs) extracts on the replication of coronavirus and the expression of TRP genes family. *Molecular Biology Reports*, 41(3), 1703–1711.
 30. Forouzanfar, F., Bazzaz, B., S., & Hosseinzadeh, H. (2014). Black cumin (*Nigella sativa*) and its constituent (thymoquinone): A review on antimicrobial effects. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 17(12), 929–938.
 31. Barakat, E., M., El Wakeel, L., M., & Hagag, R., S. (2013). Effects of *Nigella sativa* on outcome of hepatitis C in Egypt. *World Journal of 10 ISLAM ET AL. Gastroenterology*, 19(16), 2529–2536.
 32. Onifade, A., A., Jewell, A., P., & Adedeji, W., A. (2013). *Nigella sativa* concoction induced sustained seroreversion in HIV patient. *African Journal of Traditional, Complementary, and Alternative Medicines*, 10(5), 332–335.
 33. Salem, M., L., & Hossain, M., S. (2000). In vivo acute depletion of CD8 (+) T cells before murine cytomegalovirus infection upregulated innate antiviral activity of natural killer cells. *International Journal of Immunopharmacology*, 22(9), 707–718.
 34. Umar, S., Shah, M., A., Munir, M., T., Yaqoob, M., Fiaz, M., Anjum, S., Umar, W. (2016). Synergistic effects of thymoquinone and curcumin on immune response and anti-viral

- activity against avian influenza virus (H9N2) in turkeys. *Poultry Science*, 95(7), 1513–1520.
35. Salim, B., & Nouredine, M. (2020). Identification of compounds from *Nigella sativa* as new potential inhibitors of 2019 novel coronavirus 14 ISLAM ET AL. (COVID-19): Molecular docking study. *ChemRxiv*, 03(31), 1–12.
 36. Li, S., Y., Chen, C., Zhang, H., Q., Guo, H., Y., Wang, H., Wang, L., Li, R., S. (2005). Identification of natural compounds with antiviral activities against SARS-associated coronavirus. *Antiviral Research*, 67(1), 18–23.
 37. Lin, L., Han, Y., & Yang, Z., M. (2003). Clinical observation on 103 patients of severe acute respiratory syndrome treated by integrative traditional Chinese and Western medicine. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 23(6), 409–413.
 38. Efferth, T., Romero, M., R., Wolf, D., G., Stammering, T., Marin, J., J., & Marschall, M. (2008). The antiviral activities of artemisinin and artesunate. *Clinical Infectious Diseases*, 47(6), 804–811.
 39. Karamodini, M., K., Emami, S., A., Ghannad, M., S., Sani, E., A., & Sahebkar, A. (2011). Antiviral activities of aerial subsets of *Artemisia* species against herpes simplex virus type 1 (HSV1) *in vitro*. *Asian Biomedicine*, 5(1), 63–68.
 40. Khan, M., A., A., Jain, D., C., Bhakuni, R., S., Zaim, M., & Thakur, R., S. (1991). Occurrence of some antiviral sterols in *Artemisia annua*. *Plant Science*, 75(2), 161–165.
 41. Conti, P., Gallenga, C., E., Tetè, G., Caraffa, A., Ronconi, G., Younes, A., Kritas, S. K. (2020). How to reduce the likelihood of coronavirus-19 (CoV-19 or SARS-CoV-2) infection and lung inflammation mediated by IL-1. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 34(2), 11–16.
 42. Day, B., J. (2008). Antioxidants as potential therapeutics for lung fibrosis. *Antioxidants & Redox Signaling*, 10(2), 355–370.
 43. Ferreira, J., F., Luthria, D., L., Sasaki, T., & Heyerick, A. (2010). Flavonoids from *Artemisia annua* L. as antioxidants and their potential synergism with artemisinin against malaria and cancer. *Molecules*, 15(5), 3135–3170.
 44. Wang, C., Xuan, X., Yao, W., Huang, G., & Jin, J. (2015). Anti-profibrotic effects of artesunate on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in Sprague Dawley rats. *Molecular Medicine Reports*, 12(1), 1291–1297.
 45. Lee, J.; Jung, J.; Park, S.; Sim, Y.; Kim, S.; Ha, T.; Suh, H. (2010). Anti-inflammatory effect of visnagin in lipopolysaccharide-stimulated BV-2 microglial cells. *Arch. Pharma. Res.*, 33, 1843–1850.
 46. Kwon, M., Lee, J., Park, S., Sim, Y., Jung, J., Won, M., Kim, S., Suh, H. (2010). Neuroprotective effect of visnagin on kainic acid-induced neuronal cell death in the mice hippocampus. *Korean J. Physiol. Pharma*, 14, 257–263.
 47. Jawad, A.M.; Jaer, H.J.; Alnaib, A.; Naji, A. (1988). Antimicrobial Activity of Sesquiterpene Lactone and Alkaloid Fractions from Iraqi-Plants. *Int. J. Crude Drug Res*, 26, 185–188.
 48. Grange, J.M., Davey, R.W. (1990). Detection of antituberculous activity in plant extracts. *J. Appl. Bacteriol*, 68, 587–591.
 49. Mahmoud, A.L.E. (1999). Inhibition of growth and aflatoxin biosynthesis of *Aspergillus flavus* by extracts of some Egyptian plants. *Lett. Appl. Microbiol.* 29, 334–336.
 50. Bencheraiet, R., Kherrab, H., Kabouche, A., Kabouche, Z., Jay, M. (2011). Flavonols and antioxidant activity of *Ammi visnaga* L. (Apiaceae). *Rec. Nat. Prod*, 5, 52–55.
 51. Moghadamtousi, S., Z., Kadir, H., A., Hassandarvish, P., Tajik, H., Abubakar, S., Zandi, K. A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin. *Biomed Res Int*. 2014; 2014:186864.
 52. Mathew, D., & Hsu, W.-L. (2018). Antiviral potential of curcumin. *Journal of Functional Foods*, 40, 692–699.
 53. Praditya, D., Kirchhoff, L., Brüning, J., Rachmawati, H., Steinmann, J., & Steinmann, E. (2019). Anti-infective properties of the golden spice curcumin. *Frontiers in Microbiology*, 10, 912.
 54. Puar, Y., R., Shanmugam, M., K., Fan, L., Arfuso, F., Sethi, G., & Tergaonkar, V. (2018). Evidence for the involvement of the master transcription factor NF- κ B in cancer initiation and
 55. Chen, T.-Y., Chen, D.-Y., Wen, H.-W., Ou, J.-L., Chiou, S.-S., Chen, J.-M., Hsu, W.-L. (2013). Inhibition of enveloped viruses infectivity by curcumin. *PLoS One*, 8(5), e62482.
 56. Utomo, R., Y., & Meiyanto, E. (2020). Revealing the potency of citrus and galangal constituents to Halt SARS-CoV-2 infection. Preprints,

57. Anand, P., Kunnumakkara, A., B., Newman, R. A., & Aggarwal, B., B. (2007). Bioavailability of curcumin: Problems and promises. *Molecular Pharmaceutics*, 4(6), 807–818.
58. Kunnumakkara, A., B., Harsha, C., Banik, K., Vikkurthi, R., Sailo, B., L., Bordoloi, D., Aggarwal, B., B. (2019). Is curcumin bioavailability a problem in humans: Lessons from clinical trials? *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 15(9), 705–733



Available online

<https://ajhs.atrss.dz>


Mise au point

Covid-19 et système cardiovasculaire

Covid-19 and cardiovascular system

Amrouche Amel^{1,2}, Salem Mohamed Amine^{1,3}, Azaza Adel^{1,3} Ait Mokhtar Omar^{1,3}, Djermane Dahlia^{1,3}, Benkhedda Salim^{1,3}

1COCRG. Cardiology Oncology Research Collaborative Group, Faculty of medicine University1 Benyoucef BENKHEDDA, Algiers

2Hopital Mohamed Lamine Debaghine (Alger)

3Hopital Mustapha Bacha (Alger)

RESUME

L'expansion planétaire du covid19 représente une crise sans précédent ; cette pandémie a fait plus d'un million de mort en une année. En plus de l'atteinte pulmonaire, le virus a des implications majeures sur le système cardiovasculaire : les maladies cardiovasculaires pré existantes représentent un facteur de risque d'infection sévère avec augmentation de la mortalité, d'autre part l'infection entraîne des complications cardiovasculaires qui aggravent le pronostic. Le lien entre le Covid19 et le système cardiovasculaire découle principalement de la voie d'entrée cellulaire du virus qui est assurée par sa liaison à une protéine membranaire l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), qui joue un rôle clé dans la régulation neurohumorale ; cette protéine est très présente au niveau du cœur et du poumon, d'où le tropisme du virus qui entraîne la dysrégulation de cette voie cellulaire avec des répercussion sur la fonction cardiaque et respiratoire. Une polémique a déferlé concernant les traitements anti hypertenseurs et notamment les inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone mais après évaluation des données actuelles, il est de consensus de ne pas arrêter ou changer les traitements anti hypertenseurs. L'augmentation des troponines cardiaques est un facteur de mauvais pronostic qui aggrave le tableau. La myocardite est définie par une inflammation myocardique, Les tableaux cliniques sont variables de la forme légère à la forme grave ; les biomarqueurs myocardiques restent un test incontournable en cas de suspicion clinique, le pronostic est incertain avec des formes fulminantes qui peuvent régresser et enfin pour le traitement les corticoïdes semblent être efficaces. Une autre complication du virus sont les accidents thrombo-emboliques et le dilemme occasionné par le risque accru aux thromboses et la thrombopénie induite par l'utilisation de l'héparine (TIH). On note une augmentation de l'incidence des syndromes coronaires aigus chez les sujets atteints du covid19.

MOTS CLÉS: Covid19, Sars-Cov2, hypertension, myocardite, thrombose.

ABSTRACT

The global expansion of covid19 represents a global crisis; this pandemic killed more than a million people in one year. In addition to pulmonary involvement, the virus has major implications on the cardiovascular system: pre-existing cardiovascular diseases represent a risk factor for severe infection with increased mortality, on the other hand the infection causes cardiovascular complications which worsen the prognosis. The link between the Covid19 and the



cardiovascular system stems primarily from the virus's cellular entry pathway, which is provided by its binding to a membrane protein, the angiotensin converting enzyme (ACE) which plays a key role in neurohumoral regulation; this protein is very present in the heart and lungs, hence the tropism of the virus which causes the dysregulation of this cellular pathway with repercussions on cardiac and respiratory function. A controversy broke out concerning the anti-hypertensive treatments and in particular the inhibitors of the renin angiotensin aldosterone system but after evaluation of the current data, there is a consensus not to withhold or change the treatments. The increase in cardiac troponins is a factor of poor prognosis which worsens the picture. Myocarditis is defined by myocardial inflammation, its clinical form ranges from the mild form to the severe one; the myocardial biomarkers remain an essential when the clinical suspicion rise, the prognosis is uncertain with fulminant forms which can regress; for treatment corticosteroids seem to be effective. Another complication of the virus are thromboembolic events and the dilemma caused by the increased risk of thrombosis and thrombocytopenia induced by the use of heparin (TH), and there is an increase in the incidence of acute coronary syndromes in patients affected by covid19.

KEYWORDS: Covid19, Sars-Cov2, hypertension, myocarditis, thrombosis.

* Auteur Corredpondant. Tel.: +213792602321 ; +213554035737.
Adresse E-mail: amrouche.aml@gmail.com

Date de soumission : 06- 11-2020
Date de révision : 22- 12-2020
Date d'acceptation : 05-05- 2021

DOI : 10.5281/zenodo.5105773

1. Introduction

Le monde traverse actuellement une crise sanitaire sans précédent. Depuis le premier cas reporté de l'épidémie du covid-19 à la date du 8 décembre 2019 dans la province de Hubei en chine, à ce jour plus de 40 millions de cas ont été confirmés[1].

Cette épidémie a été déclarée pandémie mondiale par l'OMS le 11 mars 2020 , et au jour d'aujourd'hui les statistiques mondiales ont dépassé un million de décès[1,2]. Actuellement en Algérie nous sommes à ce jour à plus de 54000 cas confirmés et près de 2000 décès [2]. Les statistiques journalières sont disponibles sur le site de l'OMS : ([https:// www. who.int / emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports)).

En plus des manifestations respiratoires du Covid19, le virus a des implications majeures sur le système cardiovasculaire :

- Les patients porteurs de pathologies cardiaques sont des sujets vulnérables et sont associés à des formes plus sévères de la maladie.
- Le virus entraîne des complications cardiovasculaires qui aggravent le pronostic.

2. Epidémiologie

le virus SARS-Cov-2 responsable de cette épidémie touche sans discrimination les hommes et les femmes ; mais le taux de mortalité est plus élevé chez les

hommes[3], la mortalité augmente significativement avec l'âge des patients[4].

Les données disponibles actuellement ont démontré un certain nombre de comorbidités qui aggravent le pronostic. Une analyse de 5700 patients hospitalisés pour Covid19 dans la région de New York retrouve que les comorbidités les plus fréquentes sont les suivantes : hypertension (57%), obésité (42%), et diabète (34%)[5].

Une des premières études réalisées en Chine qui a analysé les caractéristiques de 138 patients hospitalisés dans la ville de Wuhan (premier cluster du coronavirus) a montré que les patients ayant des atteintes cardiovasculaires ont un risque accru de développer une forme sévère. La prévalence des différentes comorbidités sont respectivement dans les formes non sévères vs les formes sévères : l'HTA 31.2 % vs 50.3 % le diabète 10.1 % vs 22.2 % et les atteintes cardiovasculaire concernent 14.5 % vs 25 % des patients [6]. Ces données sont renforcés par une large méta analyse de 44672 patients en Chine dans laquelle les maladies cardiovasculaires sont retrouvées chez 4,2% des patients infectés vs 22,7% des patients décédés[7]. Ces données ont été confirmées dans plusieurs études aussi bien en Chine qu'en Europe : quelle que soit l'approche des analyses faites, les comorbidités cardiovasculaires préexistantes sont un facteur prédicteur très fort de mauvais pronostic. Ces études épidémiologiques ont mis l'accent sur le lien pronostic puissant entre comorbidités cardiovasculaire et covid19 loin devant les maladies respiratoires

notamment les BPCO (Bronchopneumopathie Chronique Obstructive)[8].

3. Physiopathologie

L'épidémie du Covid19 est causée par le Sars-CoV2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), un nouveau coronavirus de la famille des bêta coronavirus qui partage des caractéristiques communes avec ses prédécesseurs de la même famille le MERS (Middle East Respiratory Syndrome) et le SARS-CoV, ce dernier fut le responsable de l'épidémie de pneumonies qui a sévi en 2003. Le SARS-CoV2 a une multiplication deux fois plus rapide en moyenne que le SARS-CoV ; avec une charge virale plus importante et une contagiosité plus importante[8].

Pour mieux comprendre le lien entre l'infection et le système cardiovasculaire, il est capital de comprendre le mécanisme d'entrée cellulaire qui est dépendant de la liaison d'une protéine virale (protéine S) à un récepteur membranaire des cellules de l'hôte[9]. La protéine S présente deux sous unités S1 et S2, et c'est après clivage de la sous unité S1 par une protéine membranaire TMPRSS2 qu'il devient possible à cette protéine de se lier à son récepteur cellulaire, l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)[9], pierre angulaire de cette interaction. Après internalisation, le virus commence la réplication par ARN polymérase. Ceci représente la phase précoce d'infection virale à laquelle fait suite la réponse immunitaire de l'hôte. (Fig.1)

Rôle de l'ECA dans le système cardiovasculaire

L'ECA joue un rôle capital dans la régulation neurohumorale du système cardiovasculaire. Elle est très présente au niveau des cellules épithéliales alvéolaires, myocardiques, et péricytes, ce qui facilite l'entrée du virus. Le coronavirus provoque une down régulation de l'ECA2 par internalisation. In vivo, la privation de souris de ce récepteur au niveau des myocytes provoque une dysfonction cardiaque et pourrait être un des mécanismes de la dysfonction myocardique. Au niveau pulmonaire, l'ECA membranaire est une protéine protectrice des infections respiratoires et des syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA). L'ECA est fortement présente au niveau des péricytes ce qui explique la dysfonction micro vasculaire et augmente la susceptibilité aux IDM en cas d'atteinte par le virus[9].

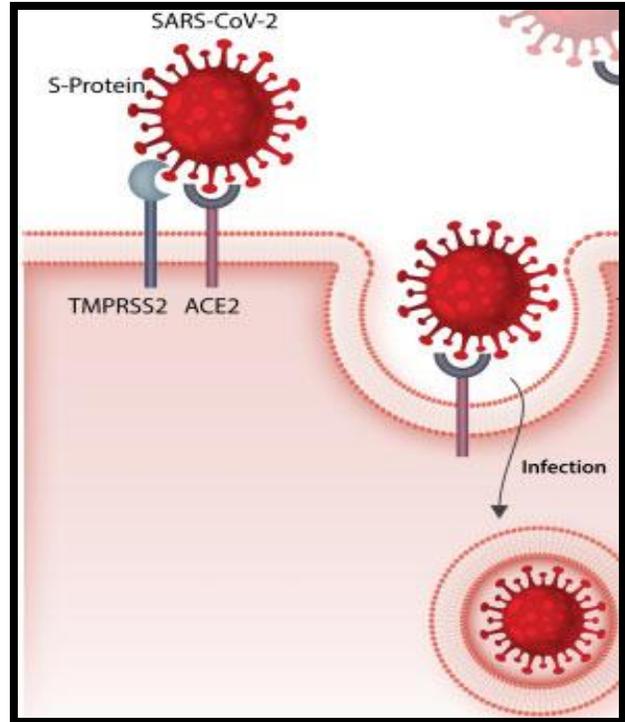


Fig1 : mécanisme d'entrée cellulaire du Sars-CoV2 : liaison du virus au récepteur cellulaire ECA (adapté de Guzik et al [8]).

Synthèse des différents mécanismes physiopathologiques d'atteinte cardiaque

- 1-La liaison du SARS-cov-2 à l'eca entraîne son internalisation, ce qui altère la voie de signalisation de ce récepteur et conduit à des lésions cardiaques et pulmonaires.
- 2-L'infarctus du myocarde par athérotrombose : l'état pro inflammatoire est pourvoyeur de rupture de plaque et favorise l'hypercoagulabilité.
- 3-Les lésions myocardiques peuvent être le fruit de l'hypoxie cellulaire due au déséquilibre entre la demande et les apports en oxygène : l'augmentation de la demande cardiométabolique est due à l'infection systémique et l'hypoxie à l'insuffisance respiratoire.
- 4-Dans les formes sévères du covid19 notamment l'orage cytokinique (taux élevés de cytokines pro inflammatoires circulants), l'inflammation systémique entraîne des lésions viscérales pouvant aller jusqu'à la défaillance multi viscérale.
- 5- Les troubles électrolytiques et surtout l'hypokaliémie qui résulte de l'interaction entre le virus et le SRAA favorise le déclenchement d'arythmies. (Fig.2)

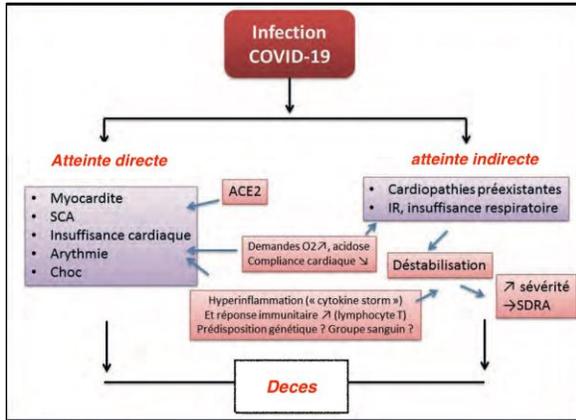


Fig. 2 : processus conduisant au décès du patient par covid
SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigu, SCA :
syndrome coronaire aigu.

4. Covid et hypertension artérielle

A l'heure actuelle, il n'est pas certain que l'HTA soit un facteur prédisposant à l'infection par le virus Covid19. La prévalence est de 15-40% des patients infectés, ce qui ne diffère pas significativement de la prévalence de l'HTA dans la population générale [10]. Néanmoins, il semble qu'il y ait un lien statistique entre l'infection et l'HTA avec une prévalence plus élevée dans les formes graves. En effet, dans une étude chinoise, la prévalence de l'HTA est de 13,4% dans les formes non sévères vs 23,7% dans les formes sévères[4]. A première vue, l'HTA augmente le risque relatif de mortalité mais après analyse multi variable l'HTA est très fréquente chez les sujets âgés lesquels sont à risque de formes sévères. Dans les registres italiens, 73% des patients décédés sont hypertendus mais la moyenne d'âge dans ce groupe est de 79 ans[11]. La relation statistique entre l'HTA et le covid19 existe mais le lien de cause à effet n'est pas démontré.

Nous avons assisté au cours des derniers mois à une grosse polémique concernant les inhibiteurs du SRAA et notamment la poursuite ou l'arrêt de ces traitements chez les patients hypertendus. L'ECA est la pierre angulaire du lien entre le virus et la pression artérielle. En effet, l'ECA est la principale voie d'entrée cellulaire du virus. Dans les modèles animaliers, les inhibiteurs du SRAA augmente l'expression de l'ECA (up régulation) ; et faciliterait donc l'entrée du virus, mais ceci n'est pas démontré chez l'être humain[12]. Un autre point concernant les inhibiteurs du SRAA consiste en l'implication de l'angiotensine dans le système immunitaire. En effet l'angiotensine II est une molécule pro inflammatoire. Les IEC (diminuent la transformation de l'angiotensine 1 par l'enzyme de conversion et donc diminuent les taux circulants d'Angiotensine II)

et les ARAII (qui antagonisent l'action de l'Angiotensine II au niveau de ses récepteurs) diminuent l'effet pro inflammatoire au niveau pulmonaire, cardiaque et rénal[12]. Les ARAII ont d'ailleurs été suggérés comme traitement du covid19 ; néanmoins ces données n'ont pas été vérifiées par des études chez l'homme.

D'autres part, on retrouve chez les sujets atteints une hypokaliémie principalement induite par kaliurèse. L'hypokaliémie favorise les arythmies cardiaques et aggrave le pronostic. Les traitements anti hypertenseurs (IEC, ARAII et ARM) ont un effet inverse et aide au contrôle de la kaliémie[11].

Selon les données actuelles, il n'est pas justifier d'arrêter un traitement par IEC ARAII. Cette recommandation est endossée par les sociétés savantes (ESH ; ESC)[11].

5. Covid et lésions myocardiques aiguës

La lésion myocardique aiguë peut être définie de différentes manières mais ce qui a été pris en compte dans les séries de patients Covid est l'élévation des biomarqueurs cardiaques. Dans l'une des études chinoises précoces la présence d'une élévation des troponines cardiaques augmente de 5 fois le risque de recourir à une ventilation mécanique de 11 fois la mortalité. La survenue de lésion myocardique est un facteur indépendant de mortalité hospitalière au cours d'une infection par le SARS-CoV2[13]. Dans une deuxième étude, le pourcentage de décès des patients avec élévation de la troponine T est de 37.5%, et en cas de comorbidités cardiovasculaires sous jacentes et de troponines augmentées, le risque de décès est pratiquement le double (69.4%)[14]. Le mécanisme des lésions myocardiques ne sont pas clairement établis. Il est incriminé le stress oxydatif lié à l'hypoxémie et l'insuffisance respiratoire aiguë (mismatch demande et apport) ; les lésions directes par le virus lui-même et les lésions dues à la réponse inflammatoire de l'hôte ou une combinaison de ces trois facteurs[8]. En synthèse, les lésions myocardiques peuvent entrer dans le cadre des myocardites ou des infarctus du myocarde (Trans-muraux ou non trans-muraux).

6. Covid et myocardite

La myocardite est une atteinte inflammatoire du myocarde qui s'accompagne de lésion myocardique et d'un infiltrat inflammatoire. L'étiologie virale est la cause la plus fréquente de myocardite dans les pays développés[15]. Le SARS-CoV2 comme les autres coronavirus peut être responsable de myocardites. On

retrouve dans la littérature des cas publiés de myocardite associées au Covid mais la prévalence n'est pas bien connue du fait de la difficulté à définir cette pathologie qui se manifeste de différentes manières. Les études autopsiques des patients décédés du Covid19 révèlent un infiltrat de cellules mononuclées au niveau des poumons et du cœur traduisant une forte réaction inflammatoire[16].

Le mécanisme physiopathologique rejoint globalement les autres types de myocardites virales[17] qui associent la nécrose cellulaire causées par le virus directement à des lésions inflammatoire provoquées par la réponse immunitaire de l'hôte, En cas d'orage cytokinique, la libération en grande quantité de l'interleukine 6 (IL-6) initie une réponse pro inflammatoire avec une activation des lymphocytes T cytotoxiques qui va d'une part libérer encore plus d'IL-6 (feedback positif) et entretenir la réponse pro inflammatoire et d'autre part causer des lésions des cellules myocardiques.

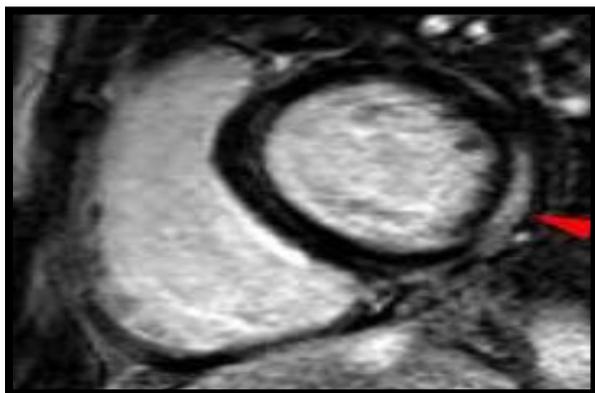


Fig 3 : Séquence en T2 objectivant un rehaussement tardif évoquant une myocardite

Le tableau clinique est variable et peut aller de symptômes bénins (douleur thoracique, dyspnée) à un tableau de myocardite fulminante avec choc cardiogénique[18]. L'ECG est variable avec des troubles de la repolarisation faisant évoquer une cause ischémique (qui nécessite parfois d'être éliminée par une coronarographie diagnostique mais les modifications électriques ne sont pas sensibles et peuvent être absentes). Devant une suspicion de myocardite, il est recommandé de faire un dosage des troponines cardiaques et des peptides natriurétiques (BNP, NT pro BNP) qui sont en règle générale élevés. L'échocardiographie peut apporter des signes en faveur du diagnostic (dilatation cavitaire, dysfonction VG, troubles de la cinétique régionale et épanchement péricardique). Malgré le manque de spécificité de ces signes, il peut apporter des éléments d'orientation et

aide par sa disponibilité et son faible coût. L'IRM a une plus grande spécificité : on retrouve des signes caractéristiques de myocardite (the revised Lake Louise consensus criteria) [19] (Edème en T2 pondéré ; rehaussement tardif au gadolinium sous épicaudique ou intra myocardique) **fig.3**, mais cet examen a un coût plus élevé et présente des difficultés de réalisations chez les patients à risque de contagiosité élevé. Les sociétés savantes aussi bien américaine qu'europpenne (AHA, ESC)[15] reconnaissent que le diagnostic de certitude est basé sur la biopsie endomyocardique (BEM) mais acceptent les limitations en terme de nécessité d'expertise, risque de transmission infectieuse du virus, et taux non négligeable de faux négatifs. La BEM est rarement réalisée, il est consensuel de porter le diagnostic sur un faisceau d'arguments incluant les tests diagnostiques cités précédemment.

Le traitement n'est pas bien codifié mais l'administration précoce de glucocorticoïdes à forte doses et d'immunoglobulines permet la normalisation de l'état hémodynamiques[20] mais ces données n'ont pas été validées en (RCT).

Nos connaissances du virus évoluent rapidement et on ne peut établir à ce jour des recommandations pour la prise en charge de la myocardite associée au Covid ; mais il est certain que les biomarqueurs myocardiques restent un test incontournable en cas de suspicion clinique. Le pronostic est incertain avec des formes fulminantes qui peuvent régresser et enfin, pour le traitement, les corticoïdes semblent être efficaces.

7. COVID et atteintes thromboemboliques

Une des caractéristiques du COVID-19 est la fréquence élevée de thrombose, en particulier chez les patients admis en unité de soins intensifs en raison de complications respiratoires (pneumonie /SDRA).

L'atteinte thrombo-embolique se manifeste par différents tableaux cliniques : la thrombose pulmonaire in situ, la thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire associée, ainsi que les événements artériels (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, thrombose artérielle des membres)[21].

Plusieurs anomalies hématologiques ont été observées chez des patients atteints de COVID-19, notamment une lymphopénie, une neutropénie, une thrombocytopénie (généralement légère), une thrombocytose, un temps de prothrombine et un TCA élevé (cette dernière anomalie indiquant souvent la

présence d'un anticoagulant circulant de type lupique), une hyperfibrinogénémie, une élévation des d-dimères ont été retrouvés chez 71,4% des patients décédés en soin intensifs [22]. Ces paramètres hématologiques anormaux surtout la CIVD (Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée), indiquent une progression vers une maladie respiratoire grave et le décès.

Le dilemme actuel est celui de l'hypercoagulabilité du COVID-19 avec son risque accru aux thromboses et la thrombopénie induite par l'utilisation de l'héparine (ITH), d'où la vigilance requise dans cette population de patients particulièrement les patients instables en réanimation.

8. COVID et syndromes coronaire aigu

Les mécanismes du syndrome coronaire aigu liés au Covid sont au nombre de 2 : phénomène d'athéro thrombose suite à un stress (infectieux, hémodynamique...) pouvant engendrer une rupture de plaque d'athérome ou une ischémie sévère aigue - infarctus de type 2- ou déséquilibre entre la demande et les apports en oxygène par une réduction de la perfusion coronaire en oxygène (détresse respiratoire, hypotension sévère liée au sepsis, myocardite fulminante, spasme coronaire, Tako-Tsubo, état de choc hémodynamique ou une augmentation de la demande cardiaque en oxygène (tachycardie sinusale, ou une tachyarythmie : FA, TV ...)[14].

La principale constatation durant cette période de COVID 19 est une baisse des admissions de syndrome coronaire aigu à l'hôpital en rapport avec les mesures de santé telles que la distanciation sociale, la mise en quarantaine des patients Covid positifs, la crainte des patients de se rendre dans un établissement médical[23] ainsi que la prise a tort des symptômes liés à l'infarctus (tels que l'inconfort thoracique et la dyspnée) pour une infection respiratoire aigüe. Ces conditions ont retardé la prise en charge des SCA à temps, ce qui a entraîné l'augmentation de la morbi-mortalité liées à l'infarctus précoce et tardif[24]. **Fig.4**

9. COVID et Arythmies cardiaques

L'infection virale est associée à une inflammation myocardique ainsi que des troubles électrolytiques qui prédisposent à la survenue d'arythmies cardiaques qui représentent la complication cardio vasculaire la plus fréquente 16,7% (des patients atteints de Covid19) [6]. Les manifestations sont diverses et comprennent la fibrillation atriale ; le flutter atrial ; les blocs auriculo-

ventriculaires ; les tachycardies ventriculaires et la fibrillation ventriculaire.



Fig 4 : Covid s'étant révélé par une sub-occlusion thrombotique de la bifurcation IVA diagonale

10. Conclusion

Il existe de multiples connexions entre le virus responsable du Covid19 et le système cardiovasculaire. Les patients cardiaques sont à risque de formes sévères et doivent être étroitement surveillés en cas d'infection, les complications cardiovasculaires du virus sont quant à elles graves et entravent le pronostic.

Les connaissances du virus sont évolutives et nécessitent plus de recherches dans ce domaine pour avoir un recul suffisant face à cette nouvelle maladie.

La crise que nous traversons nous a appris des leçons quant à la gestion des systèmes de santé notamment améliorer le niveau de santé collectif par l'investissement dans la santé publique et la prévention primaire et privilégier une approche populationnelle[23]. De même, l'apport des nouvelles technologies dans la télémédecine a connu un grand essor et a montré un réel potentiel pour la gestion des patients à distance.

Conflits d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

References

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: <https://covid19.who.int>
2. Coronavirus COVID-19 (2019-nCoV) [Internet]. [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
3. timeline: WHO's COVID-19 response [Internet]. [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: <https://covid19.who.int>
4. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 30 2020;382(18):1708-20.
5. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area | Critical Care Medicine | JAMA | JAMA Network [Internet]. [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765184>
6. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet.* févr 2020;395(10223):497-506.
7. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi.* 10 févr 2020;41(2):145-51.
8. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res.* 01 2020;116(10):1666-87.
9. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 16 2020;181(2):271-280.e8.
10. Beaney T, Burrell LM, Castillo RR, Charchar FJ, Cro S, Damasceno A, et al. May Measurement Month 2018: a pragmatic global screening campaign to raise awareness of blood pressure by the International Society of Hypertension. *Eur Heart J.* 01 2019;40(25):2006-17.
11. Kreutz R, Algharably EAE-H, Azizi M, Dobrowolski P, Guzik T, Januszewicz A, et al. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc Res* [Internet]. 15 avr 2020 [cité 26 oct 2020]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184480/>
12. Schiffrin EL, Flack JM, Ito S, Muntner P, Webb RC. Hypertension and COVID-19. *Am J Hypertens.* 29 avr 2020;33(5):373-4.
13. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 01 2020;5(7):802-10.
14. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 1 juill 2020;5(7):811.
15. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* sept 2013;34(33):2636-48, 2648a-2648d.
16. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 1 avr 2020;8(4):420-2.
17. Esfandiarei M, McManus BM. Molecular biology and pathogenesis of viral myocarditis. *Annu Rev Pathol.* 2008;3:127-55.
18. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji MY, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm.* sept 2020;17(9):1463-71.
19. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol.* 28 avr 2009;53(17):1475-87.
20. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J* [Internet]. [cité 25 oct 2020]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehaa190/5807656>
21. El Boussadani B, Benajiba C, Aajal A, Ait Brik A, Ammour O, El Hangouch J, et al. Pandémie COVID-19 : impact sur le système cardiovasculaire. Données disponibles au 1er avril 2020. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* mai 2020;69(3):107-14.
22. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia - PubMed [Internet]. [cité 5 nov 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32073213/>
23. How to build a better health system: 8 expert essays [Internet]. World Economic Forum. [cité 8 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.weforum.org/agenda/2020/10/how-to-build-a-better-health-system/>
24. Cœur, virus SARS-CoV-2 et COVID-19 [Internet]. [cité 5 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.cardio-online.fr/Actualites/A-la-une/Coeur-virus-SARS-CoV-2-et-COVID-19>



En ligne

<https://ajhs.atrss.dz>


Cas Cliniques

Quelles explorations fonctionnelles respiratoires faut-il réaliser dans le bilan d'une sclérose latérale amyotrophique ?

Which functional respiratory explorations should be performed during the assessment of an amyotrophic lateral sclerosis?

Sayhi Ameni¹, Haddar Asma¹, Tili Mohamed Saleh², Ben Saad Helmi^{1,4}

¹Université de Sousse, Hôpital Farhat HACHED, Service de Physiologie et Explorations Fonctionnelles. Sousse, Tunisie

²Centre International d'Explorations Fonctionnelles (CIEF). Sousse, Tunisie

³Université de Sousse, Faculté de Médecine de Sousse, Laboratoire de Physiologie. Tunisie

⁴Laboratoire de recherche "Insuffisance Cardiaque, LR12SP09", EPS Farhat HACHED, Sousse, Tunisie

RESUME

Introduction. Les explorations fonctionnelles respiratoires ont un apport fondamental dans la sclérose latérale amyotrophique. Le recours à des critères fonctionnels respiratoires prédictifs d'un traitement par ventilation non invasive permet d'évaluer le pronostic des patients et de prédire le risque de dégradation respiratoire. **Observation.** Le présent cas clinique rapporte les données des explorations fonctionnelles respiratoires (spirométrie simple en positions assises et couchées, pléthysmographie, capacité de diffusion du monoxyde de carbone, pressions inspiratoire et expiratoires maximales, et épreuve d'exercice musculaire) réalisées chez un patient âgé de 63 ans atteint de sclérose latérale amyotrophique et qui a consulté pour une dyspnée d'aggravation progressive. A travers ce cas clinique, l'intérêt des explorations fonctionnelles respiratoires dans le suivi des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique sera discuté.

Mots Clés : Sclérose latérale amyotrophique, Mécanisme ventilatoire, EFR, CVF

ABSTRACT

Introduction: Lung function tests have a fundamental contribution in case of amyotrophic lateral sclerosis. The use of predictive functional respiratory criteria for noninvasive ventilation treatment makes it possible to evaluate the prognosis of patients and to predict the risk of respiratory deterioration. **Observation:** This observation reports lung function tests (spirometry in sitting and lying positions, plethysmography, carbon monoxide diffusion capacity, maximal inspiratory and expiratory pressures, and cardiorespiratory exercise test) data of a 63-year-old patient with amyotrophic lateral sclerosis who was addressed for a progressive dyspnea. Through this clinical case, the interest of the lung function tests in the follow-up of patients with amyotrophic lateral sclerosis will be discussed.

KEYWORDS: Amyotrophic lateral sclerosis, Mechanic ventilation, LFT, FVC

Introduction

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une pathologie neurodégénérative de cause inconnue qui évolue sans rémission de façon continue et progressive [1]. Elle affecte quasi-exclusivement les neurones moteurs du cortex, du tronc cérébral, et de la moelle épinière [1]. Sa prévalence et son incidence sont, respectivement, de cinq pour 100 000 habitants et de deux pour 100 000 habitants et par an [2]. La SLA atteint les adultes de tout âge avec un pic de fréquence à 55-60 ans et une prédominance masculine [1]. En plus du problème de faiblesse des muscles squelettiques périphériques que cette pathologie pose, le pronostic fonctionnel respiratoire est en général sombre [1]. En effet, l'atteinte des muscles respiratoires semble être une composante capitale en termes de pronostic et de prise en charge thérapeutique [1]. Dans la SLA, les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) doivent être systématiques [1]. Elles permettent de compléter le diagnostic, et d'orienter la prise en charge thérapeutique en fonction du bilan lésionnel et du pronostic [1]. Cependant, en Afrique et plus précisément dans la région Nord-Africaine (Tunisie, Algérie, Maroc, Lybie, Mauritanie et Égypte), et malgré le fait que 24% des patients atteints de SLA consomment le tabac [3], la pratique des EFR chez ces derniers reste largement sous-estimée [3-5]. Par exemple, dans l'étude africaine TROPALS [4], aucun patient parmi les 114 Nord-Africains atteints de SLA [Algérie (n=69), Tunisie (n=45)] n'a réalisé des EFR. Dans l'objectif de mettre en exergue l'intérêt des EFR dans la SLA, les auteurs ont rapporté les données des EFR réalisées chez un patient atteint de SLA et qui a consulté pour une dyspnée progressive.

Observation

Il s'agissait d'un homme âgé de 63 ans chez qui une SLA a été diagnostiquée en janvier 2018. C'est un ex-tabagique (30 paquet-années), diabétique (sous antidiabétiques oraux) qui fonctionnaire dans une administration. Les EFR ont été demandées, en octobre 2018, devant une dyspnée d'effort récente mais d'aggravation progressive (stade 4 de l'échelle modifiée du conseil de recherche médicale). Le patient se

plaignait aussi de fausses routes répétitives sans toux associée. L'examen respiratoire a trouvé une ampliation thoracique faible, une saturation de l'hémoglobine en oxygène au doigt à 89% et qui passe à 94% après hyperventilation. Le patient avait un indice de masse corporelle à 19 kg/m². Le scanner thoracique a montré une surélévation de la coupole diaphragmatique gauche. La gazométrie a objectivé une hypoventilation alvéolaire avec une hypoxie et une hypercapnie [pressions partielles en oxygène et en dioxyde de carbone, respectivement, à 57 et 59 mmHg]. Les EFR ont été réalisées, à deux jours d'intervalle : J₁: spirométrie avec mesure de la variation de la capacité vitale forcée (CVF) entre les positions assise et couchée ; pléthysmographie ; mesures des pressions inspiratoire et expiratoire maximales (PI_{max}, PE_{max}, respectivement) et de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO). J₂: épreuve d'exercice musculaire (EEM).

La **figure 1A** présente les données spirométriques en positions assise et couchée. L'interprétation [selon les normes spirométriques locales (**Figure 1B**)] a montré une tendance restrictive avec une baisse proportionnelle du volume expiré maximale à la 1^{ère} seconde (VEMS) (51%) et de la CVF (49%) avec un rapport VEMS/CVF normal à 0,88. Lors du changement de la position assise vers celle couchée, la CVF est passée de 2,06 à 1,25 L, soit une baisse de 0,810 L (valeur absolue) et de 39% (par rapport à la position assise).

La **figure 2A** présente les données pléthysmographiques. L'interprétation [selon les normes pléthysmographiques locales (**Figure 2B**)] n'a pas objectivé un déficit ventilatoire restrictif. En effet, la capacité pulmonaire totale (CPT) était de 100%. Cependant, il existait une distension pulmonaire stade II [volume résiduel (VR) = 260%, volume gazeux thoracique (VGT) = 168%, rapport VR/CPT = 229%]. La **figure 2A** présente aussi les données de la DLCO. L'interprétation (selon les normes européennes) trouve une DLCO et un coefficient de diffusion du monoxyde de carbone (KCO=DLCO/volume alvéolaire) dans les normes, respectivement, à 75% et à 100%.

La **figure 3** présente les données de l'exploration des muscles respiratoires. L'interprétation (selon les normes européennes) trouve une faiblesse des muscles

inspiratoires (PI_{max} à 20%) et expiratoires (PE_{max} à 21%).

La **figure 4A** présente les données de l'EEM. Il s'agissait d'une EEM symptôme-limitée (**Figure 4B**). En effet, l'épreuve a été arrêtée devant une douleur musculaire intense. Il existait une sévère intolérance à l'exercice avec une baisse de la consommation d'oxygène symptôme limitée ($\dot{V}O_{2SL}$) à 31%. La cause de cette intolérance a été multifactorielle avec une prédominance musculaire comme en témoigne un 1^{er} seuil ventilatoire bas à 16%.

Discussion

Le retentissement respiratoire important de toute maladie neuromusculaire (MNM) justifie une surveillance respiratoire systématique précoce et régulière associant un bilan clinique et des EFR [1, 6]. La rapidité de l'évolution de l'atteinte respiratoire de la SLA plaide en faveur d'une prise en charge "énergique" incluant une évaluation respiratoire complète avant même l'apparition de symptôme en rapport avec la défaillance ventilatoire [7-9]. Dans la SLA de l'adulte, l'atteinte respiratoire est fréquente (par exemple, 86,1% des patients atteints de SLA présentent une faiblesse des muscles respiratoires [9]), et peut parfois être le principal mode de sa révélation [1]. La discussion de cette observation portera sur la place des EFR dans le diagnostic de la SLA.

Quel bilan initial ?

La survie et la qualité de vie des patients atteints de SLA sont déterminées en grande partie par l'atteinte des muscles respiratoires. Leur évaluation fait donc partie des recommandations internationales pour la prise en charge de la SLA [1]. Compte tenu du risque d'atteinte respiratoire dans la SLA, les EFR sont systématiques. Il est recommandé d'associer lors du bilan initial une spirométrie, une mesure de la CVF en décubitus et une exploration des muscles respiratoires [6].

Sur quels arguments EFR faut-il évoquer une atteinte respiratoire dans la SLA ?

La spirométrie a objectivé une tendance restrictive avec une basse CVF à 49% (**Figure 2A**). Cependant, la pléthysmographie a montré une CPT normale, mais un VR, un VGT et un VR/CPT augmentés (**Figure 2B**). Selon les recommandations [1], une diminution de la CVF (sans obstruction associée) ou une restriction non expliquée par une pathologie parenchymateuse ou

pariétale, doivent évoquer une MNM. Cependant, la CVF est un paramètre peu sensible [7]. En effet, la spirométrie a une faible sensibilité pour détecter précocement une faiblesse des muscles respiratoires [1]. Pour cette raison, une CVF normale ne permet pas d'éliminer l'existence d'une dysfonction inspiratoire significative [1]. D'autre part, la CPT est diminuée plus tardivement que la CVF. En effet, la CPT est souvent moins altérée que la CVF car la faiblesse associée des muscles expiratoires entraîne une préservation relative du VGT et du VR, qui peut au contraire être augmenté [1], comme dans cette observation. Donc, une CPT normale n'exclut pas une MNM, et elle a moins d'intérêt pratique que la CVF pour le suivi des MNM [7, 10]. Enfin, un aspect en dents de scie de la courbe débit-volume permet d'évoquer une dysfonction glottique, particulièrement fréquente dans la SLA avec atteinte bulbaire [1]. Il semble qu'une CVF < 50% chez un patient neuromusculaire symptomatique constitue un critère de mise en œuvre d'une ventilation non invasive [11].

Lors du changement de la position assise vers celle couchée, la CVF a diminué de 39% (**Figure 1**). Une diminution de plus de 20-25% de la CVF en position de décubitus par rapport à celle en position assise constitue un signe de dysfonction diaphragmatique sévère [1, 12]. Notre patient avait une PI_{max} et une PE_{max} basses (**Figure 3**). Ces pressions générées par les muscles respiratoires, reflètent leur force. La SLA est une pathologie qui affecte aussi bien les motoneurones supérieurs qu'inférieurs avec une atteinte progressive des muscles respiratoires inspiratoires et expiratoires [1]. De ce fait, une diminution de la force des muscles inspiratoires est associée à une surmortalité à court terme [1]. La survenue d'une dyspnée de repos ou d'une orthopnée est hautement suggestive d'une atteinte diaphragmatique [1]. Celle-ci peut s'associer à des désaturations nocturnes [1]. De ce fait, le suivi de la CVF et de la PI_{max} est impératif pour dépister à temps les signes de dysfonction diaphragmatique [11]. Selon certains consensus [11, 13], une PI_{max} < 60 cmH₂O (ou < 60%) indique une ventilation non invasive chez les patients atteints de MNM rapidement progressive.

La gazométrie a objectivé une hypoventilation alvéolaire (hypoxémie et hypercapnie). Selon les experts, la gazométrie doit être proposée lors du bilan initial et doit être répétée en cas d'anomalie significative des autres paramètres fonctionnels respiratoires [13]. Dans la SLA, les paramètres gazométriques restent longtemps normaux [1]. L'apparition d'une hypercapnie diurne est généralement tardive, souvent devant une CVF < 50% et des PI_{max} et des PE_{max} < 60% [10]. La

mise en évidence d'une hypercapnie est un critère de ventilation dans toutes les MNM [1]. L'hypoxémie est liée à l'hypoventilation mais peut être aggravée par un effet shunt lié à des atelectasies des bases pulmonaires ou à des complications infectieuses ou emboliques [1].

La pertinence de la pratique d'une EEM à un patient atteint d'une SLA est très discutable [1]. En effet, quand le diagnostic de SLA est déjà établi, l'EEM semble avoir peu d'intérêt dans l'exploration des mécanismes de la dyspnée d'effort présentée par le patient [1]. L'EEM a objectivé une sévère intolérance à l'exercice (**Figure 4B**). La cause de cette intolérance a été multifactorielle avec une prédominance musculaire périphérique. Selon les recommandations [1], une intolérance inexpliquée à l'exercice doit faire évoquer une MNM. Dans ce dernier cas, les réponses à l'exercice peuvent prendre de nombreux aspects, allant d'un profil d'adaptation normale à l'exercice jusqu'à une intolérance sévère. Dans la SLA, l'intolérance à l'exercice peut prendre la forme d'une limitation

ventilatoire, en particulier lorsqu'il y a un profil de restriction par atteinte des muscles respiratoires, ou une limitation périphérique [14]. Une limitation cardio-circulatoire est parfois retrouvée en raison d'une cardiomyopathie spécifique à la pathologie sous-jacente. Un 1^{er} seuil ventilatoire précoce peut être observé, faisant suspecter un déconditionnement musculaire ou une myopathie mitochondriale. Un pouls d'oxygène faible à l'exercice maximal, une utilisation de la réserve ventilatoire et un 1^{er} seuil ventilatoire précoce sont d'autres anomalies observées dans les myopathies mitochondriales [15] et posent l'indication d'une exploration musculaire spécialisée pouvant aller jusqu'à la biopsie musculaire.

La présente observation a deux limites. D'une part, il était souhaitable de faire une exploration du sommeil compte tenu de la prévalence élevée des événements respiratoires nocturnes dans la SLA [1]. D'autre part, il était préférable de faire des EFR de surveillance afin de déterminer la vitesse de progression de la pathologie.

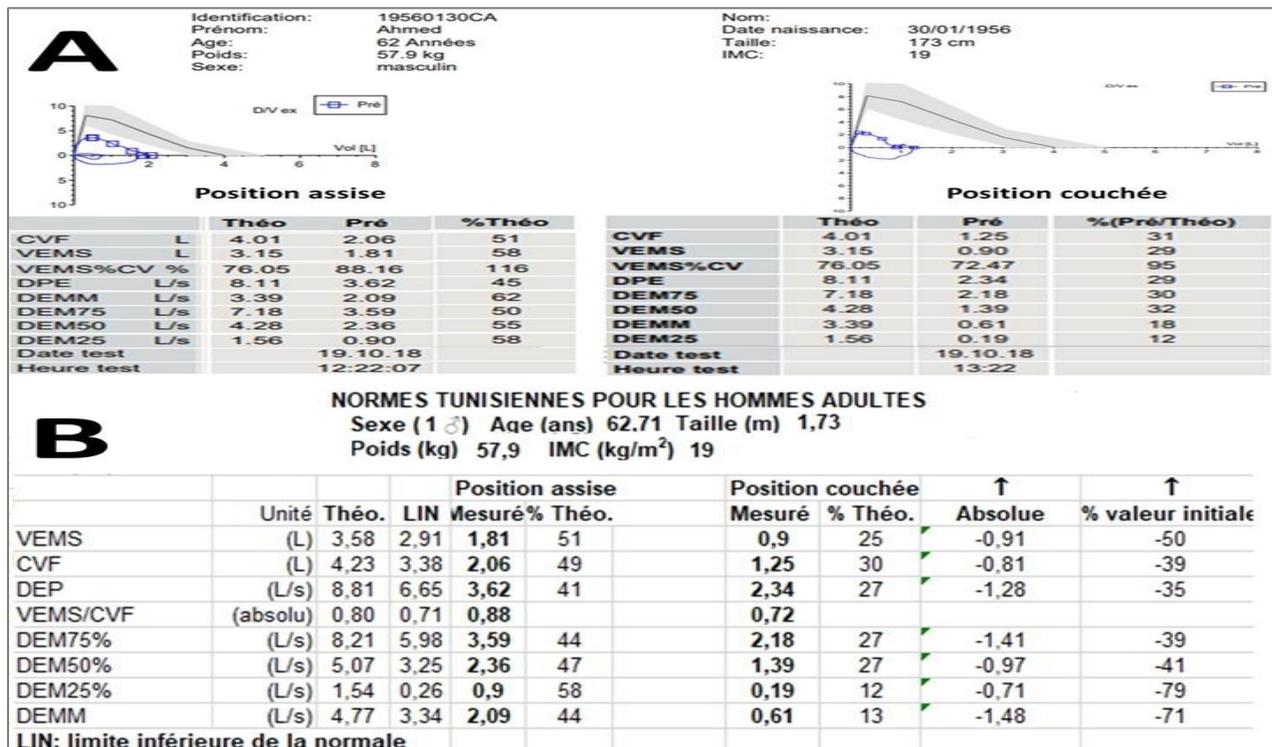


Figure 1: Spirométries en positions assise et couchée.

Figure A : Normes Européennes. Figure B : Normes Tunisiennes.

CVF (ou CV): capacité vitale forcée. DEMM: débit expiratoire maximal médian. DEMx%: débit expiratoire maximal lorsque x% de la CVF reste à expirer. DEP (ou DPE): débit expiratoire de pointe. Théo: théorique. VEMS: volume expiratoire maximal à la 1^{ère} seconde. Pré: avant la prise de bronchodilatateur.

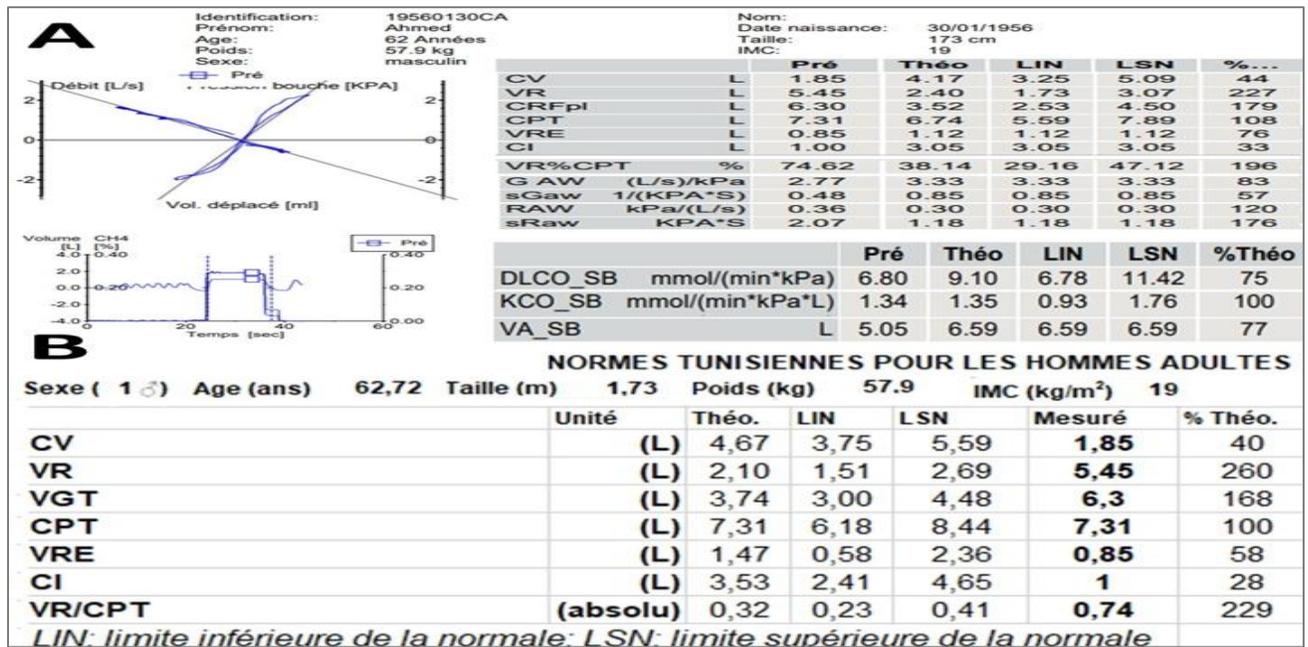


Figure 2: Données pléthysmographiques et capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO).

Figure A : Normes pléthysmographiques européennes.

Figure B : Normes pléthysmographiques tunisiennes.

CI: capacité inspiratoire. CPT: capacité pulmonaire totale. CRFpl: capacité résiduelle fonctionnelle pléthysmographique. CV: capacité vitale lente. GAW: conductance des voies aériennes. IMC: indice de masse corporelle. KCO: coefficient de diffusion du CO (= DLCO/VA). LIN: limite inférieure de la normale. LSN: limite supérieure de la normale. Pré: avant la prise de bronchodilatateur. RAW: résistances des voies aériennes. sGaw: Conductance spécifique des voies aériennes. sRaw: résistances spécifiques des voies aériennes. Théo: théorique. VA: volume alvéolaire. VGT: volume gazeux thoracique. VR: volume résiduel. VRE: volume de réserve expiratoire. ♂: homme.

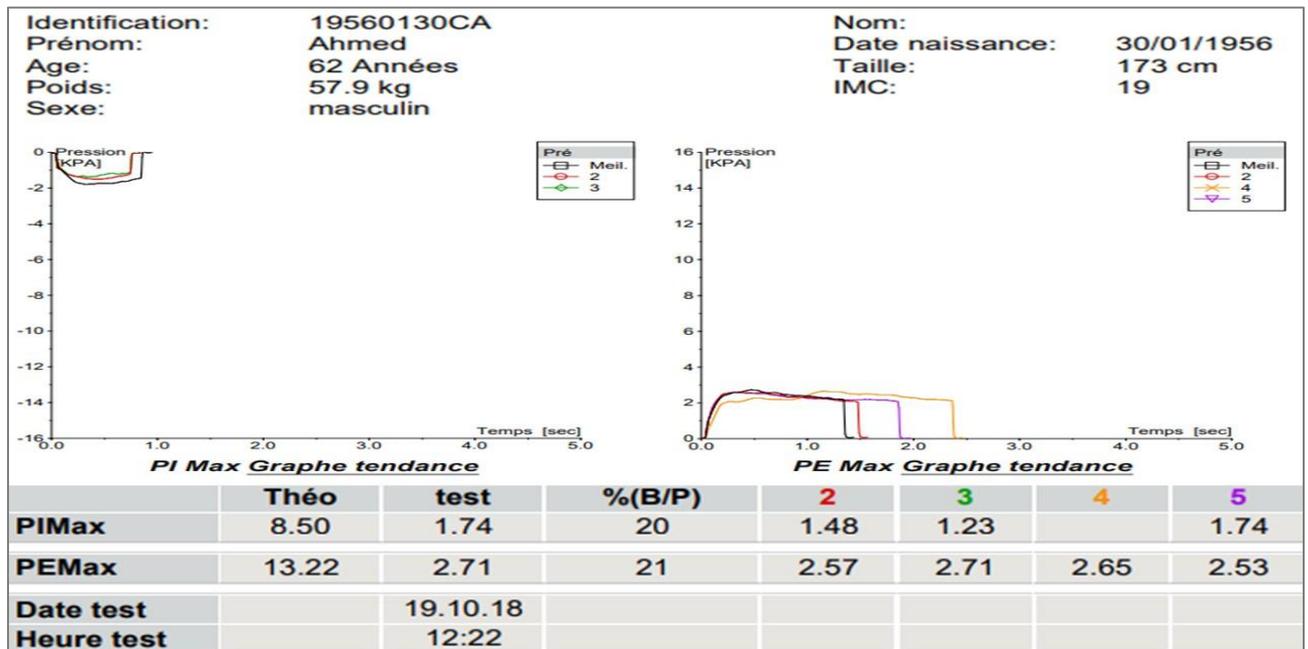


Figure 3 : Pressions inspiratoires et expiratoires maximales (PI_{max}, PE_{max}, respectivement).
 IMC: indice de masse corporelle. Théo: théorique. % (B/P): pourcentage de la valeur théorique.

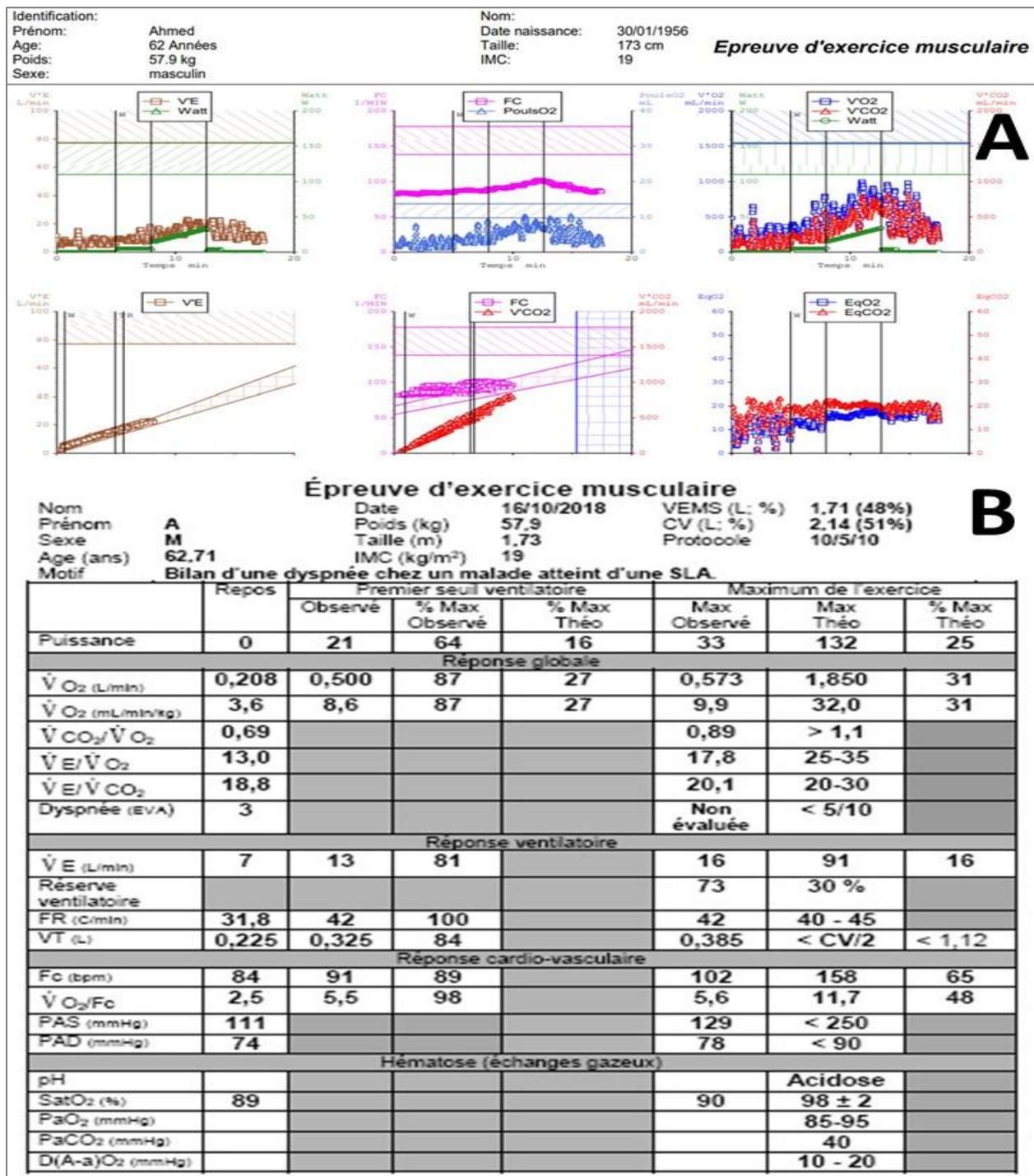


Figure 4: Données de l'épreuve d'exercice musculaire. **Figure A :** Courbes obtenues. **Figure B :** Données synthétisées. CV: capacité vitale. D(A-a)O₂: différence alvéolo-artérielle en oxygène. EqCO₂: équivalent respiratoire en dioxyde de carbone. EqO₂: équivalent respiratoire en oxygène. EVA: échelle visuelle analogique. Fc: fréquence cardiaque. FR: fréquence respiratoire. IMC: indice de masse corporelle. Max: maximum. PaCO₂: pression partielle artérielle en dioxyde de carbone. PAD: pression artérielle diastolique. PaO₂: pression partielle artérielle en oxygène. PAS: pression artérielle systolique. pH: potentiel hydrogène. SatO₂: saturation de l'hémoglobine en oxygène. Théo: théorique. CO₂: débit de production du dioxyde de carbone. $\dot{V}E$: ventilation minute. VEMS: volume expiratoire maximal à la 1^{ère} seconde. $\dot{V}O_2$: consommation d'oxygène. $\dot{V}O_2/Fc$: pouls d'oxygène. VT: volume courant.

Conclusion

Au cours de la SLA, les données des EFR sont diversement affectées et ont ainsi une sensibilité diagnostique différente [1]. Les EFR doivent être demandées chez tout patient atteint d'une SLA afin de faire le bon suivi et guetter toute complication au bon moment, ce qui permettra d'assurer une meilleure prise en charge.

Consentement du patient

Le consentement éclairé du patient a été obtenu.

Conflits d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Financement

Cette recherche n'a reçu aucun financement externe.

Références

1. Orvoen-Frija É, Perez T, Gauthier R, et al. (2011) Recommandations pour la pratique clinique concernant les explorations fonctionnelles respiratoires 2008-2010. *Rev Mal Respir*;28,1183-92
2. Haverkamp LJ, Appel V, Appel SH (1995) Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population. Validation of a scoring system and a model for survival prediction. *Brain*,118 (Pt 3),707-19
3. Imounan F, Lahbouje S, Hsaini Y, et al. (2015) Aspects cliniques et environnementaux de la sclérose latérale amyotrophique chez une population marocaine: étude de 60 cas. *Tunis Med*, 93,365-70
4. Luna J, Diagana M, Ait Aissa L, et al. (2019) Clinical features and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis in Africa: the TROPALS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 90(1),20-29
5. Radhakrishnan K, Ashok PP, Sridharan R, et al. (1986) Descriptive epidemiology of motor neuron disease in Benghazi, Libya. *Neuroepidemiology* ,5(1),47-54
6. Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, et al. (2012) EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)-revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*,19,360-75
7. ATS/ERS (2004) American thoracic society/ European respiratory society exploration de la fonction des muscles respiratoires. *Rev Mal Respir*, 21, 5-6
8. Carratù P, Spicuzza L, Cassano A, et al. (2009) Early treatment with noninvasive positive pressure ventilation prolongs survival in amyotrophic lateral sclerosis patients with nocturnal respiratory insufficiency. *Orphanet J Rare Dis*, 10, 4:10
9. Schiffman PL, Belsh JM (1993) Pulmonary function at diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Rate of deterioration. *Chest*, 103(2), 508-13
10. Gibson GJ, Pride NB, Davis JN, et al. (1977) Pulmonary mechanics in patients with respiratory muscle weakness. *Am Rev Respir Dis*, 115, 389-95
11. Pas d'auteurs (1999) Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation--a consensus conference report. *Chest*,116,521-34
12. Lechtzin N, Wiener CM, Shade DM, et al. (2002) Spirometry in the supine position improves the detection of diaphragmatic weakness in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Chest*,121,436-42
13. Pas d'auteurs (2006) Proceedings of the consensus conference on amyotrophic lateral sclerosis, 23-24 November 2005, Nice, France. *Rev Neurol (Paris)*,162,2:4S11-391
14. Aboussouan LS (2009) Mechanisms of exercise limitation and pulmonary rehabilitation for patients with neuromuscular disease. *Chron Respir Dis*,6,231-49
15. Flaherty KR, Wald J, Weisman IM, et al. 2001) Unexplained exertional limitation: characterization of patients with a mitochondrial myopathy. *Am J Respir Crit Care Med*,164,425-32



En ligne

<https://ajhs.atrss.dz>


Cas Cliniques

Granulomatose avec polyangéite ou maladie de Wegener : à propos de deux observations cliniques

Granulomatosis with polyangiitis or Wegener's disease: about two clinical observations

Cherifa Faiza TABETI-BENTAHAR^{1*}, Souad BENAOUF¹, Imane OUALI¹, Noria TAHRAOUP², Fatma BOUZOUINA¹, Nora OUFRIHA²

¹ Service de Pathologie et Chirurgie Buccales CHU d'Oran. Faculté de Médecine Oran. Université Oran1. Algérie

² Service Central d'Imagerie Médicale. Faculté de Médecine Oran. Université Oran1. Algérie

RESUME

Introduction : Les vascularites systémiques sont des inflammations des vaisseaux (de gros, moyen et petit calibre) avec ou sans nécrose. La granulomatose avec polyangéite (GPA) anciennement appelée maladie de Wegener fait partie des GPA associées aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA). Les deux observations cliniques présentées concernent des patients présentant une GPA.

Observations cliniques : La première observation est celle d'une femme de 54 ans, mère de trois enfants, admise en Médecine Interne pour altération de l'état général avec pneumopathie et hémoptysie associées à des infections oto-rhino-laryngologiques (ORL) récurrentes ainsi que des lésions ulcéronécrotiques orales et vaginales. Des lésions digestives, ostéoarticulaires et rénales ont aussi été retrouvées. Les ANCA positifs et la biopsie orale ont confirmé le diagnostic de GPA. La deuxième observation concerne un homme de 39 ans, sans antécédents généraux particuliers, ancien alcoolotabagique, sevré depuis six ans. Le patient présentait une altération de l'état général avec fébricule à 38°C. L'examen endobuccal a retrouvé un mauvais état bucco-dentaire et une fistule palatine productive de pus à la jonction palais dur-palais mou. L'examen ORL et la tomodensitométrie ont objectivé une pansinusite antérieure et postérieure, une ostéolyse avec destruction centro-faciale sous-jacente. La biopsie a permis de poser le diagnostic de GPA malgré les ANCA négatifs. Les deux patients ont été traités par corticothérapie et immunosuppresseurs en bolus.

Mots Clés : Vascularite, nécrosante, granulomatose, polyangéite, anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles.

ABSTRACT

Introduction : Systemic vasculitis is an inflammation of the vessels (large, medium and small caliber) with or without necrosis. Granulomatosis with polyangiitis (GPA) formerly known as Wegener's disease is one of the GPA associated with antibodies to neutrophil anticytoplasmic antibodies (ANCA). The two clinical observations presented concern patients with GPA.

Clinical observations : The first observation is that of a 54-years-old woman, mother of three children, who was admitted to Internal Medicine for alteration of general condition with pneumopathy and haemoptysis associated with recurrent ear, nose and throat (ENT) infections as well as oral and vaginal ulceronecrotic lesions.

Digestive, osteoarticular and renal lesions were also found. Positive ANCA and oral biopsy confirmed the diagnosis of GPA. The second observation concerned a 39 years old man, with no particular medical history, former alcoholic and smoker, who had been weaned for six years. The patient presented an alteration in general condition with fever at 38°C. Endobuccal examination revealed a poor oral condition and a pus-producing palatal fistula at the hard palate-soft palate junction. ENT examination and CT scan showed anterior and posterior pansinusitis, osteolysis with underlying centrofacial destruction. The biopsy allowed the diagnosis of GPA to be made despite the negative ANCA. Both patients were treated with corticosteroid therapy and immunosuppressive bolus therapy.

KEYWORDS: Vasculitis, necrotizing, granulomatosis, polyangiitis, neutrophil anticytoplasmic antibodies

* Auteur Corredpondant. Tel.: +213771771475; fax: +0-000-000-0000.
Adresse E-mail: tabeti.cherifa@gmail.com / tabeti.cherifa@univoran1.dz

Date de réception : 27-02-2021

Date de révision : 12-03-2021

Date d'acceptation : 27-04-2021

DOI : 10.5281/zenodo.4781255

Introduction

Les vascularites systémiques sont un groupe hétérogène de conditions caractérisées par leur capacité à provoquer une inflammation des vaisseaux avec ou sans nécrose. Elles présentent une grande variété de signes et de symptômes et, si elles ne sont pas traitées, elles sont à l'origine d'une mortalité et d'une morbidité importantes [1]. La classification des vascularites se base sur la taille des vaisseaux atteints mais aussi sur l'histologie et la pathogénie. La dernière version de la nomenclature de Chappell Hill de 1994, révisée en 2012 distingue entre les vascularites des gros vaisseaux (Artérite de Takayasu et artérite à cellules géantes), les vascularites des artères de moyen calibre (Maladie de Kawasaki et polyartérite noueuse) et les vascularites des artères de petit calibre dont les vascularites associées aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) qui comptent la granulomatose avec polyangéite (GPA) anciennement appelée maladie de Wegener, la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GPA ou syndrome de Churg-Strauss) et la polyangéite microscopique (PAM) [2]. Les deux observations cliniques présentées concernent des patients présentant une GPA.

Observations

1^{ère} Observation clinique

Une femme âgée de 54 ans a été admise au Service de Médecine Interne pour une altération de l'état général. La patiente est mariée, mère de trois enfants. Sur le plan général, la patiente avait des antécédents de pneumopathie à répétition avec hémoptysie et opacité alvéolaire retrouvée à la tomodensitométrie pulmonaire. L'atteinte digestive a été confirmée par la présence d'un purpura pétéchial bulbaire à la fibroscopie œsogastroduodénale et d'un paquet d'hémorroïdes thrombosées à l'examen proctologique. L'atteinte ostéoarticulaire a été révélée par la présence de polyarthralgies des quatre membres associés à une arthrite du genou droit. La valeur de la diurèse était à la

limite inférieure, évaluée à 500 cc/24 heures avec protéinurie et hématurie, confirmant l'atteinte rénale. L'atteinte cutanéomuqueuse a été révélée par des lésions purpuriques cutanées (**Figure 1a**) dont la biopsie est revenue en faveur d'une vascularite leucocytoclastique ainsi que des ulcérations orales et vaginales. Sur le plan oto-rhino-laryngologique (ORL), la patiente présentait des atteintes multiples avec des sinusites maxillaires et frontales chroniques, une otite externe et une rhinopharyngite. A l'examen stomatologique, des lésions ulcéro-nécrotiques diffuses ont été retrouvées notamment au niveau du pilier antérieur de l'amygale droite (**Figure 1b**), au niveau de la région pelvi-linguale gauche (**Figure 1c**) et au niveau jugal postérieur gauche (**Figure 1d**). Les bilans demandés en Médecine Interne ont révélé une anémie avec un taux d'hémoglobine à 9,2g/dl, un syndrome inflammatoire avec une vitesse de sédimentation accélérée à 108mm/h à la première heure et 121mm/h à la deuxième heure et une protéine C réactive élevée à 257mg/l. L'électrophorèse des protéines sériques a confirmé une réaction inflammatoire chronique évolutive.

La recherche des ANCA par immunofluorescence indirecte s'est révélée positive. Une biopsie de la lésion jugale gauche (**Figure 1e**) a été réalisée et le diagnostic de granulomatose avec polyangéite a été confirmé. La patiente a été mise sous immunosuppresseurs associés à une corticothérapie par bolus au Service de Médecine Interne. Les ulcérations orales se sont améliorées sous traitement (**Figure 1f**).

2^{ème} Observation clinique

Un homme âgé de 39 ans a consulté au Service de Pathologie et Chirurgie Buccales pour une fistule palatine. Le patient était sans antécédents généraux particuliers, ancien alcool-tabagique, sevré depuis 6 ans. L'examen exobuccal a retrouvé un état général altéré avec fébricule à 38°C. L'examen endobuccal a retrouvé des polycaries, des racines résiduelles

et une fistule palatine productive de pus à la jonction palais dur-palais mou (**Figure 2a**).

Le patient a été hospitalisé au service d'ORL où une antibiothérapie a été instaurée et des bilans complémentaires réalisés. La rhinoscopie antérieure à l'admission a révélé une inflammation de la muqueuse nasale, une hypertrophie des cornets avec perforation septale. La nasofibroscope a révélé une perforation septale subtotale, la présence de croûtes blanchâtres au niveau de la fosse nasale gauche et d'une perforation du plancher nasal.

La tomodensitométrie a objectivé une lyse osseuse du palais gauche (**Figure 2b**), une opacité en cadre du sinus maxillaire droit et une opacité totale du sinus maxillaire gauche ainsi que des cellules ethmoïdales avec destruction septale (**figures 2c et 2d**). Les sinus frontaux et sphénoïdaux étaient partiellement voilés (**Figure 2e**). Ces signes témoignaient d'une pansinusite antérieure et postérieure (**Figure 2f**). La protéine C réactive était positive à 26,46 mg/l. L'étude cyto-bactériologique a identifié des streptocoques. La sérologie ainsi que la recherche de bacilles de Koch et des ANCA étaient négatives. Des prélèvements biopsiques au niveau septal, chondral et palatin réalisés au service d'ORL ont permis d'objectiver une vascularite granulomateuse faisant évoquer une maladie de Wegener. Le patient a été orienté en Médecine Interne où un traitement à base de corticoïdes et de cyclophosphamide a été instauré.



Figure 1. (1a): Lésion cutanée du majeur gauche. (1b):Ulcération du pilier antérieur de l'amygdale droite. (1c):Ulcération pelvilinguale gauche. (1d) : Ulcération jugale postérieure gauche. (1e): Biopsie de la lésion jugale gauche. (1f) : Amélioration de la lésion de l'amygdale droite après traitement.

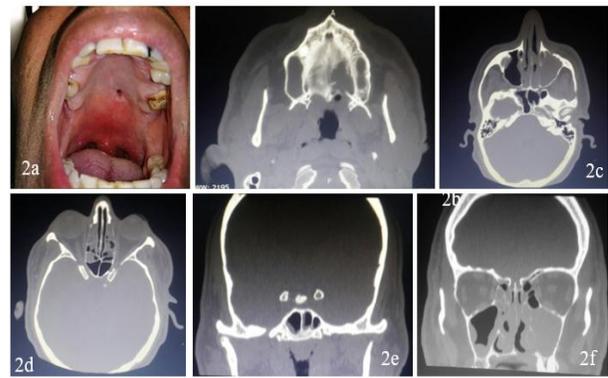


Figure 2. (2a) : Fistule palatine : jonction palais dur-palais mou. (2b) : Tomodensitométrie : Destruction du palais osseux gauche. (2c) : Comblement des cellules ethmoïdales & du sinus maxillaire. (2d) : TDM : Comblement des cellules ethmoïdales. (2e) : TDM : Comblement partiel des cellules sphénoïdales. (2f) : TDM : pansinusite antérieure et postérieure.

Discussion

Les vascularites associées aux ANCA sont un groupe de trois maladies ayant des caractéristiques communes cliniques, biologiques et immunologiques, dont l'association aux ANCA. Mais des différences notables persistent quant à leurs signes principaux et la catégorie d'ANCA impliqués : anti-protéinase-3 (PR3) dans la GPA et anti-myéloperoxydase (MPO) dans la PAM et la GEPA. Si la fréquence des ANCA est extrêmement élevée, plus de 80 %, dans la GPA [3,4] et la PAM avec atteinte rénale initiale, reflétant un mécanisme pathogénique homogène dans chacune de ces affections, il n'en est pas de même dans la GEPA où les ANCA sont présents dans moins de 40% des cas, traduisant probablement une inhomogénéité phénotypique et pathogénique qui a une influence majeure sur les choix thérapeutiques [4].

Les vascularites liées aux ANCA font partie des vascularites nécrosantes systémiques caractérisées par une inflammation des vaisseaux sanguins artériels et/ou capillaires et/ou veineux conduisant à une altération de la paroi vasculaire dans son ensemble. La sténose ou l'occlusion de la lumière vasculaire par une thrombose ou une prolifération intimale est la résultante de l'atteinte endothéliale, à l'origine des manifestations cliniques [5].

La première description clinique de la GPA a été faite par Peter McBride en 1897, tandis que le tableau anatomo-pathologique a été décrit en 1931 par un étudiant en médecine allemand, Heinz Karl Ernst Klinger, qui pensait qu'il s'agissait d'une variante de la polyartérite noueuse. Une description détaillée avec les critères cliniques et histopathologiques a été proposée

par Friedrich Wegener en 1936 [6] et en 1939 [7] dans deux articles différents [8,9].

La granulomatose avec polyangéite (GPA) est une maladie rare dont l'incidence varie de 2 à 12 cas /an /million d'habitants et la prévalence de 24 à 157 cas/million d'habitants selon les études et les régions du globe. Elle semble toutefois être devenue plus fréquente ces dernières années. La maladie se déclare généralement chez l'adulte âgé de 45 à 60 ans, affectant les deux sexes et est surtout retrouvée chez les personnes de race blanche [8]. Bien que l'étiologie de la GPA demeure à ce jour inconnue, il est admis qu'elle soit d'origine auto-immune, déclenchée par des événements environnementaux sur un fond de susceptibilité génétique mal caractérisé [9].

Les signes cliniques de la GPA sont variables ; certains sont non spécifiques (arthralgies ou arthrites, myalgies, fièvre...), d'autres plus évocateurs (mononeuropathie multiple, purpura nécrotique, rhinite croûteuse, nodules pulmonaires, asthme rebelle...). Cliniquement, les manifestations les plus caractéristiques sont les atteintes ORL dont la rhinite croûteuse, pulmonaires et/ou rénales telle qu'une insuffisance rénale avec hématurie microscopique [3,5,10]. Cependant, tous les organes, y compris la cavité orale, peuvent être touchés [10]. La maladie se présente sous des formes diffuses/systémiques et des formes plus limitées/localisées, les premières étant davantage liées à des phénomènes « vasculitiques » et les secondes à de l'inflammation granulomateuse. Les arguments biologiques de la GPA sont un syndrome inflammatoire, une hyperéosinophilie, ainsi que la présence des ANCA [5]. Les manifestations cliniques peuvent inclure des lésions des voies respiratoires supérieures retrouvées chez près de 75 % des patients. Elles sont à type de sténose trachéale sous-glottique, de sinusite et d'atteinte des muqueuses nasales avec écoulement purulent ou sanguinolent [8]. Une otite moyenne chronique avec écoulement purulent et surdité de transmission [11] ainsi que des lésions des glandes salivaires sont également retrouvés. L'atteinte orale, bien que rare, est classique comme la gingivite « framboisée » ou les ulcérations orales. L'atteinte pulmonaire est faite de nodules, d'infiltrats, de lésions cavitaires ou d'hémorragie. Au niveau rénal, une glomérulonéphrite nécrosante segmentaire rapidement progressive est retrouvée. Les symptômes articulaires sont à type de douleurs ou d'œdèmes [8]. Les lésions dermatologiques sont fréquentes au cours de l'évolution de la maladie, mais sont plus rarement inaugurales. Par ordre de fréquence décroissante, des lésions de purpura infiltré et nécrotique, des nodules sous-cutanés siègeant aux coudes et des ulcérations cutanées sont observés. La survenue de nécroses digitales ou d'hémorragies en flammèches sous-

unguéales est rare [12]. La vascularite oculaire comprend le granulome de l'orbite avec exophtalmie, épisclérite, uvéite et vascularite rétinienne. Sur le plan neurologique, les neuropathies centrales ou périphériques sont présentes dans environ un tiers des cas. Les nerfs crâniens les plus souvent touchés sont le nerf optique (II), le nerf oculomoteur externe (VI) et le nerf facial (VII) soit par lésion vasculaire, par compression, par extension de la maladie des sinus adjacents ou par thrombose des sinus caverneux. Le cœur et le tractus gastro-intestinal sont rarement touchés [8].

En 1990, l'*American College of Rheumatology* (ACR) a proposé des critères spécifiques pour la classification des GPA. Deux des quatre critères suivants sont requis pour répondre à la classification ACR de la granulomatose de Wegener : ulcères buccaux ou écoulement nasal ; présence de nodules, d'infiltrats fixes ou de cavités sur une radiographie du thorax ; sédiments urinaires anormaux (projections de globules rouges ou plus de cinq globules rouges par champ de haute puissance) et inflammation granulomateuse sur biopsie [13].

Le diagnostic de GPA repose sur la combinaison des signes cliniques et de la détection des ANCA anti-protéinase 3 dans les neutrophiles retrouvés dans le sérum ; mais les ANCA négatifs ne sont pas suffisants pour rejeter le diagnostic de GPA tel que retrouvé dans la seconde observation. La confirmation diagnostique repose avant tout sur la biopsie d'un organe ou d'un tissu atteint qui reste le « *gold standard* ». La réalisation d'une biopsie ne doit cependant pas retarder le traitement en cas de forte suspicion diagnostique, et elle doit prendre en compte le rapport facilité du geste/rentabilité pour ne pas exposer le patient à un risque important [5].

Le diagnostic de certitude de GPA repose sur la mise en évidence de lésions histologiques de vascularite nécrosante sur la biopsie d'un tissu atteint. L'aspect histologique est variable mais il existe trois éléments essentiels : vascularite, granulomes et nécrose. Le granulome, mal défini, comporte une zone centrale de nécrose non caséuse, entourée par des histiocytes, des lymphocytes et des cellules géantes multinucléées, ayant parfois une disposition palissadique. Cet infiltrat comporte également des polynucléaires neutrophiles qui peuvent former des micro-abcès ; la présence de polynucléaires éosinophiles et de plasmocytes est inconstante. Le granulome peut intéresser indifféremment les vaisseaux ou les tissus environnants. La vascularite aigüe se traduit par une nécrose touchant la totalité de la paroi des vaisseaux de petit et de moyen calibres. Le plus souvent, les lésions orales comportent une hyperplasie épithéliale, une importante

inflammation aigüe et/ou chronique et de très rares cellules multinucléées [12]. Dans certains cas, lorsqu'aucune biopsie n'est raisonnablement et/ou facilement réalisable, ou lorsque les biopsies effectuées sont normales et/ou non contributives, le diagnostic peut être retenu sur la combinaison des signes cliniques et d'arguments biologiques et immunologiques, comme la détection des ANCA et/ou d'anomalies radiologiques telles que la mise en évidence de microanévrismes artériels à l'angiographie [5].

Le traitement de la GPA repose sur la corticothérapie et les immunosuppresseurs tels que le cyclophosphamide [3], choisis et adaptés en fonction de la maladie concernée, de la sévérité et/ou de l'extension de la maladie, du terrain sous-jacent (âge, fonction rénale...). On distingue le traitement d'induction durant environ 3 à 6 mois et visant à mettre la maladie en rémission (contrôle de la maladie), puis le traitement d'entretien, durant de 12 à 36 mois, voire plus, et qui permet de consolider la rémission et de prévenir le risque de rechutes. Celles-ci peuvent survenir plusieurs années après la rémission et l'arrêt des traitements ; une surveillance prolongée des patients est donc nécessaire. D'autres traitements sont associés en fonction des atteintes observées et de l'évolution de la maladie. Il peut s'agir des traitements préventifs de certaines complications liées aux traitements (notamment l'ostéoporose cortico-induite, les infections, les maladies cardio-vasculaires) ; d'échanges plasmatiques en cas de glomérulonéphrite extra-capillaire rapidement progressive ou d'hémorragie intra-alvéolaire sévère ; de séances d'épuration extra-rénale ; d'interventions chirurgicales (en cas de perforations digestives par exemple). Des examens cliniques et paracliniques de suivi doivent être réalisés régulièrement [5].

Dans la première observation, les manifestations ORL dont les ulcérations orales étaient inaugurales de la maladie, la recherche des ANCA était positive et la biopsie orale a confirmé le diagnostic de GPA. Des cas similaires existent dans la littérature, notamment le cas publié par Ruokonen et al.[10]. Une femme âgée de 51 ans, présentant une gingivite « framboisée », associée à un saignement et des douleurs modérées. Sur le plan général, la patiente était suivie depuis des années pour asthme. La VS était accélérée et la CRP était élevée. La recherche des ANCA était positive. D'autres symptômes ont été retrouvés à type de croûtes nasales, d'arthralgies, de myalgies, de fatigue chronique, de douleurs abdominales et une certaine perte de poids. La patiente a été mise sous méthotrexate en médecine interne. Ben Ghorbel et al. [12] ont publié le cas d'un homme, fumeur (80 paquets/an) âgé de 55 ans ayant une GPA

avec comme premier signe clinique une atteinte cutanéomuqueuse à type d'ulcérations labiales et linguales, un syndrome de Raynaud, de nécroses des pulpes des doigts et des orteils, d'hémorragies en flammèches sous-unguéales et d'un purpura vasculaire. Le patient présentait une altération de l'état général, une perte de poids (8 kg), associées à une dyspnée avec toux et hémoptysies transitoire de moyenne abondance. Des polyarthralgies inflammatoires des grosses et des petites articulations avec fièvre et asthénie complétaient le tableau clinique. Les ANCA étaient positifs et de type anti-PR3. La VS était accélérée à 3 chiffres, et l'hémogramme a révélé une anémie normochrome, normocytaire aréogénérative, une hyperleucocytose et une thrombocytose. L'atteinte pulmonaire a été confirmée par la TDM thoracique. La biopsie cutanée et rénale était en faveur du diagnostic. Le patient était traité par corticothérapie associée à du cyclophosphamide en bolus avec du cotrimoxazole.

Dans la seconde observation, les lésions ORL étaient associées à une altération de l'état général avec fébricule et les ANCA négatifs mais la biopsie a permis de poser le diagnostic de GPA. Biasotto et al., [15] ont publié un cas de GPA à ANCA négatifs chez une femme âgée de 59 ans non alcoolique-tabagique ayant présenté une gingivite ulcéro-nécrotique « framboisée » douloureuse. La patiente a développé une surdité partielle et l'examen ORL a révélé une otite moyenne séreuse bilatérale avec une rhinite ulcéro-nécrotique aiguë. La biopsie a permis de poser le diagnostic de GPA. Une corticothérapie systémique (prednisolone 25 mg pendant 10 jours) a été prescrite, obtenant une rémission partielle des symptômes auriculaires et nasaux et une bonne amélioration des lésions orales. La thérapie suivante a ensuite été introduite : ciprofloxacine 500 mg *per os* deux fois par jour pendant 8 jours, aérosol nasal avec acétylcystéine 50 mg et béclo méthasone dipropionate 100 mg deux fois par jour pendant cinq jours, suivi d'un rinçage nasal au sérum physiologique solution trois fois par jour pendant cinq autres jours. L'administration de cyclophosphamide n'a pas été jugée nécessaire.

Conclusion

Les médecins dentistes généralistes ou spécialistes ainsi que les oto-rhino-laryngologistes devraient être capables de reconnaître les symptômes oro-faciaux de la GPA. Actuellement, un diagnostic précoce et un traitement par des médicaments cytotoxiques et des glucocorticoïdes peuvent contrôler la maladie et réduire la mortalité due à la vascularite granulomateuse. La prise en charge thérapeutique

de la GPA devrait être multidisciplinaire, incluant le médecin dentiste puisque les manifestations orales peuvent être inaugurales de la maladie et /ou les seules manifestations de celle-ci. La coopération des différents spécialistes permettra de poser un diagnostic précoce de GPA, d'instaurer une thérapeutique adaptée, d'améliorer le pronostic et la survie de patients susceptibles de développer une maladie grave et potentiellement mortelle.

Conflits d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Références

1. Yates MA, Watts R. (2017). ANCA-associated vasculitis. *Clin Med* ;17(1):60-4.
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF. (2013). 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 65(1):1-11.
3. Pagnoux C, Teixeira L. (2007). Vascularites systémiques liées aux ANCA. *Granulomatose de Wegener. Mise au point. Presse Med* 36:860-74.
4. Guillevin L. (2014). Vascularites associées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles: nouveaux traitements. *Réanimation* 23:659-65.
5. Terrier B, Guillevin L. Vascularites nécrosantes systémiques (périartérite noueuse et vascularites associées aux ANCA). Actualisation du PNDV. Vascularites nécrosantes systémiques. Révision juin 2019. Disponible on line URL: https://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-06/pndv_vns.pdf . Consulté le 01/02/2021.
6. Wegener F. (1936) Über generalisierte, septische Gefaesserkrankungen. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie* 29: 202-227.
7. Wegener F. (1939) Über eine eigenartige Rhinogene Granulomatose mit besondere Beteiligung des Arteriensystems und der Nieren. *Beitrage Pathologie Anatomie* 102: 36-51.
8. Scully C, Langdon J, Evans J. (2012). Marathon of eponyms: 23 Wegener granulomatosis. *Oral Dis* 18:214-16.
9. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, Macri GF, Gallo A, De Virgilio A, Zambetti G, de Vincentiis M. (2016). Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 29(2):151-59.
10. Ruokonen H, Helve T, Arola J, Hietanen J, Lindqvist C, Hagstrom J.(2009). « Strawberry like » gingivitis being the first sign of Wegener's granulomatosis. *Eur J Intern Med* 20:651-53.
11. Wawrzycka-Adamczyk K, Gorka J, Fuks-Kulska M, Darczuk D, Pytko-Polonczyk J, Szczeklik W. (2019). Oral manifestations of granulomatosis with polyangiitis. Clinical and radiological assessment. *J Dent Sci* 14(1):54-60.
12. Ben Ghorbel I, Sioud Dhrif A, Miled M, Houman MH. (2007). Atteintes cutanées révélatrices d'une granulomatose de Wegener. *Presse Med* 36:619-22.
13. Stewart C, Cohen D, Bhattacharyya I, Scheitler L, Reiley S, Calamia K, Migliorati C, Baughman R, Langford P, Katz J. (2007). Oral manifestations of Wegener's granulomatosis. A report of three cases and a literature review. *JADA* 138:338-48.
14. Samson J, El Hage M, Lombardi T. (2010). Des fraises ou des framboises? *Med Buccale Chir Buccale* 16:125-26.
15. Biasotto M, Chiandussi S, Bullo F, Costantinides F, Tirelli G. (2012). Wegener's granulomatosis: Case report and review of the literature. *Dent Cadmos* 80(7):417-26.

RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

1. REGLES DE PUBLICATION

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

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

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

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

Ces mesures doivent être prises pour éviter le plagiat.

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

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

Droits d'auteur : Toute reproduction partielle ou totale des résultats doit respecter les dispositions de la convention Creative Commons <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/de.ed.fr>

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

La soumission s'effectue exclusivement en ligne sur la plateforme ASJP Algerian Scientific Journal Platform en cliquant sur le lien: <https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/689>

Après vérification du plagiat, tous les articles soumis sont évalués de façon anonyme par **au moins deux reviewers**.

2. TYPES DE MANUSCRITS

2.1 LETTRE A L'EDITEUR

Une lettre à l'éditeur permet soit de donner un avis sur un article déjà publié soit d'ouvrir un débat, soit de livrer une expérience personnelle. Sa parution, après accord du comité de lecture, se fait dans les délais les plus brefs. Le texte n'excède pas 1500 mots, un tableau et/ou une figure et 05 références. Elle est signée par trois auteurs au plus et ne comprend qu'une adresse pour la correspondance.

2.2 ARTICLES ORIGINAUX

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

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

2.3 REVUE GENERALE (Article de Revue)

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

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

Une revue générale n'excède pas 5000 mots et peut aller jusqu'à 120 références.

2.4 MISE AU POINT

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

2.5 CAS CLINIQUE

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

3. PRESENTATION DU MANUSCRIT

3.1 TITRE, AUTEURS ET AFFILIATIONS

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

3.2 RESUMES ET MOTS-CLES

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

en arabe, un résumé et des mots clés en arabe et en anglais sont requis.

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

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

3.3 TABLEAUX

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

3.4 FIGURES

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

3.5 ABREVIATIONS

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

3.6 REMERCIEMENTS

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

3.7 CONFLITS D'INTERET

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

3.8 REFERENCES

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

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

Les références sont présentées selon le style **APA** comme indiqué ci-dessous :

1. **Exemple de citation d'un article de périodique:** Blom, M., Norrehed, S., Andersson, C. H., Huang, H., Light, M. E., Bergquist, J., Grennberg, H., & Gogoll, A. (2015). Synthesis and Properties of Bis-Porphyrin Molecular Tweezers: Effects of Spacer Flexibility on Binding and Supramolecular Chirogenesis. *Molecules* (Basel, Switzerland), 21(1), E16. <https://doi.org/10.3390/molecules21010016>
2. **Exemple de citation d'un chapitre de livre:** Brenner, R., & Wilcox, K. S. (2012). Potassium Channelopathies of Epilepsy. In J. L. Noebels (Eds.) et. al., *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. (4th ed.). National Center for Biotechnology Information (US).

3. **Exemple de citation d'un ouvrage:** Epstein, C. M. (1990). Epilepsy. In H. K. Walker (Eds.) et. al., *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. (3rd ed.). Butterworths.
4. **Exemple de citation d'un site web:** Outbreak notice: Cholera in Haiti. Centres for Disease Control and Prevention Web site. notice/haiti-cholera.htm. Disponible en ligne le 22 Octobre 2010. Consulté le 1er Février 2012.

5. Décision du comité de rédaction

4.1. Acceptation du manuscrit

Un avis d'acceptation du manuscrit est adressé aux auteurs via la plateforme ASJP lorsque le comité éditorial a considéré cette acceptation, **après avis d'au moins deux reviewers**. Les auteurs pourront encore se voir réclamer des modifications de forme et/ou de fond, parfois nécessaires pour la préparation des épreuves de leur article.

Les versions corrigées des articles doivent respecter les indications suivantes :

- être accompagnées d'une lettre reprenant chacune des modifications demandées par les reviewers, et qui précise :

- soit la modification effectivement apportée au texte par l'auteur ;

- soit la raison pour laquelle celui-ci n'a pas souhaité apporter la modification demandée, ou n'a pas été en mesure de le faire.

- sur la version corrigée du manuscrit, la modification apportée doit être signalée (au moyen de soulignements, surlignages, caractères en couleur, etc.)

4.2. Refus du manuscrit

Le Comité éditorial se réserve le droit de refuser les manuscrits non conformes aux instructions précédemment citées et en avisera l'auteur correspondant.

4.3 Corrections d'épreuves

Après acceptation définitive de l'article, la version finale est envoyée à l'auteur via la plateforme ASJP. Seules les fautes typographiques pourront être corrigées. Aucun additif ne pourra être fait par rapport au manuscrit accepté définitivement.

Une fois validé, un **DOI est attribué à l'article** qui est **immédiatement mis en ligne** dans la rubrique « articles à paraître ».

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

1. GENERAL RULES

The Algerian Journal of Health Sciences (AJHS) is the official publishing and information body of the Thematic Agency for Research in Health Sciences (ATRSS). It is a **biannual free online journal with a national and international reading committee, with no submission or publication costs**. The journal publishes innovative articles, offering a better understanding of the progress made in **all fields of Health Sciences**.

Submitted research works must comply with the instructions below, which are in line with the manuscript presentation standards proposed by the International Committee of Medical Journal Editors, also known as the **Vancouver Group** (International Committee of Medical Journal Editors Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *N Engl J Med* 1997; 336: 310–315).

All manuscripts submitted to AJHS must be **original**: they must not have been published prior to or simultaneously with publication in the journal.

If extracts from other copyrighted works or documents are included in the article, authors must **provide written permission from copyright holders and cite the sources for the original publication in the article**. These steps must be taken to avoid plagiarism.

A **check by anti-plagiarism software** is systematically carried out for any submission. Any plagiarism results in the rejection of the article and the non-consideration of any subsequent submission from the author.

The work submitted to AJHS must comply with the **ethical recommendations of the Helsinki Declaration** (“WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects”).

Any partial or total reproduction of the results must respect the provisions of the **Creative Commons convention**

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

Articles are submitted in French, English or Arabic in Word ".doc or .docx" and PDF formats; model files (**Templates**) are published on the Journal website.

The submission is done exclusively on the **Algerian Scientific Journal Platform ASJP** by clicking on the link:

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

After checking for plagiarism, all submitted articles are evaluated anonymously by **at least two reviewers**.

2. TYPES OF MANUSCRIPTS

2.1. LETTER TO THE EDITOR

A letter to the editor allows either to give an opinion on a previously published article either to open a debate or to deliver a personal experience. Its publication, after agreement of the editorial board, is done as soon as possible. The text does not exceed 1500 words, one table and / or one figure and 05 references. It is signed by up to three authors and includes only one address for correspondence.

2.2. ORIGINAL ARTICLES

Any article presenting original results of randomized controlled trials, intervention studies, screening and diagnostic studies, descriptive studies, cost-effectiveness analyzes, case-control studies or even epidemiological surveys. The body of the article includes an introduction that sets out the problem and the objectives, Materials and methods, Results, Discussion, and Conclusion. The text must not exceed 4500 words and contain a maximum of 04 tables, 04 figures/Pictures and 45 references.

2.3. REVIEW

A review is a critical synthesis of the work published on a given theme and leading to useful and constructive proposals. It is not a simple list of works published in the literature. It must be written without bias and is not used to demonstrate a hypothesis.

The writing of a general review is either requested by the editor-in-chief or proposed by the latter. In this event, the author should contact the editor before starting writing to make sure that the subject is of interest to the editorial board and that no similar work is being published. A general review does not exceed 5000 words and can go up to 120 references.

2.4. UPDATES

An update deals with recent developments on a topical subject. It obeys the same instructions as

those of the REVIEW, from which it differs in its less exhaustive character. The text should not exceed 3000 words and 50 references.

2.5. CLINICAL CASES

It allows one or more original and well-documented observations to be published, for educational and scientific purposes. It includes a short introduction, observation reduced to material facts, a discussion and a conclusion. The text does not exceed 2500 words, one table and / or one figure and a maximum of 15 references.

3. PRESENTATION OF THE MANUSCRIPT

3.1. TITLE, AUTHORS AND AFFILIATIONS

- Title should be explicit enough, particularly reflecting the objectives of the study, the study population and location. **It is written in French and English.**
- For articles submitted in Arabic, the title should be written in Arabic, French and English.
- A **short title** should be provided by the author for the article header.
- The **full names of the authors, e-mail addresses and affiliations of each author must be mentioned.**
- Specify the **name and phone number, fax number and e-mail address of the corresponding author** to whom the comments of the reviewers and reprints will be sent.
- If there are two main authors, the authors are required to mention this.

3.2. SUMMARIES AND KEYWORDS

Except for the letter to the editor, each article must include a **summary and keywords in French and English.** For articles submitted in Arabic, an abstract and keywords in English are required. The abstract

should not contain any undefined abbreviations or references.

- For original articles, the abstract does not exceed 300 words; it must be structured: Introduction, Materials and Methods, Results, and Conclusions. 05 keywords are required.
- For reviews and updates, an unstructured summary not exceeding 300 words and 05 keywords are required.
- For clinical cases, a structured summary: Introduction and observation not exceeding 200 words and 05 keywords are required.

3.3. TABLES

Tables should be numbered in Arabic numerals and indexed in the text in order of appearance in parentheses. The title is placed above the table and any explanatory notes below.

3.4. FIGURES

All figures must be numbered in Arabic numerals. Numbers should always be cited in the text in consecutive numerical order. The parts of the figures must be designated by lowercase letters (a, b, c, etc.). The title is placed below the figure and must include a reference if the figure is taken from another published work.

3.5. ABBREVIATIONS

Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter. In tables and figures, the abbreviations must be specified below the tables and figures with a font of 8.

3.6. ACKNOWLEDGMENTS

Acknowledgments of people, grants, funds, etc. should be declared. If funding must be declared, the names of the funding organizations must be specified in full.

3.7. CONFLICTS OF INTEREST

Authors must disclose any conflicts of interest related to their research work. A conflict of interest exists when an author or co-author has financial or personal relationships with other people or organizations that are likely to influence his professional judgments concerning an essential value.

3.8. REFERENCES

In the text, reference numbers must be put in square brackets [] and before punctuation; for example [1], [1-3] or [1,3].

When the reference includes several authors, **they should all be cited.**

References are presented according to **APA referencing system**, for example:

1. **Journal article (with DOI):** Blom, M., Norrehed, S., Andersson, C. H., Huang, H., Light, M. E., Bergquist, J., Grennberg, H., & Gogoll, A. (2015). Synthesis and Properties of Bis-Porphyrin Molecular Tweezers: Effects of Spacer Flexibility on Binding and Supramolecular Chirogenesis. *Molecules* (Basel, Switzerland), 21(1), E16. <https://doi.org/10.3390/molecules21010016>
2. **Book Chapter:** Brenner, R., & Wilcox, K. S. (2012). Potassium Channelopathies of Epilepsy. In J. L. Noebels (Eds.) et. al., *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. (4th ed.). National Center for Biotechnology Information (US).
3. **Book:** Epstein, C. M. (1990). Epilepsy. In H. K. Walker (Eds.) et. al., *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. (3rd ed.). Butterworths.
4. **Website (online document):** Outbreak notice: Cholera in Haiti. Centres for Disease Control and Prevention Web site. [notice/haiti-cholera.htm](http://www.cdc.gov/od/oc/media/pressrels/2010/s092210haiti-cholera.htm). Published October 22, 2010 Accessed February 1, 2012.

4. Final decision

4.1. Acceptance of the manuscript

A notice of acceptance of the manuscript is sent to the authors via the ASJP platform when the editorial committee has considered this acceptance, after receiving the advice of **at least two reviewers**. Authors may still be asked to make editorial and / or substantive changes, sometimes necessary for the preparation of proofs for their article.

The corrected versions of the articles must respect the following indications:

- to be accompanied by a letter containing each of the modifications requested by the reviewers, and which specifies:
 - the modification actually made to the text by the author;
 - or the reason why the latter did not wish to make the requested change, or was unable to do so.

- on the corrected version of the manuscript, the modification made must be highlighted.

4.2. Refusal of the manuscript

The Editorial Committee reserves the right to refuse manuscripts that do not comply with the above instructions and will notify the corresponding author.

4.3 Proof corrections

After final acceptance of the article, the proof is sent to the author via the ASJP platform. Only typographical errors can be corrected. No additions can be made to the manuscript definitively accepted.

Once validated, a **DOI is assigned to the article**, which is immediately **published online** in the "articles to be published" section.

Volume 03 • Numéro 03 (Juin 2021) • AJHS N°8 • ISSN : 2710-8082 • ESN : 2716-9464

Agence Thématique de Recherche en Sciences de la Santé et de la Vie

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

Email : AJHS@ATRSS.DZ

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

Volume 03 • Numéro 03 (Juin 2021) • AJHS N°8 • ISSN : 2710-8082 • ESSN : 2716-9464

Agence Thématique de Recherche en Sciences de la Santé et de la Vie

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

Email : AJHS@ATRSS.DZ

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