



Algerian Journal of Health Sciences

Numéro 9

Editorial

AOUFFEN Nabil

Articles originaux

Évaluation de la perception des organes génitaux chez les femmes enceintes à terme

SLAMA Asma, KAABLA Ons, MAHJOUBI Hayder, ACHOUR Akram

Analyse de survie et facteurs pronostiques de l'insuffisance rénale chronique : une étude de cas à BATNA, en Algérie

CHELLAI Fatib, BOUDRISSA Naima, CHINAR Athmane

Adhésion des professionnels de santé à la vaccination contre la COVID-19 dans le sud de l'Algérie

BOUAZIZ Hocine, NOUCER Adib

Antibiogramme d'urgence au cours des bactériémies : évaluation des résultats de sensibilité aux antibiotiques

AKBI Samar, AHMED Nassim, AGGOUNE Nadjet, ZEROUKI Ali

Etude de l'association du polymorphisme Insertion/Délétion du gène de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine avec la dégénérescence Maculaire néovasculaire liée à l'âge dans un échantillon de la population Algérienne

ABID Ghania, MESSAL Ablem, HARMEL Mohammed, MISSOURI Mohammed, DJADAOUADJI Iness, ADDA NEGGAZ Navel, IDDER Aicha, ABDI Meriem, DJABARLA Naima Meroufel, FODIL Mostefa, ZEMANI-FODIL Faouzia

Résistance au Clopidogrel chez les patients âgés hospitalisés détectée par le temps d'occlusion plaquettaire

BELKACEMI Malika, SEGHIER Fatima, MERAD Yassine, BENHADDOU Abellak Ismail, BERBER Abdellah, BENDDAOUD Larradj

Métastases cérébrales d'un cancer du sein : expérience du service de neurochirurgie du Centre Hospitalier Universitaire d'Oran

DAOUD Souad, MESSID BOUZLANE MEFLAH Houria, MIMOUNI Mehdi, TERKI Khadidja, BOUCHKOUR Maammar

Prévalence des mycoses chez les sujets âgés: étude transversale

MERAD Yassine, HADJAZI Omar, MESSAFEUR Abdelkrim, BELKACEMI Malika, MOULAY Afaf, MATMOUR Derouicha, BENMANSOUR Zakaria

Profil épidémiologique et pathologique du cancer du sein chez la femme Sud-Algérienne (2015-2019)

BOUAZIZ Hocine, NOUCER Adib, BOUSSOUF Nadir

Cas cliniques

Troubles de la conduction cardiaque après administration d'hydroxychloroquine chez un patient atteint de Covid-19

ZOUZOU Hanane, MAHJOUB Houria, ALLOUNE Imed

Association rare d'une Anorexie Mentale, Trouble Bipolaire et Trouble Obsessionnel Compulsif chez une adolescente

KADDOURI Sibem, AOUAR Kenza, AOUADI Djibane, Nedjari Mohamed

Syndrome de Bardet-Biedl : à propos d'un cas

GHEDJATI Nadir

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.atrss.dz/ajhs-accueil.php>.

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

Les objectifs étant de :

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

About AJHS

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

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

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

Special issues are published according to events or seminars or workshops organized by the Thematic Agency for Research in Health 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.atrss.dz/ajhs-accueil.php>.

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

The scopes being to:

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

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@atrss.dz

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

Algerian Journal of Health Sciences

Volume 3 • Numéro 4 (Décembre 2021) • AJHS N°9

Numéro 9

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*

KADDAR Miloud: économiste de la santé, ancien haut fonctionnaire international à l'OMS à Genève

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

Editorial

<i>AOUFFEN Nabil</i>	7
----------------------------	---

Articles Originaux

Évaluation de la perception des organes génitaux chez les femmes enceintes à terme	9
<i>SLAMA Asma, KAABLA Ons, MAHJOUBI Hayder, ACHOUR Akram</i>	
Analyse de survie et facteurs pronostiques de l'insuffisance rénale chronique : une étude de cas à BATNA, en Algérie	15
<i>CHELLAI Fatib, BOUDRISSA Naima, CHINAR Athmane</i>	
Adhésion des professionnels de santé à la vaccination contre la COVID-19 dans le sud de l'Algérie	24
<i>BOUAZIZ Hocine, NOUCER Adib</i>	
Antibiogramme d'urgence au cours des bactériémies : évaluation des résultats de sensibilité aux antibiotiques	31
<i>AKBI Samar, AHMED Nassim, AGGOUNE Nadjet, ZEROUKI Ali</i>	
Etude de l'association du polymorphisme Insertion/Délétion du gène de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine avec la dégénérescence Maculaire néovasculaire liée à l'âge dans un échantillon de la population Algérienne	41
<i>ABID Ghania, MESSAL Ahlem, HARMEL Mohammed, MISSOURI Mohammed, DJADAOUADJI Iness, ADDA NEGGAZ Nawel, IDDER Aicha, ABDI Meriem, DJABARIA Naima Meroufel, FODIL Mostefa, ZEMANI-FODIL Faouzia</i>	
Résistance au Clopidogrel chez les patients âgés hospitalisés détectée par le temps d'occlusion plaquettaire	51
<i>BELKACEMI Malika, SEGHIER Fatima, MERAD Yassine, BENHADDOU Abelhak Ismail, BERBER Abdellah, BENDDAOUD Larradj</i>	
Métastases cérébrales d'un cancer du sein : expérience du service de neurochirurgie du Centre Hospitalier Universitaire d'Oran	58
<i>DAOUD Sonad, MESSID BOUZLANE MEFLAH Houria, MIMOUNI Mehdi, TERKI Khadidja, BOUCHKOUR Maammar</i>	
Prévalence des mycoses chez les sujets âgés: étude transversale	65
<i>MERAD Yassine, HADJAZI Omar, MESSAFEUR Abdelkrim, BELKACEMI Malika, MOULAY Afaf, MATMOUR Derouicha, BENMANSOUR Zakaria</i>	
Profil épidémiologique et pathologique du cancer du sein chez la femme Sud-Algérienne (2015-2019)	70
<i>BOUAZIZ Hocine, NOUCER Adib, BOUSSOUF Nadir</i>	

Cas cliniques

Troubles de la conduction cardiaque après administration d'hydroxychloroquine chez un patient atteint de Covid-19	77
<i>ZOUZOU Hanane, MAHJOUB Houria, ALLOUNE Imed</i>	
Association rare d'une anorexie mentale, trouble bipolaire et trouble obsessionnel compulsif chez une adolescente	82
<i>KADDOURI Sibem, AOUAR Kenza, AOUADI Djibane, Nedjari Mohamed</i>	
Syndrome de Bardet-Biedl : à propos d'un cas	88
<i>GHEDJATI Nadir</i>	

Recommandations aux auteurs	92
--	----

Contents

Editorial

<i>AOUFFEN Nabil</i>	7
----------------------------	---

Original Articles

Assessment of genital perception in pregnant women at term	9
<i>SLAMA Asma, KAABLA Ons, MAHJOUBI Hayder, ACHOUR Akram</i>	
Survival analysis and prognostic factors of chronic kidney disease: A case study in BATNA, Algeria	15
<i>CHELLAI Fatib, BOUDRISSA Naima, CHINAR Athmane</i>	
Acceptability of vaccination against covid-19 among healthcare professionals in southern Algeria	24
<i>BOUAZIZ Hocine, NOUICER Adib</i>	
Direct disk diffusion test during bacteremia: evaluation of the antibiotic susceptibility results	31
<i>AKBI Samar, AHMED Nassim, AGGOUNE Nadjet, ZEROUKI Ali</i>	
Association study of Angiotensin-Converting Enzyme Insertion/Deletion gene polymorphism with Neovascular Age-Related Macular Degeneration in a sample of Algerian population	41
<i>ABID Ghania, MESSAL Ablem, HARMEL Mohammed, MISSOURI Mohammed, DJADAOUADJI Iness, ADDA NEGGAZ Navel, IDDER Aicha, ABDI Meriem, DJABARLA Naima Meroufel, FODIL Mostefa, ZEMANI-FODIL Faouzia</i>	
Clopidogrel resistance in elderly hospitalized patients detected by platelet closure time	51
<i>BELKACEMI Malika, SEGHIER Fatima, MERAD Yassine, BENHADDOU Abdelhak Ismail, BERBER Abdellab, BENDDAOUD Larradj</i>	
Brain metastases of breast cancer: experience of the neurosurgery department of Oran University Hospital	58
<i>DAOUD Souad, MESSID BOUZLANE MEFLAH Houria, MIMOUNI Mehdi, TERKI Khadidja, BOUCHKOUR Maammar</i>	
Prevalence of mycosis in elderly individuals: a cross-sectional study	65
<i>MERAD Yassine, HADJAZI Omar, MESSAFEUR Abdelkrim, BELKACEMI Malika, MOULAY Afaf, MATMOUR Derouicha, BENMANSOUR Zakaria</i>	
Epidemiological and pathological profile of breast cancer in Southern Algerian women (2015-2019)	70
<i>BOUAZIZ Hocine , NOUICER Adib , BOUSSOUF Nadir</i>	

Case reports

Cardiac conduction disorders after Hydroxychloroquine administration in patient with corona virus disease 19	77
<i>ZOUZOU Hanane, MAHJOUH Houria, ALLOUNE Imed</i>	
A rare case of association of anorexia nervosa, bipolar disorder and obsessive compulsive disorder in a female adolescent	82
<i>KADDOURI Sihem, AOULAR KENZA, AOUADI Djihane, NEDJARI Mohamed</i>	
Bardet Biedl Syndrome : a case report	88
<i>GHEDJATI Nadir</i>	

Instructions for authors	92
---------------------------------------	----

ÉDITORIAL

Ce dixième numéro de l'AJHS est aussi riche que varié. Il compte neuf articles originaux et trois cas cliniques.

Le premier article rapporte une étude tunisienne ayant pour objectif d'évaluer le niveau de connaissances des femmes enceintes à terme, à propos de l'anatomie des organes génitaux, du cycle menstruel, de la physiologie de la grossesse et de la sexualité. Malgré la révolution scientifique, technologique et culturelle du XXI^e siècle, les femmes enceintes tunisiennes semblent avoir un faible niveau de connaissances concernant leur corps qui reste encore accablé par le tabou et le mystère.

La deuxième étude est une analyse de survie ayant pour objectif d'identifier les facteurs pronostiques de l'insuffisance rénale chronique à Batna. Les auteurs ont incriminé le sexe, la consommation de tabac et l'existence d'une maladie initiale telle que la néphropathie diabétique ou hypertensive. Ces résultats pourraient avoir un impact sur l'amélioration de la stratégie nationale de prise en charge de la maladie rénale.

La troisième étude a évalué le degré d'adhésion du personnel de santé de l'hôpital de Ouargla à la vaccination contre la COVID-19, deux semaines avant le lancement de la campagne nationale de vaccination. Cette étude a montré que seul un tiers des professionnels de la santé avaient l'intention de se faire vacciner. Avoir des connaissances satisfaisantes sur la vaccination et sur l'efficacité du vaccin contre la COVID-19 était associé à une meilleure adhésion. La crainte d'éventuels effets secondaires était le premier motif de l'hésitation à se faire vacciner. Pour maximiser l'adoption du vaccin COVID-19, les auteurs suggèrent que les autorités sanitaires devraient fournir aux professionnels de santé et à la population générale des informations crédibles sur l'innocuité et l'efficacité de ces vaccins par une communication rapide et large.

La quatrième étude visait à évaluer les résultats obtenus avec l'antibiogramme d'urgence, pratiqué directement à partir des flacons d'hémoculture positifs sur milieu *Mueller-Hinton CHROMagar Orientation* et à les comparer à ceux obtenus avec l'antibiogramme standard. Les auteurs rapportent des résultats satisfaisants, présageant une possible future implémentation de l'antibiogramme d'urgence en routine.

Le cinquième article est une étude de l'association du polymorphisme Insertion/Délétion du gène de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine avec la dégénérescence Maculaire néovasculaire liée à l'âge dans un échantillon de la population Algérienne. La comparaison entre les deux groupes (cas et témoins) n'a retrouvé aucune différence significative de la distribution génotypique et allélique du polymorphisme ACE I/D (rs1799752). Les auteurs suggèrent de compléter par une étude de l'impact des autres gènes intervenant dans le système rénine angiotensine.

Le sixième article est une étude visant à estimer la fréquence de la résistance au clopidogrel chez les patients âgés hospitalisés au CHU de Sidi Bel-Abbès et à en identifier les facteurs de risque. La fréquence a été estimée à 18,3% et le seul facteur de risque identifié était l'hypertension artérielle.

Le septième article aborde les aspects épidémiologiques, cliniques, para cliniques, thérapeutiques et évolutifs des métastases cérébrales du cancer du sein traité chirurgicalement au CHU d'Oran. Devant la fréquence de la localisation secondaire cérébrale de ce type de cancer, les auteurs soulignent l'intérêt de l'imagerie cérébrale devant toute symptomatologie neurologique évocatrice.

Le huitième article est une étude visant à déterminer la prévalence de la mycose superficielle chez les patients âgés sur une période d'une année. Sur 100 patients avec suspicion de mycose, 45 étaient positifs à la fois à l'examen direct et à la culture mycologique sur milieu SDA. La

comorbidité la plus fréquente était le diabète et une corrélation a été retrouvée entre les mycoses des sujets âgés et l'onyxis en particulier celui des ongles de la main.

Le neuvième article est une étude descriptive du profil épidémiologique et pathologique du cancer du sein dans le sud algérien durant la période 2015-2019. L'incidence standardisée moyenne était de 41,6 pour 100.00 femmes et l'âge moyen de 48 ans. Le carcinome canalaire infiltrant était le type histologique le plus fréquent. L'importance du taux de mortalité a été attribuée à l'absence d'une stratégie de dépistage du cancer du sein, dont la détection précoce associée à un traitement adapté permettraient l'amélioration de la survie.

Trois cas cliniques didactiques viennent enrichir ce numéro :

- Le premier rapporte des troubles de la conduction cardiaque après administration d'hydroxychloroquine chez un patient atteint de Covid-19. Selon les auteurs, l'hydroxychloroquine peut provoquer un blocage à différents niveaux du système de

conduction cardiaque. Ils recommandent une surveillance continue du rythme cardiaque, en particulier chez les patients âgés ayant des antécédents médicaux.

- Le deuxième cas clinique décrit une association rare d'une anorexie mentale à un trouble bipolaire et à un trouble obsessionnel compulsif chez une adolescente. Il illustre la difficulté de prise en charge d'une telle association et ouvre la voie à des perspectives de recherche futures sur les bases physiopathologiques communes aux trois maladies.
- Enfin, le dernier cas clinique est une observation d'un syndrome de Bardet-Biedl, une affection dégénérative héréditaire, caractérisée par une dystrophie rétinienne périphérique, et une atteinte multiviscérale.

Nabil AOUFFEN



Disponible en ligne

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


Article Original

Évaluation de la perception des organes génitaux chez les femmes enceintes à terme

Assessment of genital perception in pregnant women at term

SLAMA Asma¹, KAABIA Ons², MAHJOUBI Hayder¹, ACHOUR Akram¹

¹ L'École Supérieure des sciences et des techniques de la santé de Sousse, Tunisie

² Faculté de médecine de Sousse, Tunisie

Résumé

Introduction: Cette étude a pour objectif d'évaluer le niveau de connaissances des femmes enceintes à terme à propos de l'anatomie des organes génitaux, du cycle menstruel, de la physiologie de la grossesse et de la sexualité. **Matériels et méthodes :** Il s'agit d'une étude descriptive transversale menée sur un échantillon de 100 femmes enceintes à terme en utilisant un auto-questionnaire semi-structuré. **Résultats :** L'âge moyen des participantes était de $29 \pm 3,2$ ans. L'âge moyen du premier rapport sexuel était de $22,5 \pm 0,85$ ans. La majorité des patientes (63%) étaient des pauci-gestes. Le taux de bonnes réponses était 3% pour le schéma de la vulve et 17% pour le schéma de l'appareil génital féminin, vue de face. Concernant la physiologie et la fonction des organes génitaux, la physiologie du cycle menstruel et du rapport sexuel, le taux de bonnes réponses était de 4%. Celui de la physiologie de la grossesse était 6%. **Conclusion :** malgré la révolution scientifique, technologique et culturelle du XXI^e siècle, les femmes enceintes tunisiennes semblent avoir un faible niveau de connaissance concernant leur corps féminin qui reste encore accablé par le tabou et le mystère.

MOTS CLES : Organes génitaux féminins, cycle menstruel, physiologie de la grossesse, sexualité, éducation sexuelle

A.B S T R A C T

Introduction: This study aims to assess the level of knowledge of full-term pregnant women about the anatomy of the genital organs, the menstrual cycle, the physiology of pregnancy and sexuality. **Materials and methods:** This is a descriptive cross-sectional study conducted on a sample of 100 full-term pregnant women using a semi-structured self-questionnaire. **Results:** The mean age of the participants was 29 ± 3.2 years. The mean age of first sexual intercourse was 22.5 ± 0.85 years. The majority of patients (63%) were pauci-gestures. The correct answer rate was 3% for the vulva diagram and 17% for the female genitalia diagram, front view. For the physiology and function of the genitals, the physiology of the menstrual cycle and sexual intercourse, the correct answer rate was 4%. The physiology of pregnancy was 6%. **Conclusion:** Despite the scientific, technological and cultural revolution of the 21st century, Tunisian pregnant women seem to have a low level of knowledge about their female body, which is still burdened by taboo and mystery.

KEYWORDS : Female genitalia, menstrual cycle, physiology of pregnancy, sexuality, sex education

* Auteur Correspondant. Tel.: +216 92 955 311;
Adresse E-mail: Haydermahjoubi96@gmail.com

Date de soumission : 25/04/2021
Date d'acceptation : 04/07/2021

DOI : 10.5281/zenodo.6024325



Introduction

Depuis le XXe siècle, le statut de la femme a fait des pas de géant à tous les niveaux. La femme aujourd'hui a envahi des domaines longtemps considérés l'apanage exclusif des hommes. Elle a franchi les limites politiques, sociales, économiques... Toutes les limites, sauf celles de son corps.

En effet, face à de nombreuses demandes d'informations des parturientes à propos de l'anatomie des organes génitaux, la physiologie du cycle menstruel, de la grossesse et du rapport sexuel tout au long de leur suivi, la question de l'évaluation de leur niveau de connaissance semble intéressante.

Dans le monde, quelques études se sont intéressées aux connaissances des femmes sur leur corps et ont dévoilé une réelle méconnaissance de l'anatomie des organes génitaux, de la physiologie du cycle menstruel, de la grossesse et de la sexualité [1,2].

En Tunisie, la plupart des publications analysent le niveau de connaissance en matière de sexualité, de contraception et d'infections sexuellement transmissibles, mais les connaissances anatomiques sont rarement étudiées [3-7].

Ce sujet négligé par la littérature touche la santé de la femme au plus profond : comment chercher à limiter les grossesses non désirées si les femmes ne connaissent pas la physiologie de leur cycle menstruel ? Comment faire face aux problèmes de la sexualité si la femme ignore la physiologie du rapport sexuel ? Et surtout comment une femme peut-elle bien vivre sa grossesse, qui illustre sa féminité en pleine révolution, sans connaître les étapes de celle-ci ni les modifications qui l'accompagnent ?

L'objectif de ce travail était d'évaluer le niveau de connaissance des femmes à propos de l'anatomie des organes génitaux, la physiologie du cycle menstruel, de la grossesse et du rapport sexuel.

Matériels et Méthodes

Nous avons réalisé une étude descriptive transversale dans le service de grossesses à haut risque et le service de consultation externe de périnatalité du centre hospitalo-universitaire Farhet Hached sur une période de trois mois de Janvier à Mars 2018.

Nous avons inclus toute femme adulte ayant une grossesse mono-foetale évolutive à terme et qui maîtrise la langue arabe.

Nous avons exclu toute femme ayant une pathologie qui peut retentir sur sa sexualité. Ainsi, nous avons pu constituer un échantillon de 100 femmes enceintes à terme.

Notre instrument de mesure était un auto-questionnaire semi structuré rédigé en arabe comportant 35 items reparties en 3 parties :

1. La première partie intitulée « un peu à propos de vous » concerne les données sociodémographiques et les antécédents gynéco-obstétricaux.
2. La deuxième partie intitulée « concernant votre corps » explore les connaissances des participantes concernant l'anatomie des organes génitaux, la physiologie du cycle menstruel, la physiologie de la grossesse et le rapport sexuel.
3. Une dernière partie intitulée « et pour finir » cherche à explorer l'impact de ce questionnaire, qui aborde un sujet habituellement tabou, sur les femmes interrogées.

Toutes les participantes ont été informées de l'enquête et du but de la recherche. Un consentement éclairé a été obtenu. Les femmes ont été informées qu'elles avaient le droit de refuser de participer à la recherche. De même elles ont été assurées du caractère strictement confidentiel de leurs réponses.

Nous avons tenu compte de la délicatesse du sujet. Ainsi, on a respecté la règle de l'anonymat et les entretiens se sont déroulés en absence de tiers. Les données ont été saisies et traitées par le logiciel SPSS version 23.

Résultats

1. Première partie : « un peu à propos de vous »

La moyenne d'âge des participantes au moment de l'enquête, était de $29 \pm 3,2$ ans. Quarante-trois pour cent étaient sans profession et seulement 24% avaient un niveau d'étude universitaire. L'âge moyen des ménarches était de $13 \pm 0,53$ ans, celui du premier rapport sexuel était de $22,5 \pm 0,85$ ans. Pour les antécédents gynécologiques : une participante sur cinq avait un antécédent d'avortement et une sur dix avait un antécédent d'interruption volontaire de la grossesse. Pour les antécédents obstétricaux : 63% étaient des pauci-gestes et 47% étaient des nullipares. Les voies d'accouchement antérieures étaient dominées par la voie basse (42%).

2. Deuxième partie : « concernant votre corps »

Les connaissances anatomiques :

Le taux de bonnes réponses était 3% pour le schéma de la vulve. La distribution des réponses des femmes à chaque organe est représentée dans la figure 1.

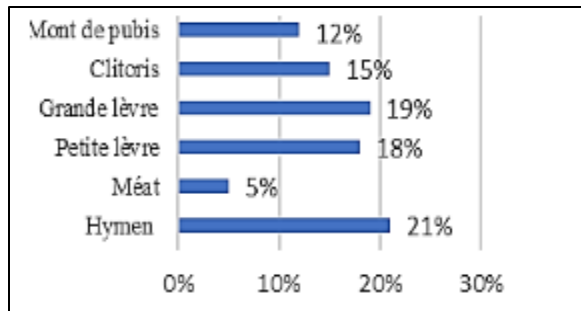


Figure 1 : Pourcentage des bonnes réponses à propos du schéma de la vulve

Le taux de bonnes réponses était 17% pour le schéma de l'appareil génital féminin, vue de face. La distribution des réponses des femmes à chaque organe est représentée dans la figure 2.

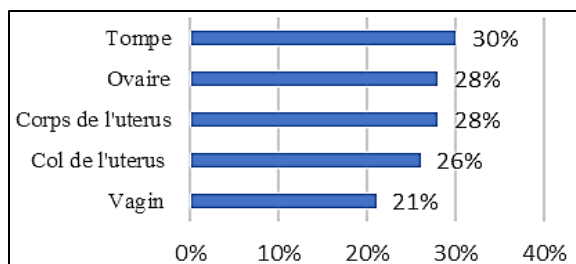


Figure 2 : Pourcentage des bonnes réponses à propos du schéma de l'appareil génital féminin, vue de face

Physiologie et fonction des organes génitaux

Le taux de bonnes réponses concernant la physiologie et la fonction des organes génitaux était de 1%. La distribution des réponses est représentée dans la figure 3.

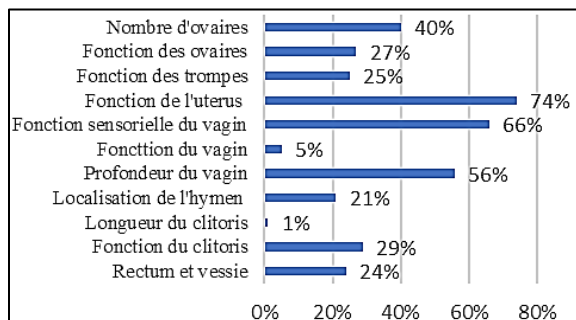


Figure 3 : Pourcentage des bonnes réponses à propos de la physiologie et la fonction des organes génitaux

Physiologie du cycle menstruel

Le taux de bonnes réponses concernant la physiologie et la fonction des organes génitaux était de 4%. La distribution des réponses est représentée dans la figure 4.

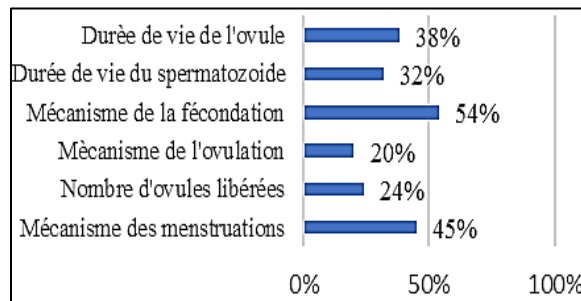


Figure 4 : Pourcentage des bonnes réponses à propos de la physiologie du cycle menstruel

Physiologie de la grossesse

Le taux de bonnes réponses concernant la physiologie de la grossesse était de 6%. La distribution des réponses est représentée dans la figure 5.

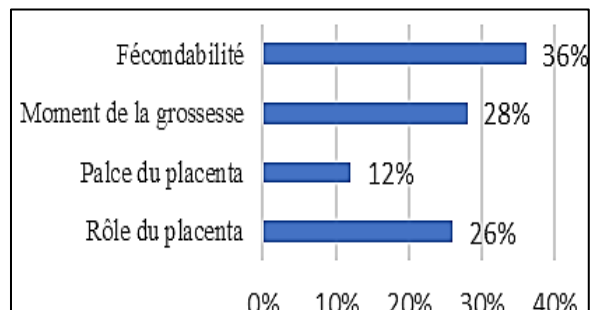


Figure 5 : Pourcentage des bonnes réponses à propos de la physiologie de la grossesse

La sexualité

Le taux de bonnes réponses concernant le rapport sexuel était de 4%. La distribution des réponses est représentée dans la figure 6.

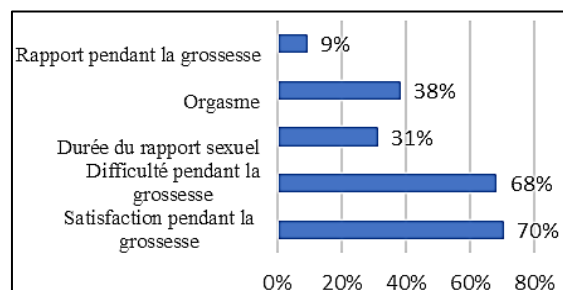


Figure 6 : Pourcentage des bonnes réponses à propos de la sexualité.

Discussion

Les faibles taux de bonnes réponses peuvent être expliqués par le niveau d'étude relativement médiocre de nos participantes, mais surtout par le tabou et le mystère qui entourent la sphère génitale féminine dans nos sociétés arabo-musulmanes.

Connaissances anatomiques et physiologiques

Il existe une réelle méconnaissance de l'anatomie des organes génitaux : seulement trois femmes sur les 100 femmes de la cohorte savaient légèrer le schéma représentant la vue externe du sexe féminin sans erreur. Dix-sept femmes sur le même échantillon arrivaient à légèrer parfaitement la coupe frontale des organes génitaux internes.

En effet, le schéma des organes génitaux internes posait moins de problèmes bien que peu réaliste : il ne présente ni les organes avec des proportions correctes, ni leurs rapports anatomiques réels. Ces résultats pourraient s'expliquer par le fait que la coupe frontale est la représentation la plus utilisée dans les manuels scolaires ou dans les médias pour illustrer la physiologie des organes génitaux (règles, ovulation, fécondation...) [2]. Cette différence était rapportée par une étude menée en France chez 262 femmes adultes [2] où seulement 21% arrivaient à légèrer parfaitement la vue externe des organes génitaux alors que 51% légèraient parfaitement le schéma des organes internes. Comme le souligne G. Zwang, les femmes n'ont pas de référence visuelle de l'aspect externe de leur propre sexe [8].

Le caractère honteux, tabou et sacré du génital peut être aussi à l'origine de ces méconnaissances [9]. En effet, bien que la pratique de l'épilation génitale répandue sous nos cieux facilite en théorie l'examen de la vulve par les femmes, il persiste un tabou social, culturel et religieux concernant cette zone anatomique qui font que les femmes ne l'exploraient pas.

Une enquête menée dans les années 90 par Belhadj auprès de 374 femmes tunisiennes rapportait que la majorité des participantes n'avait pas de connaissances suffisantes sur l'anatomie de leur corps féminin [10]. D'où l'absence d'évolution au niveau des connaissances malgré les changements sociaux, la démocratisation et la généralisation de l'information sur Internet.

La question concernant le nombre d'ovaires avait pour but de rassurer les participantes à l'enquête vu que la réponse nous semblait facile. Mais nous avons

été surpris d'apprendre que 60% ignoraient la bonne réponse.

Pire encore, on note une réelle confusion concernant les fonctions des différents organes génitaux ainsi que concernant la physiologie du cycle menstruel et de la grossesse chez des femmes enceintes à terme. En effet les réponses aux questions dans ces deux parties étaient majoritairement incorrectes.

La sexualité

On note un taux élevé de réponses incorrectes concernant les organes érogènes. En effet sur les 100 femmes interrogées, seulement une femme connaissait la longueur de clitoris et 71 femmes ignoraient sa fonction. Pire encore, seulement 5 femmes connaissaient la longueur du vagin et 40 femmes ignoraient sa fonction sur le même échantillon.

Cette vraie méconnaissance nous pousse à nous interroger sur la jouissance et le plaisir sexuel des femmes sans reconnaître ni situer les organes qui y sont impliqués. L'étude tunisienne menée par Ben thabet et al [4] a retrouvé des résultats similaires. C'est-à-dire un taux élevé de réponses incorrectes concernant certains organes de plaisir (clitoris et point G) or selon la même étude, la connaissance de l'anatomie des organes génitaux féminins était considérée comme indispensable pour l'épanouissement sexuel de la femme par 47,4% des enquêtées. Une étude plus poussée par les scores de la sexualité « FSFI » serait donc rationnelle avec évaluation individuelle du désir, du plaisir, de l'excitation, de l'orgasme et de la douleur pendant le rapport chez la femme.

Dans notre étude, la grossesse a une influence remarquable sur la sexualité des femmes. En effet, 70% des femmes croyaient que le rapport sexuel devait être arrêté pendant la grossesse, particulièrement au premier trimestre (47%).

L'étude menée par Bouzouia et *al.* a rapporté le même constat : une baisse de la fréquence des rapports sexuels lors du premier trimestre. Cette baisse est expliquée par la peur de traumatiser le fœtus dans 17,4% [5]. D'ailleurs, ce motif a été rapporté dans une autre étude tunisienne dans 66,7% des cas [6].

Bien que 70% de notre population déclaraient être satisfaites de leur vie sexuelle durant les quatre dernières semaines de grossesse précédant l'enquête, 68% des parturientes décalaient avoir rencontré des

difficultés liées au rapport sexuel (douleur, diminution du désir, inconfort) durant la même période. Il s'agit d'un taux élevé qui reste proche de ceux de la littérature où le dysfonctionnement sexuel au cours de la grossesse variait entre 66,7 % et 87 % [7,11-13].

Le troisième trimestre est marqué par une augmentation du volume du ventre et un changement de la morphologie, avec une peur de nuire à l'enfant ainsi qu'une anticipation anxieuse de l'accouchement. Ceci entraîne une nette réduction de l'activité sexuelle, avec diminution du désir et de la satisfaction [14]. Ce qui pourrait expliquer les difficultés rapportées par nos parturientes.

Limites de l'étude

- Ce type d'étude par questionnaire utilise un recrutement volontaire et non aléatoire ce qui sélectionne une population particulière, potentiellement plus intéressée par le sujet que les personnes n'ayant pas souhaité participer à notre étude. Mais ceci n'a pas amélioré les résultats des tests qui restent comparables à ceux des autres études.
- La longueur du questionnaire proposé a pu freiner certaines participantes (30 minutes).
- Les réponses sont déclaratives et ne peuvent pas être vérifiées. Il peut y avoir des défauts de mémorisation, des mensonges ou des omissions.

Conclusion

A travers ce travail, nous avons confirmé notre hypothèse de départ concernant le faible niveau de connaissance des femmes enceintes tunisiennes concernant l'anatomie des organes génitaux, le cycle menstruel, la grossesse et la sexualité.

En Tunisie, malgré un taux d'alphabétisation comparable à ceux des pays occidentaux, un examen prénuptial obligatoire depuis 1964 [15] et une évolution de la santé prénatale permettant un suivi systématisé en milieu spécialisé [16], les connaissances des femmes enceintes à propos de leur organes génitaux, leur cycle menstruel, leur grossesse ainsi que leur sexualité restent médiocres.

L'information des femmes à propos de leur corps est donc une priorité absolue, d'où la nécessité de la mise en place de stratégies pluridisciplinaires facilitant leur accès à des sources fiables. C'est alors que la sage-femme se trouve investie du rôle de personne ressource, d'accompagnant, de guide et de soutien

auprès des femmes tout au long de leur vie génitale et particulièrement pendant la grossesse.

Conflits d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt

Financement

Cette recherche n'a reçu aucun financement externe

Références

1. Corre, L. (2012). Connaissance et méconnaissance du corps des femmes par les femmes. Mémoire de fin d'études : université d'angers. 84.
2. Jugnon, Formentin, L. (2015). Anatomie du sexe féminin : évaluation du niveau de connaissance des femmes majeures consultant en médecine générale en région rhône-alpes. Thèse : Université de Claude Bernard Lyon 1. 76.
3. Dimassi, K., Douik, F., Douzi, M. A., Saidi, O., & Ben Romdhane, H. (2017). Les déterminants sociaux de l'utilisation des méthodes contraceptives en Tunisie. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 65(1), 53-59. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2016.06.330>
4. Ben Thabet, J., Charfeddine, F., Zouari, N., Elleuch, E., Zouari, L., & Maâlej, M. (2012). Évaluation des connaissances relatives à la sexualité de la femme en Tunisie. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 40(7-8), 429-433. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2012.05.005>
5. Bouzouita, I., Ellouze, F., El Kefi, H., Chaari, I., Ben Cheikh, C., Krir, M. W., Eddhif, S., Bouguerra, B., & Oumaya, A. (2018). Sexualité de la femme tunisienne au cours de la grossesse : entre mythe et réalité. *Sexologies*, 27(4), 203-210. <https://doi.org/10.1016/j.sexol.2017.06.004>
6. Aribi, L., Ben Houidi, A., Masmoudi, R., Chaabane, K., Guermazi, M., & Amami, O. (2012). Sexualité féminine au cours de la grossesse et en post-partum: a propos de 80 femmes Tunisiennes [Female sexuality during pregnancy and postpartum: a study of 80 Tunisian women]. *La Tunisie médicale*, 90(12), 873-877.
7. Ellouze, F., Bouzouita, I., Chaari, I., El Kefi, H., Krir, M. W., Ben Cheikh, C., Eddhif, S., Bouguerra, B., & Oumaya, A. (2017). Relations entre sexualité, dépression et qualité de vie chez la femme Tunisienne enceinte. *Sexologies*, 26(4), 222-227. <https://doi.org/10.1016/j.sexol.2017.06.002>
8. Zwang, G. (2011). Le remodelage de la vulve. L'exploitation d'une ignorance. *Sexologies*, 20(2), 106-118. <https://doi.org/10.1016/j.sexol.2010.10.004>

9. Tonneau, H., Branger, B., Chauvin, F., Guerneur, J., & Grall, J. Y. (2005). Le périnée, qu'en savent les femmes? *La Revue Sage-Femme*, 4(3), 109-114. [https://doi.org/10.1016/s1637-4088\(05\)86220-0](https://doi.org/10.1016/s1637-4088(05)86220-0)
10. Belhadj, A. (1994). Le comportement sexuel féminin : à propos d'une enquête effectuée au près de 374 dans le grand Tunis. [Thèse] Tunis: Université.
11. Ahmed, M. R., Madny, E. H., & Sayed Ahmed, W. A. (2014). Prevalence of female sexual dysfunction during pregnancy among Egyptian women. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 40(4), 1023–1029. <https://doi.org/10.1111/jog.12313>
12. Seven, M., Akyüz, A., & Güngör, S. (2015). Predictors of sexual function during pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 35(7), 691-695. <https://doi.org/10.3109/01443615.2015.1006596>
13. Monteiro, M. N., Lucena, E. E., Cabral, P. U., Queiroz Filho, J., Queiroz, J., & Gonçalves, A. K. (2016). Prevalence of Sexual Dysfunction among Expectant Women. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*, 38(11), 559–563. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1594306>
14. Borelli, P. (2011). Le sexocorporel au service du désir sexuel féminin pendant la grossesse [mémoire]. Genève: Sexologie clinique. 55.
15. Guide de pré-nuptialité publié par la direction des soins du centre de santé de base du ministère de la santé publique en 2000.
16. Mhamdi, S. E., Soltani, M. S., Haddad, A., Letaief, M., & Salem, K. B. (2010). New criteria and quality of health care services in the governorate of Monastir, Tunisia/Les nouveaux criteres et la qualite des services de soins de santé dans le gouvernorat de Monastir (Tunisie). *Eastern Mediterranean Health Journal*, 16(1), 107+. <https://link.gale.com/apps/doc/A221760410/HRCA?u=anon~30c683c0&sid=HRCA&xid=95ada6>



Disponible en ligne

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


Original Article

Analyse de survie et facteurs pronostiques de l'insuffisance rénale chronique : Étude de cas à Batna, en Algérie

Survival analysis and prognostic factors of chronic kidney disease: A case study in Batna, Algeria

CHELLAI Fatih¹, BOUDRISSA Naima², CHINAR Athmane³

¹ Ferhat Abbas University, Sétif(1), Algeria

² High National School of Economic and Applied Statistics, Kolea, Algeria

³ Faculty of Medicine, University of Batna (2), Algeria

ABSTRACT

Introduction: Chronic kidney disease (CKD) was qualified as one of major public health issues in Algeria, and the study of risk factors for this disease is of great importance. **Methods:** Data of 247 followed up patients were recorded over the period (1987-2017) in the province of Batna in Algeria, and parametric regression models (Exponential and Weibull) were fitted to estimate survival functions by adjusting different prognostic factors. **Results:** The findings revealed that there was a minor difference between men and women in terms of survival time, for a short follow-up period, there was no difference in survival between smokers and non-smokers, but in the long term, such a difference was revealed. 75% of the deaths had an initial disease: diabetic or hypertensive nephropathy, and when adjusting this covariate into the models, women recorded a higher risk of death (thus low survival time) compared to men. **Conclusion:** These results should be taken into consideration to enhance more the national health strategy of kidney disease.

KEYWORDS: Chronic Renal Disease, Survival, Weibull, Exponential

RÉSUMÉ

Introduction : L'insuffisance rénale chronique (IRC) a été qualifiée de problème majeur de santé publique en Algérie, et l'étude des facteurs de risque de cette maladie est d'une grande importance. **Méthodes :** Les données de 247 patients ont été enregistrées sur la période (1987-2017) dans la province de Batna en Algérie, et des modèles de régression paramétriques (Exponentiel et Weibull) ont été ajustés pour estimer les fonctions de survie en ajustant différents facteurs pronostiques. **Résultats :** Les résultats ont révélé qu'il existe une légère différence entre les hommes et les femmes en termes de survie, pour une courte période de suivi, il n'y avait pas de différence de survie entre les fumeurs et les non-fumeurs, mais à long terme, une telle différence était révélée. Nous avons constaté que 75 % des décès avaient une maladie initiale : néphropathie diabétique ou hypertensive, et lors de l'ajustement de cette covariable dans les modèles, les femmes ont enregistré un risque de décès plus élevé (donc un temps de survie faible) par rapport aux hommes. **Conclusion :** Ces résultats devraient être considérés pour améliorer davantage la stratégie nationale de prise en charge de la maladie rénale.

MOTS CLÉS : Maladie rénale chronique, survie, Weibull, exponentielle



Introduction

Chronic kidney disease (CKD) constitutes a major public health issue in Algeria. Prevalence and incidence rates are not accurate, some data consider that it affects nearly 26 000 persons, a prevalence rate of about 6 per 10000 capita, [1], others think there are 18,000 dialysis patients, 4,000 new cases per year [2], and 8000 patients need a transplant and of these 8000, only 20% have a potential family donor [3].

In the epidemiological analysis of the disease, several studies and research were carried out [4], they attempted to estimate the effect of a specific factor on the survival of dialysis [5] attempted to estimate the effect of diabetes on survival of renal failure and this according to the two types of diabetes mellitus (DT1 and DT2), [6] worked on factors predicting coronary heart disease in chronic renal failure. In the same research field, Esteban et al. [7] studied the effect of smoking through cardiovascular diseases on renal function. For Ricardo *et al.*, [8], they are a bit beyond the traditional subject of epidemiology death risk factors of CKD by studying the quality of life for dialysis patients.

The aim of the current study was to analyze and estimate the effect of diabetes, smoking, obesity, hypertension, age, and gender on the survival and the risk of death from renal failure. We hope providing to clinicians some responses of questions such as: are diabetes and hypertension the most relevant risk factors of death? Is there any difference between men and women in terms of survival time? Do young patients and elderly have the same risk of death? To achieve these objectives, we used two regressive parametric survival models: The Exponential and the Weibull models.

Survival analysis as a statistical technique have become a widespread method in different research fields, both theoretical and practical: in Unemployment analysis, [9, 10] ; in Insurance [11] ; in Clinical trials, [12] etc. For the application, we used the register of the CKD from the hospital of Batna in Algeria. Several R software packages were used for the application, mainly: “survival”, “KMSurv”, “survminer”. For a reference of the application in R, see [13].

The article is organized as follows: in Section 2 we introduce the main methods and techniques of survival models, with a focus on exponential and Weibull distributions. Section 3 presents the prevalence and incidence rates of CKD in Algeria and the data used in the application of these models, which is the chronic renal failure registry of Batna, followed over the period (1987-2017) in the nephrology department of Batna hospital. Section 4 summarizes the results and the underlying discussion based on previous epidemiological and clinical studies. The article ends with a conclusion.

Material and Methods

Statistical Methods

Survival time can be defined as the time until the occurrence of an event of interest. (e.g.): the event - in biostatistics - usually takes three types: the first is the emergence of a disease, the second is the development of this disease and the last is death. *So we can say that the survival time is the time between two different states.*

Survival Function $S(t)$ and Cumulative density $F(t)$

The survival function $S(t)$, is the probability of surviving beyond the time t , it is defined as,

$$S(t) = P(X > t) = \int_t^{\infty} f(x)dx, \quad t \geq 0 \quad (1)$$

$S(t)$, is a decreasing function, and the average survival time is expressed simply using it follows from this function, distribution function $F(t)$, which is complementary to $S(t)$, $F(t) = 1 - S(t)$:

$$F(t) = P(X \leq t) = \int_0^t f(x)dx$$

Risk function $\lambda(t)$

This function characterizes the probability of dying in a small time interval after t , conditional on having survived up to time t (i.e. the risk of instant death to those who survived) $.t$

$$\begin{aligned} \lambda(t) &= \lim_{h \rightarrow 0} \frac{P(t \leq X \leq t+h | X \geq t)}{h} = \frac{f(t)}{S(t)} \\ &= -\frac{S'(t)}{S(t)} = -[\ln S(t)]' \end{aligned} \quad (2)$$

Parametric Models regressive Survival

We note survival time variable T , and: $x_{1i}, x_{2i} \dots x_{ki}$ the observations of random variables such as: (gender, age, ...). A parametric regression model for survival time distribution, establishes a relationship between the dependent variable (output variable) T and explanatory variables (risk factors or covariates) $x_{1i}, x_{2i} \dots x_{ki}$. The overall shape of a parametric regression model is defined as follows:

$$\ln T = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k + \sigma \mathcal{E} \quad (3)$$

With: β_0, \dots, β_m are parameters of variables, σ is a real constant, and \mathcal{E} is a random error. In practice, the exponential model and the Weibull model are the most used, and in what follows we will study them in detail. As a result most of parametric adjustments in survival were explained as the logarithm of the survival time.

Exponential Regressive Model

The parametric regression model for the survival time T distribution given by equation (3) is called exponential model, if the distribution and function of the following extremes: $\sigma = 1$, and \mathcal{E} has the following extreme value distribution function:

$$f_{\mathcal{E}}(x) = e^{x-e^x}, -\infty < x < \infty$$

By equivalence T follows an exponential distribution given by the density:

$$f(t) = \lambda \exp\{-\lambda t\}, t \geq 0 \quad ; \quad \lambda = \exp\{-(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k)\}$$

Survival function for this model is given by

$$S(t) = \exp\{-\lambda t\}, t \geq 0.$$

In practice, the assumption of the exponential model is that the instantaneous rate of risk $\lambda(t)$ is constant over time (i.e.) $\lambda(t) = \lambda, t \geq 0$, this assumption is not always true. Consequently we can represent the risk of death that evolves over time, in this context, different statistical models: Weibull, [14], Gamma, Cox, [15], are developed taking into consideration this new hypothesis. In this study, we focused on the Weibull model.

Regressive Weibull model

The Weibull distribution has been developed by Wallodi Weibull (1887-1979) in 1951. For a real

random variable $T \in [0, +\infty[$ follows a Weibull distribution, its survival functions: $S(t), f(t), \lambda(t)$ are given by:

$$\begin{cases} S(t/\alpha, \beta, \kappa) = \exp^{-(\alpha(t-\kappa))^\beta}, \forall t \geq \kappa \\ f(t/\alpha, \beta, \kappa) = \beta \alpha (\alpha(t-\kappa))^{\beta-1} \exp^{-(\alpha(t-\kappa))^\beta}, \quad \forall t \geq \kappa \\ \lambda(t/\alpha, \beta) = \beta \alpha (t\alpha)^{\beta-1} \end{cases}$$

with:

- κ is a location parameter having the same dimension of T , (it is assumed $\kappa = 0$).
- α -caractéristique is a scale parameter of life-model.
- β is a shape parameter

The expected value of the Weibull distribution is. $E(T) = \alpha \Gamma(1 + \frac{1}{\beta})$, the Weibull distribution is the most flexible among all parametric densities family, several generalization of this distribution were developed, the main reference is the work of Lai (2014) [16].

Likelihood Estimation

The usual method for estimating regression parameters, $\beta_0 \dots \beta_m$ is the Maximum Likelihood method, (Molinales, 2011). When estimating the likelihood function, each non-censored data ($\delta_i = 1$), contributes to the likelihood via the probability density $f(t)$, and each censored data ($\delta_i = 0$), contributes to the likelihood via the survival function $S(t)$. With, normalization factor K , the standard form of the likelihood is given by,

$$l(t_i; \beta_i; \delta_i) = K \prod_{i=1}^n f(t_i; \beta_i)^{\delta_i} S(c_i; \beta_i)^{1-\delta_i} \quad (4)$$

We work generally on the log-likelihood function, to facilitate the estimation of parameters, $\beta_k, k: 0, \dots, k$. Therefore, the equation (4) becomes,

$$U(t_i; \beta_i; \delta_i) \propto \sum_{i=1}^n \delta_i \ln f(t_i; \beta_i) + (1 - \delta_i) \ln S(c_i; \beta_i) \quad (5)$$

To construct the likelihoods of these models, and as discussed above, we just replace their probability densities $f(t_i)$ and survival functions $S(t_i)$ in equation (5). The parameters β_i of two models will be estimated by setting the first derivatives of the log-likelihood function equals zero:

$$\frac{\partial(U(t_i; \beta_i, \delta_i))}{\partial \beta_i} = 0$$

For a detailed reading of modeling and estimation of survival analysis see [17, 18].

DATA

Overview of causal factors of CKD and treatment methods

Chronic kidney failure (CKD) is characterized by a diseased kidney, unable to perform the tasks of filtration and disposal of blood waste, which is incumbent on it. It most often results from complications related to *hypertension* or *diabetes*. In practice, CKD is defined by a chronic and ongoing reduction (beyond 3 months) glomerular filtration flow below 15ml/mn/1,73m², it is the stage 5 chronic kidney disease.

Table1. Levels of kidney function in kidney failure.

Level	Description	DFG (ml/mn)
1	kidney damage	> 90
2	minimal decrease in renal function	60-89
3	Moderate decrease in kidney function	30-59
4	Severe decreased kidney function	15-29
5	ESRD	<15 or substitute treatment

(***) According to National Kidney Foundation, and American Kidney Fund,(AKF, 2019)

They can lead to end-stage renal disease (ESRD) and death. In most patients in Algeria, ESRD can be treated by renal transplantation and / or renal replacement therapy (hemodialysis or peritoneal dialysis). The extra-corporeal of the blood purification systems are most widely used for the treatment of terminally uremic patients (*Level 5*, showed in **Table (1)** at the beginning of the third century. In spite of their formidable success in terms of preservation of life, their technical complexities, together with their basically un-physiological characteristics, account for a very imperfect replacement of the native kidney and explain why their application remains quite a sophisticated and demanding medical exercise that requires a good technical training along with a broad knowledge in large areas of internal medicine.

Prevalence and incidence of CKD in Algeria

According to recent statistics in Algeria, there have been 26,000 dialysis patients, 4,000 new cases per year and 8000 patients needing a transplant. From the 8000 patients only 20% have household potential donor. The Algerian legislation, for now, requires a First-Degree Living-Related Donor [2], for the kidney transplants process, therefore, 2,000 kidney transplants have been performed since the commencement of this technique in Algeria in 1986 [19]. In the same context, the head of the nephrology department at the hospital Nafissa Hamoud (ex-PARNET) cited that there is a "stagnation" given the increasingly important demand [3].

For the statistical modeling, and due to the lack of vigorously organized databases in Algeria, we limited ourselves to use of the CKD nephrology department register of the Batna hospital.

Database Characteristics

Batna is an Algerian city located in the region of Aurès of which it is the chief town, located 435 km southeast of Algiers and 113 km southwest of Constantine. This city is the 5th largest city in the country with 290,645 inhabitants (2008 Census). The register of chronic renal failure in Batna is a personal initiation of Nephrology department executives Batna hospital, mainly by [20]. Until 2017 there are 247 patients included in the registry of this monitoring process. In the context of this study, and view the presentation clinic, the following variables were selected: age of patient, sex , date of starting dialysis (the difference between the date of the transplant operation and actual start of dialysis), date of death (or survival time in months) (*i.e.*) the difference between the dialysis start date and the date of death or date of end of study, Body Mass Index, $BMI = \frac{Weight}{(Height)^2} * 100.$, smoking factor (Yes, No), initial disease (Diabetic nephropathy (DN), Hypertensive nephropathy (HN) and Other).

The table below describes the level and dispersion of these variables, the mean age of patients included in the registry is 50 years, but with a standard deviation of **SD = 17.9** years of age, this is a sample highly dispersed.

Table2. Summary statistics of the database

1.1	VARIABLES	1.2	\bar{X}	1.3	SD	1.4	N (%)
1.5	AGE	1.6	50.4	1.7	17.9	1.8	-
1.9	WEIGHT	1.10	61.3	1.11	13.4	1.12	-
1.13	HEIGHT	1.14	163.2	1.15	14.6	1.16	-
1.17	BMI	1.18	24.1	1.19	13.9	1.20	-
1.21	CREATININE	1.22	105.3	1.23	37.8	1.24	-
1.25	SEX (<i>MEN</i>)	1.26	-	1.27	-	1.28	137 (55.5)
1.29	SMOKING (<i>YES</i>)	1.30	-	1.31	-	1.32	103 (58.3)
1.33	INITIALS DISEASE :	1.34		1.35		1.36	
1.37	DIABETIC NEPHROPATHY	1.38	-	1.39	-	1.40	60 (24.3)
1.41	HYPERTENSIVE NEPHROPATHY	1.42	-	1.43	-	1.44	82 (33.2)
1.45	OTHER	1.46	-	1.47	-	1.48	105 (42.5)

Source : Estimated from the Register.

Fifty five percent (55%) of patients are male (137 patients), 25% of dialysis patients are diabetic (DT1 and DT2), for the initial diseases of dialysis patients, there are 60 patients (24%) who have DN as an initial disease. 58.3% of patients are smokers, and 33% of patients have hypertensive nephropathy as initial disease.

Results & Discussion

In the first step of analysis, we didn't adjust the risk factors. Results showed that the mean of survival time among the patients is 180.12 months (equivalently 15 years). By sex we found that:

- For men: $E(T) = 179$ months, or: 14.9 years.
- For women: $E(T) = 182$ months or 15.2 years.

So, in average (over the follow-up period), women are more likely to survive than men. There is a decreased regression of the survival function $S(t)$ over the early period of the follow-up. We recorded 10 deaths in the first year of follow-up, (*i.e.*) 32% of deaths, the graph stabilize over the subsequent periods of follow-up.

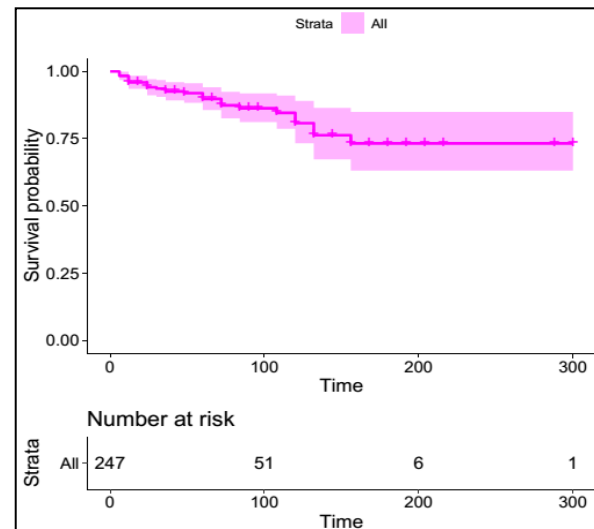


Figure 2. Graph of survival function $S(t)$

According to the results in Table (3), a first step of analysis is to select the best model that fits well the data. To do so, two statistical information criteria were used, AIC (Akaike Information Criterion) [21], and BIC (Bayesian Information Criterion) [22]. The values of both criteria were almost identical for both models. Therefore, both models have almost the same data adjustment qualities.

Table3. Estimation Results of the Exponential and Weibull models

Variables		Exponential		Weibull	
Intercept		10.37	(1.29) **	9.49	(1.17) **
sex		0.03	-0.37	0.07	-0.3
Age		-0.04	(0.01) ***	-0.04	(0.01) **
BMI		-0.02	(0.01) **	-0.01	-0.01
Smoking		-0.56	-0.47	-0.52	-0.38
Initial disease	HNP	-1.27	-1.16	-1.09	-0.93
	DNP	-1.78	(1.03) **	-1.5	(0.85) **
	Other	-0.78	-1.06	-0.65	-0.85

Source: Elaborated by the Authors. (**) if the parameter is statistically significant

Although we observed, in descriptive analysis, a slight difference in average between men and women, we must control the difference of the survival time between men and women by using the test of χ^2 . In R program, the command below is used: `(survdif (survdialyse ~ sex, data = dialysebatna))`. The p-value is $p = 0.63 > 0.05$. In the multivariate models, the underlying coefficient is not significant: $\beta^{sex_e} = 0.03$, $\beta^{sex_e} = 0.07$, for the exponential and Weibull models (respectively). Figure (3), clearly shows the indifference of the survival time between men and women, the slight difference mentioned above is observed in the long term; on the curve, almost from the interval [150 – 200].

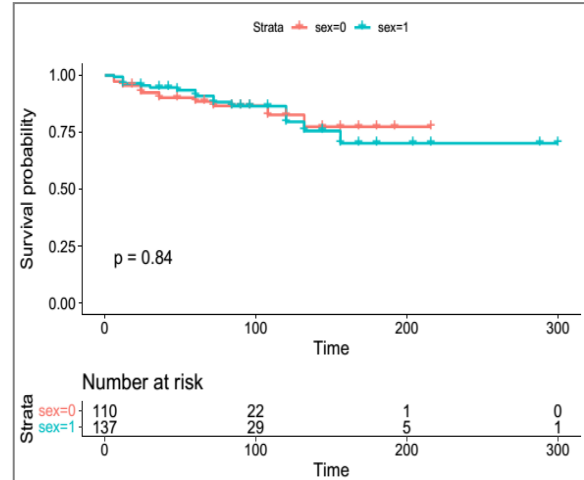


Figure 3. Plots of Survival functions $S(t)$ by sex

Smoking effect on Kidney Failure Disease

For smoking, its discriminatory effect does not clear on the first periods of follow-ups, [0, 130], Figure (4). However, this effect is observed on the follow-up interval [140 - 300], (i.e.). Over a short follow-up period, there was no difference in survival between smokers and non-smokers, but in the long term such a difference could be revealed (Figure 4).

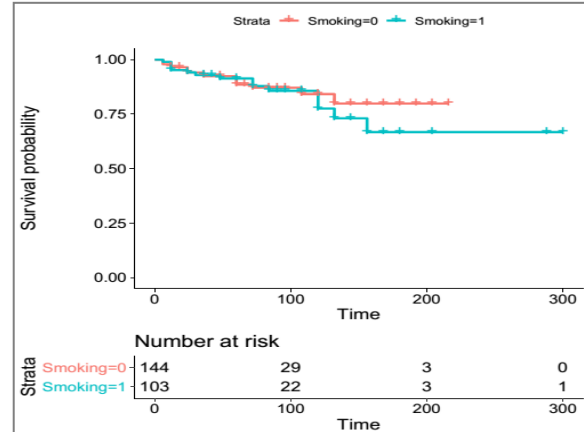


Figure 4. Plots of survival functions by smokers and non-smokers

This indifference is confirmed by the *log-rank* test which provided a **p - value = 0.58 > 0.05**. Even at the multivariate analysis, Table (3) showed that the coefficient relative for the smoking factor is not significant for both estimated models (Exponential and Weibull).

Patient age and death risk

According to the registry data, 52% of deaths are over the age of 60, which explains that this disease will be fatal with the progression of the patient's age (*noting that this percentage is primarily estimated at the base of patients in Hemo-dialysis, those who have had a kidney transplant are not included*). However, 12.3% of deaths occur between the ages of 20 and 40, a rate that could be less if the renal transplant process was expanded using the cadaveric donor kidneys.

The multivariate estimation results showed that the age of the patient has slight effect on survival, with an estimated coefficient for the two models : $\beta^{age} = -0.04$. In terms of the risk function, the hazard rate is = $exp^{-0.04} = 0.961$, which means that an increase of the age by one year yields an increase of the risk of death by 3.9 %. In other words, being young, adult or elderly does not generate a big survival benefit or risk of death for renal failure; (or to prolong or decrease the survival of a person with CKD). Recalling at this level that although people over the age of 60 constitute 52% of our study sample, this slice during modeling has no more risk of death compared to other age groups; this fact is the result of the interaction among the variables X_i when estimated the models.

In the current paper, we didn't study the genetic effect of the disease on the consistency and robustness of our model estimates, (*i.e.*) the case where the sample contains dialysis patients from the same family, at this level modeling of correlated survival data would be the appropriate choice [23].

Obesity and chronic renal disease

Regarding the overweight factor, Weisinger et al. [24] tried to report the epidemiological relationship between obesity and CKD (in particular, *nephriticrange proteinuria*). The relationship between obesity and the development of CKD is confirmed also by the study of Hall et al. [25].

Excess fat is closely associated with the development of diabetes and hypertension, two chronic diseases alone responsible for 50-60% of cases of chronic kidney failure. So, we can imagine that the relationship between obesity and CKD is an indirect one, the coefficient relating to the factor BMI is weakly significantly, $\beta^{BMI} = -0.01$. The hazard rate is =

$exp^{-0.01} = 0.99$, so an increase of the BMI index by one unit, the risk of death increases by 1 %.

Initial Diseases and CKD

Figures in the register showed that 24.3% of deaths over the follow-up period have as initial disease Nephropathy Diabetic and 33.2% have Nephropathy Hypertensive (**Table 2**). This result confirms the etiological factors of chronic renal failure. Statistically, this is established by the χ^2 test, where the $p - value = 0.0001 < 0.05$, we see clearly the difference of survival between patients with Hypertensive Nephropathy and Diabetic Nephropathy as initial diseases.

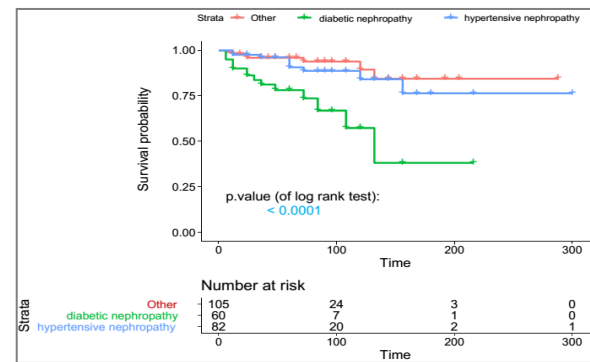


Figure 5: Plots of survival functions by the initial disease of the patient

Figure (5) illustrates the curves of survival functions of the patients whose initial disease is diabetic nephropathy, hypertensive nephropathy and unknown (Other). For the multivariate analysis in Table (3), patients whose initial disease is diabetic nephropathy have, 77% $[(1 - exp^{-1.5}) * 100]$; as an excess hazard rate of disease for patient.

Furthermore, we found that women whose initial diseases are: diabetic nephropathy and hypertensive nephropathy is characterized by a low survival (*thus, a high risk of death*) compared to male dialysis patients who have the same initial diseases. About diabetic nephropathy, the type of diabetes (DT1 and DT2) was not included as a discriminate variable. For this point, the study of Feigerlova *et al.* [5], on diabetic nephropathy, the risk of death and decline of kidney function, have concluded that there is no difference between DT1 and DT2 after adjustment for major risk factors.

Conclusion

The objective of this study is to estimate the effects of set of prognostic factors on survival of a sample of 247 patients with chronic failure disease followed-up over the period (1987-2017) at the nephrology department in Batna hospital, Algeria. For that, regression survival models were fitted and estimated, and a brief theoretical overview of these models were discussed including the underlying assumptions were cited in this analysis: the survival functions of the exponential model, the Weibull model and the Likelihood estimation method.

Findings displayed that 32% of deaths are recorded in the first year of follow-up, which shows that these patients arrive at the hospital in an advanced stage of the disease, a result which also confirms the insufficiency or lack of culture of the disease, diagnosis and early detection of this disease. Results showed no considerable difference between men and women in terms of survival and risk of death by this disease during the study period. For a short follow-up period, there was no difference in survival between smokers and non-smokers, but in the long run such a difference was observed.

Another result depicted that 58% of deaths had as initial disease: Nephropathy diabetic or Hypertensive, a result confirmed by the majority of clinical and epidemiological studies carried out. Thus, the Algerian government must first target hypertension and diabetes for a better management of kidney diseases. Another result shows that older people have a higher risk of death, a significant effect of obesity on survival of renal failure is also found in modeling, in the last point of our analysis.

It should be noticed that our results are limited by two contexts: a spatiotemporal context and a context of the practical difficulties encountered during the achievement of this study; the two major difficulties are, firstly, the lack of a national registry (or database) of the kidney failure chronic disease that covers also the transplants process; this national database is either a necessity and a practical requirement to conduct researches in this field. Secondly, non-collaboration and difficulties to get access to the available statistics for some hospitals. If the practical and pedagogical obstacles in this field of research in Algeria will be resolved, future studies in this field will be more precise

and superior quality especially in the analysis of the quality of life of dialysis and / or transplant recipients.

Conflicts of interest

Authors do not declare any conflict of interest

Acknowledgments

We acknowledge the referees and reviewers of this journal for their efforts.

Funding

This work supports any funding

References

1. SANDT. (2019, 1 12). Retrieved from <http://www.sandt.asso.dz>
2. Santé. M. (2015). Santé Magasine. <http://santemag-dz.com> (38).
3. Santé.M. (2017). Santé Magasine. <http://santemag-dz.com> (58).
4. Yoshida, T., Takei, T., Shirota, S., & al. (2008). Risk factors for progression in patients with early stage chronic kidney disease in the Japanese population. *Intern Med Tokyo Jpn*, 47 (21), 1859-1864.
5. Feigerlova, E., Hadjadj, S.(2015). Décès,insuffisance rénale terminale et déclin de la fonction rénale chez sujets avec néphropathie diabétique : risques équivalents entre diabète de type 1 et de type 2. *Annales d'Endocrinologie* , 312-314.
6. Muntner, P., He, J., Astor, B., Folsom, A., & Coresh, J. (2005). . Traditional and non-traditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Journal of the American Society of Nephrology*, 16 (2), 529-538.
7. Esteban, C. C., Ricardo, C., & Ana, M. (2016). Smoking, Vascular Events, and ESRD inPatients With CKD. *American Journal of Kidney Disease*, 68 (3), 338-340.
8. Ricardo, A., Anderson, C., & Yang, W. (2015). Healthy lifestyle and risk of kidney disease progression, atherosclerotic events, and death in

- CKD: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *American Journal of Kidney Disease*, 65 (3), 412-424.
9. Burgess, S. (1989). *The estimation of structural models of unemployment duration with on-the-job search*. University of Bristol, Bristol.
 10. Carling, K., & Jacobson, T. (1995). Modeling unemployment duration in a dependent competing risks framework: identification and estimation. *Lifetime Data analysis*, 1.
 11. Richards, S. J. (2012). A handbook of parametric survival models for actuarial use. *Scandinavian Actuarial Journal*, 4, 233-257.
 12. Singh, R., & Mukhopadhyay, K. (2011). Survival analysis in clinical trials: Basics and must know areas. *Perspect Clin Res*, 1454-148.
 13. Brostrom, G. (2012). *Event History Analysis with R (First ed.)*. USA: Chapman & Hall/CRC.
 14. Weibull, W. (1951). A statistical distribution function of wide applicability. *ASME*, 18 (3).
 15. Cox, D. (1972). Regression models and life tables. *Journal of the Royal Statistical Society*, 34, 187-220.
 16. Lai. Chin-Diew (2014). *Generalized Weibull Distributions*. USA: Springer.
 17. Jong, S., & Mara, T. (2004). *Survival Analysis Using S: Analysis of Time to Event Data*. USA: Chapman & Hall/CRC.
 18. Olga, K. (2008). *Clinical Statistics: Introducing Clinical Trials, Survival Analysis , and Longitudinal Data Analysis*. Jones and Bartlett.
 19. Benhocine, L. (2014). Renal transplantation in Algeria. *3rd International Conference on Nephrology & Therapeutics*. Valencia, Spain.
 20. Chinar.A. (2015). Épidémiologie de l'insuffisance rénale chronique terminale à la daïra de Batna, Algérie. *Néphrologie & Thérapie*, 11 (5), 435.
 21. Akaike, H. (1973). Information theory and an extension of the maximum likelihood principle. Second International Symposium on Information Theory, 267-281.
 22. Schwarz, G. E. (1978). Estimating the dimension of a model. *Annals of Statistics*, 6 (2), 461-464.
 23. Tristan, L. (2002). Modèles Statistiques pour des Données de Survie Corréllées. Thèse de Doctorat . Paris-Grignon. , France: Institut National Agronomique.
 24. Weisinger, J., Kempson, R., Eldridge, F., & Swenson, R. (1974). The nephrotic syndrome: a complication of massive obesity. *Ann Intern Med*, 81 (4), 440-447.
 25. Hall, J., Henegar, J., & al, e. (2004). Is obesity a major cause of chronic kidney disease? *Advances in renal replacement therapy*, 11, 41-54.



Disponible en ligne

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


Article Original

Adhésion des professionnels de santé à la vaccination contre la COVID-19 dans le sud de l'Algérie

Acceptability of vaccination against covid-19 among healthcare professionals in southern Algeria

BOUAZIZ Hocine^{1,2*}, **NOUICER Adib**^{1,2}

¹ Faculté de médecine de Ouargla

² EPH de Ouargla

RESUME

Introduction : Un an après le début de la pandémie de COVID-19 et son impact sur la santé et l'économie, l'arrivée du vaccin représente l'ultime espoir pour combattre ce fléau. L'Algérie va lancer une campagne de vaccination de sa population dans les prochains jours, ayant pour objectif de réduire la morbi-mortalité attribuable à cette maladie. Outre le fait d'être un groupe prioritaire pour recevoir le vaccin, les professionnels de santé ont un rôle fondamental à jouer dans le succès des campagnes de vaccination. Notre étude sert à évaluer le degré d'adhésion du personnel de santé de l'hôpital de Ouargla à la vaccination contre la COVID-19. **Matériel et Méthodes :** C'est une étude descriptive transversale qui s'est déroulée au niveau d'un hôpital chef-lieu de la wilaya de Ouargla du 10 au 14 janvier 2021 (deux semaines avant le lancement de la campagne nationale de vaccination) et a intéressé les professionnels de santé qui étaient en activité durant cette période. **Résultats :** Parmi 143 professionnels de santé, seulement 51 (35,6%) avaient l'intention de se faire vacciner. Avoir des connaissances satisfaisantes sur la vaccination et sur l'efficacité du vaccin contre la COVID-19 est associé à une meilleure adhésion. La crainte d'éventuels effets secondaires était la raison la plus importante (plus de 63%) de l'hésitation à se faire vacciner. **Conclusion :** Les résultats de notre étude nous amènent à prévoir que la vaccination ne sera pas bien acceptée par le public tant qu'elle n'est pas bien acceptée par les vaccinés. Pour maximiser l'adoption du vaccin COVID-19, les autorités sanitaires devraient fournir aux professionnels de santé et à la population générale des informations crédibles sur l'innocuité et l'efficacité de ces vaccins par une communication rapide et large.

MOTS CLES: COVID-19, vaccination, professionnels de santé

ABSTRACT

Introduction : One year after the start of the Covid 19 pandemic and its impact on health and economics, the arrival of the vaccine represents the ultimate hope in responding this scourge. Algeria, like other countries, will launch a vaccination campaign against COVID-19 among the population, with the aim of reducing the morbidity and mortality attributable to this disease. In addition to being a priority group to receive the vaccine, healthcare professionals have a fundamental role to play in the success of vaccination campaigns. Our study aims to assess the Acceptability of vaccination against COVID-19 among healthcare professionals at Ouargla Hospital. **Material and Method:** This is a cross-sectional descriptive study which took place at the level of a chief town hospital in the wilaya of Ouargla from January 10 to 14, 2021 (two weeks before the launch of the national vaccination campaign) and had interested healthcare



professionals who were operating during this period. **Results:** Among 143 healthcare professionals only 51 (35.6%) intended to be vaccinated. Having a satisfactory knowledge of vaccination and effectiveness of the vaccine against COVID-19 is associated with better adherence. The most important reason (over 63%) of the reluctance was fear of possible side effects. **Conclusion:** The results of our study lead us to predict that as long as it is not well accepted by vaccinators, vaccination will not be well accepted by people. To maximize uptake of the COVID-19 vaccine, healthcare authorities should provide healthcare professionals and the general population with credible information about the safety and efficacy of these vaccines through rapid and broad communication.

KEYWORDS: COVID-19, vaccination, health care workers

* Auteur Correspondant. Tel.: +213661615196 ; fax: +0-000-000-0000.
Adresse E-mail: dr.bouaziz@yahoo.fr

Date de soumission : 19-04-2021
Date d'acceptation : 15-06-2021

DOI : 10.5281/zenodo.6024497

Introduction

En décembre 2019, le SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), un nouveau coronavirus a été identifié à Wuhan, en Chine [1]. Ce nouveau virus provoque la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19). Le 12 mars, cette maladie a été déclarée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme une pandémie [2]. Du 31/12/ 2019 Au 23/01/2021, 97 877 115 cas confirmés de COVID-19 ont été rapportés dans le monde, incluant 2 102 459 décès. En Algérie, on compte à la même date plus de 105 124 cas confirmés dont 2 856 décès [3].

A côté des mesures barrières prises par l'ensemble des pays, les vaccins représentent une nouvelle arme essentielle dans la lutte contre la COVID-19. Au 18 février 2021, au moins sept vaccins différents étaient disponibles sur le marché international. Parallèlement, plus de 200 vaccins candidats sont en cours de mise au point, dont plus d'une soixantaine sont en phase de développement clinique [4]. L'Algérie, à l'instar des autres pays du monde, va lancer une campagne de vaccination de sa population dans les prochains jours, dont l'objectif (selon le ministère de la santé) est de réduire la morbi-mortalité attribuable à la maladie (hospitalisations, admissions en soins intensifs et décès).

Protéger les professionnels de santé contre l'infection par le SARS-CoV-2 serait bénéfique pour eux-mêmes, leurs contacts familiaux et leurs patients, et essentiellement pour la préservation du système de santé. Outre le fait d'être un groupe prioritaire pour recevoir le vaccin, les professionnels de santé ont un rôle fondamental à jouer dans le succès des campagnes de vaccination. Ils sont perçus par la population comme une des sources d'information sur la vaccination les plus dignes de confiance.

Afin de mesurer l'adhésion de tous les acteurs à la campagne de vaccination, il est utile de s'appuyer sur des enquêtes d'acceptabilité évaluant les intentions de vaccination contre la COVID-19. Les résultats obtenus dans ces enquêtes permettent de mieux préparer cette campagne de vaccination, notamment à l'égard des informations à communiquer. Notre étude sert à évaluer le degré d'adhésion du personnel de santé de l'hôpital de Ouargla à la vaccination contre la COVID-19 et d'en identifier les facteurs associés.

Matériels and Méthodes

C'est une étude épidémiologique descriptive transversale de type CAP (connaissances, attitudes et pratiques) qui s'est déroulée au niveau de l'hôpital chef-lieu de la wilaya de Ouargla du 10 au 14 janvier 2021 (deux semaines avant le lancement de la campagne nationale de vaccination) et a intéressé le personnel de santé (médical et paramédical) qui étaient en activité durant cette période. L'étude était basé sur un questionnaire comprenant 44 questions dont les principales variables étudiées étaient : les connaissances sur la pandémie COVID-19 (la gravité, la solution à cette pandémie ...), les connaissances sur le vaccin contre COVID-19 (types de vaccins disponibles, efficacité, risques...), et l'attitude vis-à-vis de la vaccination contre COVID-19.

Nous avons calculé et présenté nos résultats sous forme d'effectifs et pourcentages pour toutes les variables (l'âge a été discrétisé en trois classes <35, 35-49 et ≥50 ans ; et l'expérience professionnelle a été discrétisée en quatre classes (<5, 5-9, 10-14 et ≥15 ans).

Nous avons ensuite effectué une analyse univariée à l'aide d'un test du chi-deux pour examiner les facteurs associés à l'intention de se faire vacciner contre la COVID-19. Toutes les variables avec $p < 0,20$ dans l'analyse univariée (sexe, âge, responsabilité morale, connaissances sur la vaccination et sur l'efficacité du vaccin) ont été incluses dans un modèle multivarié de régression logistique. Des estimations des Odds Ratio (OR) ajustés et leurs intervalles de confiance (IC) à 95% ont été effectuées. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative. Le traitement et l'analyse des données ont été réalisés à l'aide du logiciel SPSS version 21.

Résultats

Parmi les 151 professionnels de santé en activité durant la période de l'étude, 143 (94,7%) ont été interrogés et 8 (5,3%) ont refusé de répondre. Parmi les 143 répondants, 72,03% étaient des femmes ; 65,03% étaient des infirmiers, 24,48% des médecins et 10,49% des aides-soignants ; 92,31% étaient âgés de moins de 50 ans (une moyenne de 34,95 ans et un écart type de 9,53 ans) ; 44,06% avaient une expérience de moins de 5 ans (Tableau 1).

Parmi les 143 répondants, 19,58% présentaient des maladies chroniques, 55,32% avaient des personnes vulnérables dans leur ménage et 39,86% étaient vaccinés contre la grippe saisonnière. Près de 1/5 (19,58%) ne croyaient pas à la gravité de la COVID-19, 46,86% considéraient que les informations reçues des autorités de santé étaient contradictoires. Plus de 3/4 (75,52%) se considéraient avoir des connaissances insatisfaisantes sur le vaccin contre la COVID-19, dont 28,67% d'entre eux disaient qu'ils n'avaient pas entendu parler de ce vaccin. Près de la moitié (46,15%) pensaient que ce vaccin pourrait causer des maladies (Tableau 2).

Parmi les 143 professionnels de santé seulement 51 (35,66%) avaient l'intention de se faire vacciner (Tableau 2). Ce taux était de 52,50% chez les hommes, 29,12% chez les femmes, 40% chez les médecins, 36,56% chez les infirmiers et 20% chez les aides-soignants, 39,28% chez ceux présentant des maladies chroniques et 39,74% chez ceux ayant des personnes vulnérables dans leur ménage (Tableau 3). La crainte des effets secondaires éventuels est la raison principale (63,33%) d'hésitation, en plus de 17,78% qui ne croient pas à la vaccination (Tableau 2).

En analyse multivariée on a trouvé que les professionnels de santé ayant des connaissances satisfaisantes sur la vaccination et sur l'efficacité du vaccin contre la COVID-19 avaient l'intention de se faire vacciner plus que ceux n'ayant pas des connaissances sur la vaccination et sur l'efficacité du vaccin avec des OR ajustés de 2,86 et 4,42 respectivement. En analyse univariée, en plus de ceux cités ci-dessus, les facteurs associés à l'intention de se faire vacciner étaient : le sexe masculin (OR= 2,68 et $P < 0,01$) et avoir une responsabilité morale (OR=2,08 et $p < 0,04$). L'âge, la profession, l'expérience professionnelle, avoir des parents vulnérables et l'atteinte par des maladies chroniques n'avaient pas d'impact sur l'intention de se faire vacciner, de même que la vaccination antérieure contre la grippe saisonnière (Tableau 3).

Tableau 1: Caractéristiques démographiques des professionnels de santé

Variables		Effectif	%
Sexe	Femme	103	72,03
	Homme	40	27,97
Age (ans)	<35	83	58,04
	35-49	49	34,27
	≥ 50	11	07,69
Profession	Aides-soignants	15	10,49
	Médecin	35	24,48
	Infirmier	93	65,03
Expérience (ans)	≥15	36	25,17
	10-14	13	09,09
	5-9	31	21,68
	<5	63	44,06

Tableau 2: connaissances des professionnels de santé sur la COVID-19, sur le vaccin et attitude vis-à-vis de la vaccination contre la COVID-19

Variable		Effectifs	Pourcentage
Avez-vous une maladie chronique ?	Oui	28	19,58
	Non	115	80,42
Avez-vous des parents vulnérables ?	Oui	78	55,32
	Non	63	44,68
Êtes-vous vaccinés contre la grippe saisonnière ?	Oui	57	39,86
	Non	86	60,14
La COVID-19 était une maladie grave ?	en accord	63	44,06
	fortement en accord	52	36,36
	en désaccord	28	19,58
Vos connaissances sur la vaccination contre COVID-19 sont	Satisfaisantes	35	24,48
	Non satisfaisantes	108	75,52
Le vaccin contre le COVID-19 pourra causer la maladie ?	Oui	66	46,15
	Non	77	53,85
Avez-vous des informations sur les types de vaccins ?	Oui	58	40,56
	Non	85	59,44
Les bénéfices du vaccin dépassent largement les risques d'effets secondaires	Oui	52	36,62
	Non	90	63,38
Les informations reçues par les autorités de santé étaient	Contradictaires	67	46,85
	Utiles	76	53,15
Pensez-vous que le vaccin contre le COVID-19 sera efficace ?	Oui	64	45,39
	Non	77	54,61
Avez-vous l'intention de recevoir la vaccination contre le COVID-19 ?	Oui	51	35,66
	Non	92	64,34
Si non, merci de justifier	Présence de contre-indications	02	02,22
	Je ne suis pas à risque	13	14,44
	Manque de temps	02	02,22
	Crainte des effets secondaires	57	63,33
	Je suis contre les vaccins	16	17,78

Tableau 3 : Facteurs associés à l'intention de se faire vacciner contre la COVID-19 : Analyse univariée

Facteurs		Pour la vaccination	OR	IC à 95%		p (X ²)
		Effectif (%)				
Sexe	Homme	21 (52,50)	2,68	1,26	5,50	0,01
	Femme (réf)	30 (29,12)				
Age (ans)	20-34 (réf)	33 (39,75)	-	-	-	0,08
	35-49	12 (24,49)	0,49	0,22	1,08	
	≥ 50	06 (54,54)	1,81	0,51	6,44	
Profession	Aides soignants (réf)	03 (20,00)	-	-	-	0,38
	Infirmier	34 (36,56)	-	-	-	
	Médecin	14 (40,00)	-	-	-	
Expérience (ans)	≥15	14 (38,88)	-	-	-	0,66
	10-14	05 (38,46)	-	-	-	
	5-9	19 (61,29)	-	-	-	
	<5	13 (20,63)	-	-	-	
M. Chronique	Oui	11 (39,28)	-	-	-	0,66
	Non (réf)	40 (34,78)				
Responsabilité morale	Oui	35 (43,20)	2,08	1,04	4,40	0,04
	Non (réf)	16 (26,67)				
Parents vulnérables	Oui	31(39,74)	-	-	-	0,23
	Non (réf)	19 (30,15)				
Connaissances sur la vaccination	satisfaisantes	21 (60,00)	3,90	1,75	8,65	0,001
	Non satisfaisantes (réf)	30 (27,78)				
Efficacité du vaccin	Oui	35 (54,7)	4,98	2,36	10,80	0,0001
	Non (réf)	15 (19,5)				
Vacciné par anti-grippal	Oui	22 (38,6)	-	-	-	0,59
	Non (réf)	29 (33,7)				

Tableau 4: Facteurs associés à l'intention de se faire vacciner contre la COVID-19 : Analyse multivariée

Facteurs		Pour la vaccination	régression logistique			
		Effectif (%)	OR	IC à 95%	p	
Sexe	Homme	21 (51,2)	1,90	0,78	4,65	0,15
	Femme (réf)	30 (29,1)				
Age (ans)	<35 (réf)	33 (39,7)	-	-	-	
	35-49	12 (24,5)	0,32	0,12	1,01	0,06
	≥ 50	6 (54,5)	0,80	0,18	3,39	0,76
Responsabilité morale	Oui	35 (43,2)	1,14	0,47	2,77	0,76
	Non (réf)	16 (26,7)				
Connaissances sur la vaccination	satisfaisantes	21 (60)	2,86	1,15	7,13	0,02
	Non satisfaisantes (réf)	30 (27,8)				
Efficacité du vaccin	Oui	35 (54,7)	4,42	1,83	10,69	0,001
	Non (réf)	15 (19,5)				

Discussion

Dans cette étude, nous avons observé que seulement 35,66% des répondants avaient l'intention de se faire vacciner contre la COVID-19. Le reste (64,34%) des professionnels de santé, même ceux ayant un risque de développer des formes graves (malades chroniques), ayant des personnes vulnérables dans leur ménage ou qui avaient déjà travaillé dans le service de prise en charge des patients atteints de COVID-19, n'acceptent pas de recevoir ce vaccin. Or 57,45% des personnels pensaient qu'ils avaient une responsabilité morale de se faire vacciner, et 62,68% disaient que la vaccination massive contre le COVID-19 pourrait réduire le fardeau de travail pour les professionnels de santé et qu'elle resterait, en association avec le protocole de santé la seule solution pour cette pandémie. Les résultats obtenus en analyse multivariée illustrent que les facteurs associés à l'intention de se faire vacciner étaient le fait d'avoir des connaissances satisfaisantes sur la vaccination et sur l'efficacité du vaccin contre la COVID-19.

Dans une étude menée auprès des professionnels de santé en France, les hommes avaient l'intention de se faire vacciner contre la COVID-19 plus que les femmes

[5]. Le même constat est observé dans notre étude mais seulement en analyse univariée, ce qui peut être expliqué par la petite taille de notre échantillon. Plusieurs rapports indépendants démontrent des risques plus élevés d'atteinte, de complications, et de décès de COVID-19 chez les hommes [6] ce qui peut inciter les hommes à accepter la vaccination. Dans notre étude, l'expérience professionnelle n'a pas d'impact sur l'intention de se faire vacciner, de même que la profession, contrairement à ce qui était observé dans d'autres études où les médecins avaient plus l'intention de se faire vacciner que les paramédicaux [7]. Nous avons également observé que le taux de vaccination antérieure contre la grippe saisonnière dépasse l'intention de se faire vacciner contre la COVID-19, contrairement à ce qui était observé chez les professionnels de santé en France et dans les régions francophones de Belgique et du Canada [7], en Chine [8] et même chez la population générale aux États-Unis [9].

La raison la plus courante de l'hésitation à la vaccination des professionnels de santé est une connaissance insuffisante de son profil d'innocuité, en plus des problèmes de sécurité des vaccins. Cela signifie qu'ils ont des doutes sur le pronostic de déroulement de la campagne de vaccination contre la COVID-19, en

continuité avec des doutes antérieurs qu'ils présentent face à ce virus, et ils jugeaient qu'ils n'avaient pas été bien informés par les autorités de santé sur cette campagne de vaccination. Les interventions les plus efficaces pour lutter contre l'hésitation sont celles qui visent à accroître les connaissances et la sensibilisation en matière de vaccination, à améliorer l'accès à la vaccination, à cibler des populations spécifiques (professionnels de la santé) et à impliquer des chefs religieux pour promouvoir la vaccination [10,11].

Une de nos limites est le faible effectif de notre échantillon et la méthode d'échantillonnage utilisée (choix raisonné) ce qui rend notre échantillon pas tout à fait représentatif de tous les professionnels de notre hôpital, où il y a 159 médecins, 361 infirmiers et 65 aides-soignants.

Conclusion

Les professionnels de la santé jouent un rôle important dans le succès des campagnes de vaccination massive par leur influence positive sur la décision de la population. Notre étude nous amène à prévoir que la vaccination ne sera pas bien acceptée par le public tant qu'elle n'est pas bien acceptée par les vaccinés. Pour maximiser l'adhérence à la vaccination contre la COVID-19 et renforcer la confiance, les autorités sanitaires devraient fournir aux professionnels de la santé et à la population générale des informations crédibles sur l'innocuité et l'efficacité de ces vaccins par une communication rapide et large en utilisant les différents types de médias, et en luttant contre la désinformation qui se répand déjà via les médias sociaux.

Conflits d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Financement

Cette recherche n'a reçu aucun financement externe.

Références

1. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. *Nature* 2020;579(7798):270-3.
2. Allocution liminaire du Directeur général de l'OMS lors du point presse sur la COVID-19 - 11 mars 2020 n.d. [https://www.who.int/fr/director-](https://www.who.int/fr/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020)

3. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard n.d. <https://covid19.who.int> (accessed February 19, 2021).
4. Vaccins contre la COVID-19 n.d. <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines> (accessed February 23, 2021).
5. Gagneux-Brunon A, Detoc M, Bruel S, Tardy B, Rozaire O, Frappe P, et al. Intention to get vaccinations against COVID-19 in French healthcare workers during the first pandemic wave: a cross-sectional survey. *J Hosp Infect* 2021;108:168–73. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.11.020>.
6. Galbadage T, Peterson BM, Awada J, Buck AS, Ramirez DA, Wilson J, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Sex-Specific COVID-19 Clinical Outcomes. *MedRxiv* 2020:2020.05.11.20098673. <https://doi.org/10.1101/2020.05.11.20098673>.
7. Verger P, Scronias D, Dauby N, Adedzi KA, Gobert C, Bergeat M, et al. Attitudes of healthcare workers towards COVID-19 vaccination: a survey in France and French-speaking parts of Belgium and Canada, 2020. *Eurosurveillance* 2021;26. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.3.2002047>.
8. Wang K, Wong ELY, Ho KF, Cheung AWL, Chan EYY, Yeoh EK, et al. Intention of nurses to accept coronavirus disease 2019 vaccination and change of intention to accept seasonal influenza vaccination during the coronavirus disease 2019 pandemic: A cross-sectional survey. *Vaccine* 2020;38:7049–56. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.09.021>.
9. Malik AA, McFadden SM, Elharake J, Omer SB. Determinants of COVID-19 vaccine acceptance in the US. *EClinicalMedicine* 2020;26:100495. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100495>.
10. Jarrett C, Wilson R, O'Leary M, Eckersberger E, Larson HJ. Strategies for addressing vaccine hesitancy – A systematic review. *Vaccine* 2015;33:4180–90. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.04.040>.
11. French J, Deshpande S, Evans W, Obregon R. Key Guidelines in Developing a Pre-Emptive COVID-19 Vaccination Uptake Promotion Strategy. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17. <https://doi.org/10.3390/ijerph17165893>.



Disponible en ligne

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


Article Original

Antibiogramme d'urgence au cours des bactériémies : évaluation des résultats de sensibilité aux antibiotiques

Direct disk diffusion test during bacteremia: evaluation of the antibiotic susceptibility results

AKBI Samar^{1,2*}, **AHMED Nassim**^{1,2}, **AGGOUNE Nadjet**^{1,2}, **ZEROUKI Ali**^{1,2}

¹ Département de pharmacie, Faculté de médecine, Université d'Alger 1 Benyoucef Benkbedda, Algérie

² Service de microbiologie, Hôpital Central de l'Armée, Alger, Algérie

RESUME

Introduction : Les bactériémies constituent des urgences mettant en jeu le pronostic vital des patients. L'instauration précoce d'une antibiothérapie adéquate permet d'en réduire la mortalité et morbidité. L'objectif de ce travail était d'évaluer les résultats obtenus avec l'antibiogramme d'urgence, pratiqué directement à partir des flacons d'hémoculture positifs sur milieu Mueller-Hinton CHROMagar Orientation (CHROMagar 4, place du 18 Juin 1940 - 75006 Paris, France) et de les comparer à ceux obtenus avec l'antibiogramme standard. **Méthodes :** Pour ce faire, 124 souches isolées de 124 flacons ont été testées vis-à-vis de 21 molécules antibiotiques. Les diamètres obtenus ont été lus après 8h et 18h d'incubation et interprétés grâce aux abaques de lecture du CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) puis comparés à ceux obtenus avec l'antibiogramme standard. **Résultats :** Il en est ressorti qu'après 18 heures d'incubation, les résultats étaient extrêmement satisfaisants : 94,43% CA (Concordance), 0,24% ME (Erreur Majeure) et 0.00% VME (Erreur Très Majeure), alors que les résultats étaient moins concluants après 8 heures d'incubation (87,32% CA). Les meilleurs %CA ont été obtenus avec la gentamicine, sulfaméthoxazole+triméthoprime, levofloxacine, ampicilline et cefoxitine à 8h (tous >93%) et à 18h (tous >97%). Aussi, les BGN non fermentaires ont enregistré les meilleurs résultats avec 98,74% CA à 18h et les staphylocoques les plus faibles avec 90,70% CA à 18h. **Conclusion :** Les résultats encourageants obtenus dans le présent travail présagent une possible future implémentation de l'antibiogramme d'urgence en routine. L'antibiogramme standard demeure néanmoins la technique de référence.

MOTS CLES : Antibiogramme direct, Antibiotique, Bactériémie, Hémoculture, Technique de diffusion des disques

ABSTRACT

Introduction: Bacteremias are life-threatening emergencies. The early initiation of an adequate antibiotic therapy reduces mortality and morbidity. The aim of this work was to evaluate the results obtained with the direct AST (Antimicrobial Susceptibility Testing), carried out directly from positive blood-cultures on Mueller-Hinton CHROMagar medium (CHROMagar 4, place du 18 Juin 1940 - 75006 Paris, France) and to compare them with those obtained by the standard AST. **Methods:** To do this, 124 strains isolated from 124 bottles were tested against 21 antibiotics. The resulting diameters were read after 8 hours and 18 hours of incubation, interpreted using the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) breakpoints and compared to those obtained with the standard method. **Results:** It was found that the results were extremely satisfactory after 18 hours incubation: 94,43% CA (Categorical Agreement), 0,24% ME (Major Error) and 0,00% VME (Very Major Error), compared to less conclusive results after 8 hours of incubation (87,32% CA). The best %CA were obtained with gentamicin, sulfamethoxazole+trimethoprim, levofloxacin, ampicillin



and cefoxitin at 8 hours (all >93%) and 18 hours (all >97%). Also, non-fermenting GNB recorded the best results with 98,74%CA at 18h and Staphylococcus species the lowest ones with 90,70% CA at 18h. **Conclusion:** The encouraging results obtained during the present study suggest a possible future implementation of the direct-from-blood culture AST as a routine technique. However, the standard AST remains the reference technique.

KEY WORDS: Direct AST, Antibiotic, Bacteremia, Blood culture, Disk diffusion technique

* Auteur correspondant. Tel.: 0770 32 23 85; fax: +0-000-000-0000.
Adresse E-mail: samakbi28@gmail.com

Date de soumission: 23/04/2021
Date d'acceptation: 16/09/2021

DOI : 10.5281/zenodo.6024543

1. Introduction

Le sang est un milieu normalement stérile. Les bactériémies sont définies comme la présence de bactéries dans le sang sous forme de décharges à partir d'un foyer infectieux [1,2]. Elles constituent aujourd'hui encore un problème majeur de santé publique. En effet, différentes études ont pu révéler leur incidence [3-6], mais aussi la mortalité [7-12] et la morbidité en rapport, notamment en termes d'allongement de la durée moyenne et de coût d'hospitalisation [13,14].

L'état bactériémique est une urgence absolue. La mortalité augmente ainsi de 7,6% pour chaque heure passée avant l'instauration d'un traitement adéquat [15]. Or, dans près de 40% des cas, l'antibiothérapie probabiliste administrée est inadaptée [16], d'où l'intérêt de sa réévaluation rapide en se basant sur les résultats du diagnostic bactériologique remis par le laboratoire de microbiologie.

Les hémocultures sont le gold-standard dans le diagnostic des bactériémies. Cependant, leurs délais d'obtention variables, entre 72h à 10 jours ou plus, sont incompatibles avec les situations d'urgence. Il paraît alors nécessaire de les raccourcir. Ceci est rendu possible grâce à l'instauration de techniques d'identification rapide et de tests de sensibilité aux antibiotiques, réalisables directement à partir des flacons d'hémoculture [17,18]. Expérimenté depuis les années 1980, l'antibiogramme d'urgence n'est pas une technique nouvelle [19,20]. Néanmoins, il bénéficie depuis quelques années d'un regain d'intérêt et d'une attention particulière de la part des sociétés savantes notamment la SFM (Société Française de Microbiologie) [21], l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) [22,23], ainsi que le CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) [24]. L'objectif du travail présenté dans cet article est d'évaluer les résultats obtenus avec l'antibiogramme d'urgence appliqué aux hémocultures.

2. Matériel et méthodes

La présente étude est une étude prospective, menée à l'Hôpital Central de l'Armée à Alger sur une période de 5 mois allant de novembre 2019 à mars 2020. Tous les flacons d'hémoculture provenant de patients bactériémiques ayant signalé une croissance bactérienne et répondant aux critères d'inclusion mentionnés ci-après ont été retenus pour la suite de l'étude. Ces critères étaient les suivants : flacons d'hémoculture appartenant au système BacT /ALERT 3D (bioMérieux) ou BD BACTEC FX 40 (Becton Dickinson), un délai entre le signal de croissance et le retrait du flacon de l'automate inférieur à 18 heures et un aspect monomorphe à la coloration de Gram des frottis réalisés directement à partir des flacons d'hémoculture positifs (image 1). Ont été exclus de cette étude : les flacons hors délai, les flacons appartenant à un même set (seul le premier flacon ayant signalé positif a été retenu), ainsi que ceux présentant un aspect polymorphe à la coloration de Gram (image 2) ou contenant des levures.

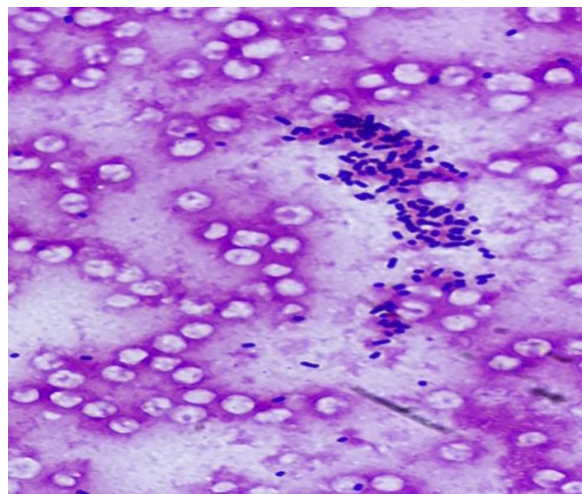


Image 1 : Aspect monomorphe d'une coloration de Gram d'un frottis réalisé directement à partir d'un flacon d'hémoculture positif (présence de Coccobacilles) ©Samar Akbi

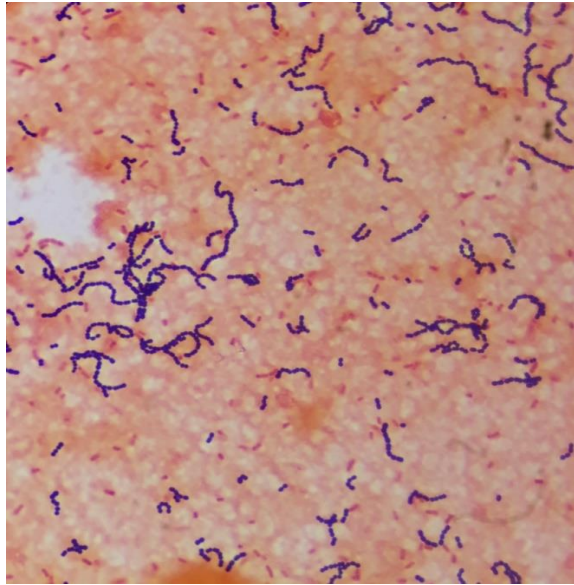


Image 2 : Aspect polymorphe d'une coloration de Gram d'un frottis réalisé directement à partir d'un flacon d'hémoculture positif (présence de BGN et CGP) ©Samar Akbi

L'échantillonnage ainsi obtenu a été élargi grâce au recours à la technique de l'inoculation. Cette dernière consiste à inoculer dans des flacons d'hémoculture stériles des souches bactériennes pures isolées de différents prélèvements cliniques et présentant différents profils de résistance. Ces mêmes souches ont été ensuite à nouveau introduites dans leurs systèmes d'incubation respectifs selon la méthode décrite par Sukantha Chandrasekaran et al. [24]. Tous les flacons sélectionnés pour la conduite de l'étude (flacons patients + flacons inoculés) ont subi un dénombrement de l'inoculum bactérien suivant la méthode décrite par Paquin Cédric [25]. Un antibiogramme d'urgence a été réalisé pour ces flacons selon la méthode décrite par le CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) [24]. Le présent travail a pour particularité la réalisation de l'antibiogramme d'urgence sur milieu Mueller-Hinton CHROMagar Orientation fourni par CHROMagar (4, place du 18 Juin 1940 - 75006 Paris, France). Ce milieu présente l'avantage de combiner identification et étude de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques [26]. En effet, il a permis d'établir une identification présomptive précoce des souches bactériennes (image 3) confirmée par le recours aux galeries biochimiques ; d'obtenir des diamètres plus nets et plus évidents à mesurer (image 4) ainsi qu'une meilleure distinction des cultures polymicrobiennes contaminées (image 5).

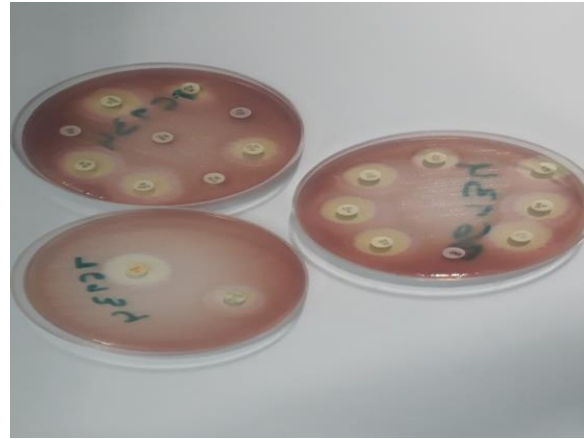


Image 3 : Antibiogramme d'urgence d'une *Escherichia coli* sur milieu MH CHROMagar, lecture à 18 heures ©Samar Akbi

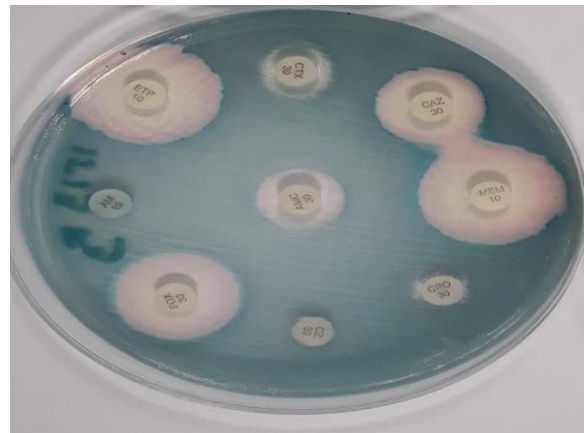


Image 4 : Diamètres d'inhibition nets et bien lisibles après 18h d'incubation sur milieu MH CHROMagar d'un antibiogramme d'urgence ©Samar Akbi

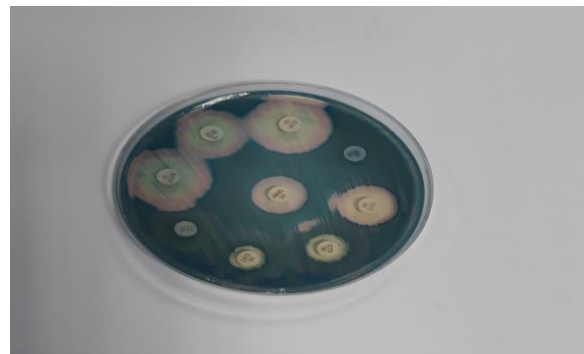


Image 5 : Antibiogramme d'urgence polymicrobien contaminé présentant des doubles diamètres d'inhibition ©Samar Akbi

Le choix des antibiotiques à tester s'est basé sur les résultats de la coloration de Gram d'un frottis réalisé directement à partir des flacons d'hémoculture. Pour les bacilles à Gram négatif (BGN), la liste suivante a été appliquée : Amoxicilline + Acide clavulanique (AMC) 20/10µg, Ampicilline (AM) 10µg, Céfazoline (CZ) 30µg, Céfoxitine (FOX) 30µg, Cefotaxime (CTX) 30µg, Ceftazidime (CAZ) 30µg, Céftriaxone (CRO) 30µg, Ertapénème (ETP) 10µg, Méropénème (MEM) 10µg, Imipénème (IPM) 10µg, Gentamicine (GN) 10µg, Amikacine (AN) 30µg, Tobramycine (TOB) 10µg, Ciprofloxacine (CIP) 5µg, Lévofloxacine (LVX) 5µg, Sulfaméthoxazole + Triméthoprime (SXT) 1.25/23.75µg. Pour ce qui est des cocci à Gram positif (CGP), les antibiotiques utilisés ont été : Céfoxitine (FOX) 30µg, Imipénème (IPM) 10µg, Amikacine (AN) 30µg, Gentamicine (GN) 10µg, Erythromycine (E) 15µg, Clindamycine (CC) 2µg, Teicoplanine (TEC) 30µg, Vancomycine (VA) 30µg, Ciprofloxacine (CIP) 5µg, Rifampicine (RA) 5µg, Sulfaméthoxazole + Triméthoprime (SXT) 1.25/23.75µg. Les diamètres d'inhibition obtenus ont été lus au bout de 8 heures et 18 heures d'incubation et interprétés grâce aux abaques de lecture du CLSI [27]. Aussi, toutes les souches provenant des flacons sélectionnés ont également fait l'objet d'un antibiogramme standard -méthode de référence- réalisé sur milieu Mueller-Hinton, lu et interprété au bout de 18h d'incubation, suivant les recommandations du CLSI [27]. Les résultats obtenus ont été comparés permettant ainsi le calcul des taux de concordance (% CA) et discordances représentées par les erreurs mineures (% mE), majeures (% ME) et très majeures (%VME) ; leurs formules de calcul figurant dans l'étude du CLSI [24]. Puis, ces résultats ont été confrontés aux critères d'acceptabilité de la norme FDA (Food and Drug Administration) relative à la validation des tests de sensibilité aux antibiotiques, qui stipule que : le %CA doit être > 89,9% et le %ME ≤ 3% [28].

3. Résultats

Durant cette étude, 776 flacons d'hémoculture ont été reçus au laboratoire, parmi lesquels 569 étaient stériles. On dénombrait donc 207 flacons positifs dont 63 répondaient aux critères d'inclusion. Par ailleurs, 61 autres flacons ont été obtenus par inoculation élevant ainsi le total des flacons étudiés à 124 flacons. La répartition des souches par espèce bactérienne est illustrée dans le tableau 1

Un total de 69 BMR (bactéries multi-résistantes) ont été retrouvées parmi lesquelles 36 entérobactéries résistantes au céfotaxime, 6 entérobactéries résistantes à l'ertapénème et 5 entérobactéries résistantes à l'imipénème. Cinq SARM (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline), 2 ERV (Entérocoque résistant à la

vancomycine), 12 *A. baumannii* résistants à l'imipénème ainsi que 2 *P. aeruginosa* résistants à l'imipénème et 1 au ceftazidime ont été comptabilisés. Un dénombrement de l'inoculum bactérien a été réalisé pour un total de 63 flacons d'hémoculture (63/124), parmi lesquels 25 flacons patients et 38 flacons inoculés. La quantité de bactéries contenue dans ces flacons variait d'une grandeur de 10⁸ UFC/ml à une grandeur supérieure ou égale à 10⁹ UFC/ml. Près de 90% d'entre eux renfermaient un inoculum bactérien supérieur ou égal à 10⁹ UFC/ml.

Tableau 1 : Répartition des souches retrouvées dans les flacons d'hémoculture par espèce bactérienne
BGN : Bacilles Gram Négatif, CGP : Cocci Gram Positif, SCN : Staphylocoques à coagulase négative

Type de bactérie	Délai de lecture	CA	mE	ME	VME
		%	%	%	%
Entéro-bactéries	8h	87,81%	11,00%	2,07%	0,00%
	18h	94,32%	5,45%	0,36%	0,00%
BGN non fermentaires	8h	94,70%	5,30%	0,00%	0,00%
	18h	98,74%	1,26%	0,00%	0,00%
Staphy-locoques	8h	78,19%	21,28%	0,87%	0,00%
	18h	91,70%	8,30%	0,00%	0,00%

Un taux de concordance global (% CA) extrêmement satisfaisant de 94,43% pour la lecture à 18 heures d'incubation a été enregistré comparativement à un taux plus faible estimé à 87,32% pour la lecture à 8 heures d'incubation. Quant aux discordances, une tendance inversée a été constatée puisque leurs taux pour la lecture à 18 heures d'incubation étaient inférieurs à ceux pour la lecture à 8 heures d'incubation. En effet, un total de 78 mE à 18h (5,43%) contre 150 mE à 8 heures (11,74%) a été obtenu. Pour les ME, 2 ont été enregistrées à 18 heures (0,24%) contre 12 à 8 heures (1,66%). Aucune VME n'a été déclarée ni à 18 heures ni à 8 heures.

Suite à l'analyse des résultats de l'antibiogramme d'urgence par type de bactéries, il est apparu que tous les types bactériens ont enregistré à 18 heures des taux de concordance élevés (%CA > 89,9%). A 8 heures en revanche, ceci a uniquement été observé avec les BGN non fermentaires. Il est également intéressant de souligner que les erreurs majeures (ME), avec des taux acceptables, sont apparues exclusivement avec les

entérobactéries avec 11 ME à 8 heures (2,07%) et 2 ME (0,36%) à 18 heures, et pour les staphylocoques à 8 heures d'incubation (0,87%). Il apparaît également que les meilleurs résultats ont été obtenus à 8 heures d'incubation comme à 18 heures avec les BGN non fermentaires, avec des taux de concordance les plus élevés à 8 heures (94,70%) et à 18 heures (98,74%), des taux d'erreurs mineures (mE) les plus faibles à 8 heures (5,30%) et à 18 heures (1,26%). Les moins bons résultats ont été obtenus avec les staphylocoques notamment à 8 heures avec le taux de concordance le plus faible (78,19%), et le taux d'erreurs mineures le plus élevé (21,28%). De la même manière, était relevé à 18 heures le taux de concordance le plus faible (91,70%) et le taux d'erreurs mineures le plus élevé (8,30%) (tableau 2).

Tableau 2 : Analyse des résultats de l'antibiogramme d'urgence par type de bactéries

Organisme		N	%	
BGN n=86 69,35%	Entérobactérie s n=65 52,42%	<i>E.coli</i>	26	20,97%
		<i>K.pneumoniae</i>	25	20,16%
		<i>S.marcescens</i>	6	4,84%
		<i>E.cloacae</i>	4	3,23%
		<i>E.aerogenes</i>	2	1,61%
		<i>P.mirabilis</i>	2	1,61%
	BGN non fermentaires n=21 16,94%	<i>A.baumannii</i>	13	10,48%
		<i>P.aeruginosa</i>	8	6,45%
CGP n=38 30,65%	Staphylocoques n=32 25,81%	SCN	21	16,94%
		<i>S.aureus</i>	11	8,87%
	Entérocoques n=6 4,84%	<i>E.faecium</i>	6	4,84%
Total		124	100,00%	

CA : Concordance (Categorical agreement), mE : Erreur mineure, ME : Erreur majeure, VME : Erreur très majeure

L'analyse détaillée des résultats de l'antibiogramme d'urgence par molécule pour toutes bactéries confondues a révélé quant à elle, qu'un taux de concordance satisfaisant a été obtenu à 18 heures avec la plupart des antibiotiques testés (17/21) hormis AMC, CC et TEC. Ceci est expliqué par un nombre élevé d'erreurs mineures (mE) obtenues à 18 heures avec ces antibiotiques (7 pour AMC, 5 pour CC et 8 pour TEC et VA en raison d'un faible effectif). Pour ce qui est du délai de 8 heures, les taux de concordance répondant au critère de la FDA étaient beaucoup plus rares. En effet, seules 6 molécules (GN, SXT, LVX, AM, FOX et AN) l'ont enregistré. Pour ce qui est des molécules restantes, les taux de concordance inférieurs à 89,9% s'expliquaient soit par les erreurs mineures (mE) seulement (cas pour TOB (8 mE), ETP (11 mE), CZ (7 mE), CIP (20 mE) et AMC (8 mE)), soit par les erreurs mineures (mE) et majeures (ME) (cas pour CTX (5 mE, 3ME), CRO (7 mE, 1ME), MEM (13mE, 1ME), IPM (14mE, 4ME) et CAZ (12mE, 1ME)). Il est également important de souligner que parmi les erreurs majeures (ME) obtenues à 8 heures, seules celles enregistrées avec CTX (15,00%), CRO (3,85%) et IPM (7,02%) présentaient un taux non satisfaisant supérieur à 3%. Par contre, aucun dépassement de ce taux n'a été signalé à 18 heures (tableau 3).

Pour les entérobactéries, un taux de concordance global non satisfaisant de 87,81% a été obtenu à 8 heures, contrastant avec un taux très satisfaisant de 94,32% à 18 heures. Quant aux discordances, elles étaient majoritairement représentées par les erreurs mineures (mE) avec (102 ; 11,00%) à 8 heures contre seulement (54 ; 5,48%) à 18 heures suivies par les erreurs majeures (ME) avec (11 ; 2,07%) à 8 heures et (2 ; 0,36%) à 18 heures. Aucune erreur très majeure (VME) n'a été déclarée. Les taux globaux de discordances enregistrés restaient donc acceptables. A 18 heures, la plupart des antibiotiques (12/16) ont obtenu un taux de concordance satisfaisant sauf AMC (7 mE), CAZ (8 mE), IPM (6mE, 1ME) et CIP (8mE, 1ME). A 8 heures en revanche, seules 7 molécules (AM, FOX, GN, AN, TOB, LVX et SXT) ont obtenu un taux de concordance supérieur à 89,9%. Un taux inférieur à ce seuil a donc été enregistré avec AMC (8mE), CZ (7mE), CTX (5mE, 3ME), CAZ (12mE, 1ME), CRO (7mE, 1ME), ETP (11mE), MEM (13mE, 1ME), IPM (14mE, 4ME) et CIP (10mE). Il est important de souligner que la majorité des erreurs majeures (ME) ont été signalées avec des antibiotiques appartenant à la famille des β -lactamines notamment CTX (3 ; 15,00%), CAZ (1 ; 3,33%), CRO (1 ; 3,85%), MEM (1 ; 1,85%), IPM (4 ; 8,00%) à 8h et IPM (1 ; 1,85%) à 18h.

La limite d'acceptabilité a été notamment franchie pour CTX, CRO et IPM à 8 heures et CIP (1 ; 3,23%) à 18 heures (tableau 4). Une attention particulière a été portée aux molécules antibiotiques utilisées en première intention dans le traitement des bactériémies provoquées par les entérobactéries : les C3G (CTX, CAZ, CRO), les carbapénèmes (ETP, MEM, IPM) et la CIP. En effet, à 18h est enregistré un taux de concordance satisfaisant (car supérieur à 89,9%) pour

CTX, CRO, ETP et MEM, et non satisfaisant (car inférieur à 89,9%) pour CAZ, IPM et CIP. Ceci est exclusivement expliqué par les erreurs mineures (mE) pour CAZ (8mE parmi 64 résultats obtenus), l'association des erreurs mineures (mE) et majeures (ME) pour IPM (6 mE et 1 ME parmi 54 sensibilités obtenues) et CIP (8 mE et 1 ME parmi 31 sensibilités obtenues).

Tableau 3 : Analyse détaillée des résultats de l'antibiogramme d'urgence par molécule toutes bactéries confondues

Antibiotique	8h d'incubation								18h d'incubation									
	N	mE		ME		VME		CA		N	mE		ME		VME		CA	
		n	%	n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%	n	%
AM	46	1	2.17%	0	0.00%	0	0.00%	45	97.83%	48	1	2.08%	0	0.00%	0	0.00%	47	97.92%
AMC	59	8	13.56%	0	0.00%	0	0.00%	51	86.44%	63	7	11.11%	0	0.00%	0	0.00%	56	88.89%
CZ	61	7	11.48%	0	0.00%	0	0.00%	54	88.52%	65	4	6.15%	0	0.00%	0	0.00%	61	93.85%
FOX	83	5	6.02%	0	0.00%	0	0.00%	78	93.98%	95	2	2.11%	0	0.00%	0	0.00%	93	97.89%
CTX	49	5	10.20%	3	15.00%	0	0.00%	41	83.67%	54	2	3.70%	0	0.00%	0	0.00%	52	96.30%
CAZ	80	12	15.00%	1	2.63%	0	0.00%	67	83.75%	85	8	9.41%	0	0.00%	0	0.00%	77	90.59%
CRO	59	7	11.86%	1	3.85%	0	0.00%	51	86.44%	64	3	4.69%	0	0.00%	0	0.00%	61	95.31%
ETP	61	11	18.03%	0	0.00%	0	0.00%	50	81.97%	65	3	4.62%	0	0.00%	0	0.00%	62	95.38%
MEM	60	13	21.67%	1	1.85%	0	0.00%	46	76.67%	64	5	7.81%	0	0.00%	0	0.00%	59	92.19%
IPM	78	14	17.95%	4	7.02%	0	0.00%	60	76.92%	83	6	7.23%	1	1.64%	0	0.00%	76	91.57%
GN	106	2	1.89%	0	0.00%	0	0.00%	104	98.11%	118	1	0.85%	0	0.00%	0	0.00%	117	99.15%
AN	101	8	7.92%	1	1.20%	0	0.00%	92	91.09%	117	5	4.27%	0	0.00%	0	0.00%	112	95.73%
TOB	78	8	10.26%	0	0.00%	0	0.00%	70	89.74%	83	2	2.41%	0	0.00%	0	0.00%	81	97.59%
CIP	101	20	19.80%	0	0.00%	0	0.00%	81	80.20%	116	10	8.62%	1	1.89%	0	0.00%	105	90.52%
LVX	72	2	2.78%	1	1.92%	0	0.00%	69	95.83%	75	1	1.33%	0	0.00%	0	0.00%	74	98.67%
SXT	92	1	1.09%	0	0.00%	0	0.00%	91	98.91%	106	1	0.94%	0	0.00%	0	0.00%	105	99.06%
RA	22	1	FE	0	FE	0	FE	21	FE	33	1	3.03%	0	0.00%	0	0.00%	32	96.97%
CC	21	10	FE	0	FE	0	FE	11	FE	32	5	15.63%	0	0.00%	0	0.00%	27	84.38%
TEC	22	10	FE	0	FE	0	FE	12	FE	30	8	26.67%	0	0.00%	0	0.00%	22	73.33%
E	24	5	FE	0	FE	0	FE	19	FE	35	3	8.57%	0	0.00%	0	0.00%	32	91.43%
VA	3	0	FE	0	FE	0	FE	3	FE	6	0	FE	0	FE	0	FE	6	FE

CA : Concordance (Categorical agreement), mE : Erreur mineure, ME : Erreur majeure, VME : Erreur très majeure, FE : Faible effectif, N : Nombre total de résultats obtenus par molécule antibiotique, n : Nombre de concordances ou discordances enregistrées par molécule antibiotique, AM : Ampicilline, AMC : Amoxicilline + Acide clavulanique, CZ : Céfazoline, FOX : Céfoxitine, CTX : Céfotaxime, CAZ : Ceftazidime, CRO : Ceftriaxone, ETP : Ertapénème, MEM : Méropénème, IPM : Imipénème, GN : Gentamicine, AN : Amikacine, TOB : Tobramycine, CIP : Ciprofloxacine, LVX : Levofloxacine, SXT : Sulfaméthoxazole + Triméthoprime, RA : Rifampicine, CC : Clindamycine, TEC : Teicoplanine, E : Erythromycine, VA : Vancomycine.

Pour les BGN non fermentaires, huit différents antibiotiques (CAZ, IPM, GN, AN, TOB, CIP, LVX et SXT) ont été évalués. Des taux de concordance de 98,70% et 94,70% ont été obtenus à 18 heures et 8 heures respectivement. Aucune erreur majeure ni très majeure n'a été signalée. Les erreurs mineures (mE) étaient à 5,30% à 8 heures (4 pour TOB, 1 pour GN, 1 pour AN, 1 pour CIP, 1 pour LVX) et 1,26% à 18 heures (1 pour AN, 1 pour LVX).

Pour les Staphylocoques, neuf antibiotiques (FOX AN GN E CC SXT RA CIP TEC) ont été évalués. Un faible taux de concordance (78,19%), non satisfaisant, a été obtenu à 8 heures. Cela était majoritairement dû aux erreurs mineures (mE) estimées à 21,28% (10 pour TEC, 10 pour CC, 9 pour CIP, 5 pour E, 3 pour AN, 1 pour RA, 1 pour GN et 1 pour FOX) mais également aux erreurs majeures (ME) (1 pour AN ; 0,87%). En revanche, à 18 heures le taux de concordance était plus que satisfaisant (91,70%) et celui des erreurs mineures (mE) beaucoup plus faible (8,30%) (8 pour TEC, 5 pour CC, 3 pour E, 2 pour AN, 2 pour CIP, 1 pour RA et 1 pour GN). Aucune erreur majeure n'a été enregistrée à 18 heures, ni très majeure à 8 heures ni à 18 heures.

Pour les entérocoques, cinq antibiotiques (VA, TEC, CIP, E et RA) ont été évalués. Aucune discordance n'a été signalée.

Tableau 4 : Analyse détaillée des résultats obtenus avec l'antibiogramme d'urgence pour les entérobactéries par molécule

Antibiotique	8h d'incubation								18h d'incubation									
	N	mE		ME		VME		CA		N	mE		ME		VME		CA	
		n	%	n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%		
AM	46	1	2.17%	0	0.00%	0	0.00%	45	97.83%	48	1	2.08%	0	0.00%	0	0.00%	47	97.92%
AMC	59	8	13.56%	0	0.00%	0	0.00%	51	86.44%	63	7	11.11%	0	0.00%	0	0.00%	56	88.89%
CZ	61	7	11.48%	0	0.00%	0	0.00%	54	88.52%	65	4	6.15%	0	0.00%	0	0.00%	61	93.85%
FOX	61	4	6.56%	0	0.00%	0	0.00%	57	93.44%	64	2	3.13%	0	0.00%	0	0.00%	62	96.88%
CTX	49	5	10.20%	3	15.00%	0	0.00%	41	83.67%	54	2	3.70%	0	0.00%	0	0.00%	52	96.30%
CAZ	60	12	20.00%	1	3.33%	0	0.00%	47	78.33%	64	8	12.50%	0	0.00%	0	0.00%	56	87.50%
CRO	59	7	11.86%	1	3.85%	0	0.00%	51	86.44%	64	3	4.69%	0	0.00%	0	0.00%	61	95.31%
ETP	61	11	18.03%	0	0.00%	0	0.00%	50	81.97%	65	3	4.62%	0	0.00%	0	0.00%	62	95.38%
MEM	60	13	21.67%	1	1.85%	0	0.00%	46	76.67%	64	5	7.81%	0	0.00%	0	0.00%	59	92.19%
IPM	58	14	24.14%	4	8.00%	0	0.00%	40	68.97%	62	6	9.68%	1	1.85%	0	0.00%	55	88.71%
GN	63	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	63	100.00%	65	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	65	100.00%
AN	61	4	6.56%	0	0.00%	0	0.00%	57	93.44%	65	2	3.08%	0	0.00%	0	0.00%	63	96.92%
TOB	59	4	6.78%	0	0.00%	0	0.00%	55	93.22%	63	2	3.17%	0	0.00%	0	0.00%	61	96.83%
CIP	59	10	16.95%	0	0.00%	0	0.00%	49	83.05%	63	8	12.70%	1	3.23%	0	0.00%	54	85.71%
LVX	52	1	1.92%	1	2.86%	0	0.00%	50	96.15%	54	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	54	100.00%
SXT	59	1	1.69%	0	0.00%	0	0.00%	58	98.31%	63	1	1.59%	0	0.00%	0	0.00%	62	98.41%

CA : Concordance (Categorical agreement), mE : Erreur mineure, ME : Erreur majeure, VME : Erreur très majeure, FE : Faible effectif, N : Nombre total de résultats obtenus par molécule antibiotique, n : Nombre de concordances ou discordances enregistrées par molécule antibiotique, AM : Ampicilline, AMC : Amoxicilline + Acide clavulanique, CZ : Céfazoline, FOX : Céfoxitine, CTX : Céfotaxime, CAZ : Ceftazidime, CRO : Ceftriaxone, ETP : Ertapénème, MEM : Méropénème, IPM : Imipénème, GN : Gentamicine, AN : Amikacine, TOB : Tobramycine, CIP : Ciprofloxacine, LVX : Levofloxacine, SXT : Sulfaméthoxazole + Triméthoprime.

4. Discussion

Notre travail a porté sur la réalisation d'antibiogrammes d'urgence directement à partir des hémocultures positives sur milieu Mueller-Hinton CHROMagar Orientation, avec des lectures précoces, ce qui a permis de réduire le temps nécessaire pour l'obtention d'informations indispensables à l'adaptation du traitement probabiliste en antibiothérapie ciblée.

Notre étude a enregistré à 18 heures un taux de concordance global supérieur à celui obtenu lors de l'étude préliminaire du CLSI [24], se rapprochant ainsi du taux enregistré par l'étude de Deepashree Rajshekar

et al. [29] et de celle d'Avani Desai et al. [30]. Quant à celui obtenu à 8 heures, il était meilleur que celui enregistré par le CLSI à 6 heures [24]. On a noté une amélioration des taux de concordance entre la lecture précoce à 8 heures et celle à 18 heures, grâce à une réduction des erreurs mineures (mE) et majeures (ME) enregistrées. Cette même observation a été faite par Sukantha Chandrasekaran et al. [24]. Les taux globaux de discordances enregistrés par notre étude notamment à 18 heures étaient acceptables et s'accordaient avec ceux des 2 études précédentes [29, 30]. Une autre similitude à noter avec l'étude de Sukantha Chandrasekaran et al. était la diminution du nombre d'erreurs majeures (ME) entre la lecture précoce et celle de 18 heures. Cette observation est cohérente avec la dynamique de diffusion de l'antibiotique à partir du disque. La quantité diffusée lors des premières heures est très importante (engendrant une grande concentration de l'antibiotique mais proche du disque) puis celle diffusée dans les heures qui suivent est moins élevée (engendrant une concentration plus faible de l'antibiotique mais à une distance plus grande du disque). Les petits diamètres mesurés responsables des erreurs majeures sont donc dus à une diffusion incomplète de l'antibiotique sur la gélose d'où l'intérêt

d'adopter des breakpoints spécifiques pour les lectures précoces [24]. Il est à rappeler que les erreurs majeures représentent de fausses résistances, leur communication au médecin ne met pas en jeu la santé du patient mais risque de promouvoir les résistances des bactéries aux antibiotiques.

Pour ce qui est de l'analyse des résultats par type de bactéries, les résultats de l'étude de Deepashree Rajshekar *et al.* étaient contradictoires aux nôtres. En effet, les taux de concordance les plus élevés étaient comptabilisés avec les staphylocoques et les entérocoques et les plus faibles avec les *Pseudomonas.spp* [29]. De même, le %mE le plus élevé a été comptabilisé avec les staphylocoques dans notre étude, alors que c'était avec les entérobactéries dans l'étude de Deepashree Rajshekar *et al.* [29]. De même pour le % VME, maximal avec le *Pseudomonas.spp* dans l'étude de Deepashree Rajshekar *et al.* [29], il était nul pour toutes les catégories de bactéries dans la nôtre. Enfin, les résultats des deux études concordent pour les ME, qui étaient les plus élevées avec des taux encore plus élevés pour les entérobactéries [29].

Notre analyse des résultats par molécule pour toutes bactéries confondues a rejoint en partie celle du CLSI comptabilisant à 6 heures les meilleurs taux de concordance avec GN et TOB et les pires avec IPM et TGC [24], alors que notre étude a enregistré à 8 heures ses meilleurs taux avec GN (98,11%) et SXT (98,91%) et les pires avec IPM (76,92%) et MEM (76,67%). Aussi, il est à noter que le CLSI a enregistré les %ME les plus élevés à 6 heures avec des antibiotiques certes différents des nôtres mais appartenant pour la plupart à la famille des β -lactamines [24].

Au terme de notre étude, les entérobactéries ont enregistré à 18 heures un excellent taux de concordance global, se rapprochant de celui obtenu par l'étude de Deepashree Rajshekar *et al.* [29]. Néanmoins, il apparaît que les taux de concordance les plus faibles ont majoritairement été enregistrés à 8 heures comme à 18 heures avec des antibiotiques de la famille des β -lactamines. Cette même remarque a été rapportée par l'étude de Deepashree Rajshekar *et al.* avec Piperacillin-tazobactam et Cefoperazone-sulbactam [29] ainsi que celle menée par le CLSI, qui a remarqué la persistance de taux élevés d'erreurs mineures et majeures même à 18 heures avec des antibiotiques de la famille des β -lactamines [24]. Ceci peut probablement s'expliquer par l'inhibition de la translocation des antibiotiques de la famille des β -lactamines dans les bactéries par des éléments du sang présents dans l'inoculum [24]. Une attention particulière a été portée aux principaux antibiotiques utilisés en première intention dans le traitement des bactériémies

provoquées par les entérobactéries. Il est ressorti de notre étude, des taux de concordance très satisfaisants pour CTX, CRO, ETP et MEM à 18 heures rejoignant ainsi l'étude de Deepashree Rajshekar *et al.* concernant CRO et MEM [29], ainsi que des taux de concordance légèrement en dessous de la limite d'acceptabilité pour CAZ, IPM et CIP à 18 heures. L'étude de Deepashree Rajshekar *et al.* avait pour sa part enregistré d'excellents taux avec CAZ et CIP [29]. L'étude menée par Avani Desai *et al.* quant à elle a rapporté un excellent taux de concordance pour les C3G (92,1%- 96,3%) [30].

Les BGN non fermentaires ont enregistré à 18h d'excellents taux de concordance qui se rapprochaient de ceux obtenus par Deepashree Rajshekar *et al.* [29]. De plus, aucune erreur majeure (ME) ni très majeures (VME) n'a été comptabilisée ni à 8 heures ni à 18 heures, avec des taux meilleurs que ceux déclarés par l'étude de Deepashree Rajshekar *et al.* [29]. Les staphylocoques ont également enregistré un excellent taux de concordance à 18 heures qui se rapprochait de celui obtenu par l'étude de Deepashree Rajshekar *et al.* [29]. Aussi, de faibles concordances associées à un nombre élevé d'erreurs mineures ont été observées pour les staphylocoques à 8 heures comme à 18 heures avec la clindamycine (10 mE à 8h et 5 mE à 18 heures) et la teicoplanine (10 mE à 8h et 8 mE à 18 heures) rejoignant ainsi en partie l'étude d' Avani Desai *et al.* lequel déconseille la communication des résultats de la clindamycine aux cliniciens lors de la réalisation de l'antibiogramme direct [30]. Pour les entérocoques, l'effectif étant particulièrement faible, aucune conclusion particulière ne peut en être tirée.

5. Conclusion

Les bactériémies constituent des urgences qui mettent en jeu le pronostic vital des patients. La communication rapide des résultats de sensibilité aux antibiotiques aux praticiens permet d'en réduire la mortalité et la morbidité. La réalisation d'un antibiogramme d'urgence directement à partir des flacons d'hémoculture positifs avec lecture des résultats à 8 heures et 18 heures s'inscrit donc dans cette perspective, d'une importance primordiale pour l'ajustement précoce de l'antibiothérapie probabiliste. Notre travail, en accord avec quelques autres études, a montré des résultats plus que satisfaisants pour les lectures de 18 heures. Une attention particulière doit cependant être portée aux β -lactamines testées avec les entérobactéries ainsi qu'à la teicoplanine et clindamycine testées avec les staphylocoques. Pour ce qui est de la lecture à 8 heures, les résultats restent encore non concluants. Des études supplémentaires doivent être réalisées avec lecture à 10 heures et des breakpoints spécifiques pour les lectures précoces doivent être établis. L'antibiogramme

d'urgence présente l'avantage d'être simple, facile à réaliser et abordable. Il surmonte aussi la difficulté à identifier tous les gènes responsables de résistances chez les bactéries rencontrées avec les méthodes de biologie moléculaire. Il est à noter surtout que l'utilisation du milieu Mueller-Hinton CHROMagar permet d'établir une identification présomptive des bactéries et une étude de leur sensibilité aux antibiotiques beaucoup plus rapide avec un gain de temps d'au moins 24 heures en cas de réalisation de lectures précoces. Cependant, cette technique présente également des limites notamment sa non-applicabilité aux germes rares ainsi qu'aux cas exceptionnels d'hémocultures polymicrobiennes chez les immunodéprimés notamment. Elle peut également engendrer une charge de travail supplémentaire notamment pour la lecture précoce de 8 heures qui est souvent incompatible avec les horaires de travail et qui nécessite un laboratoire fonctionnant 24h/24. La variabilité de lecture des diamètres d'un lecteur à l'autre en est une autre limite, pouvant être détournée par l'utilisation de caméras digitales pour les lectures. L'absence de standardisation de la technique est également un frein non négligeable à son instauration dans les différents laboratoires.

Financement : Cette recherche n'a reçu aucun financement externe

Conflits d'intérêts : Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article

6. Références

1. François Denis, D., Vincent Cattoir, C., Christian Martin, M., Marie-Cécile Ploy, P., *Bactériologie Médicale: Techniques Usuelles*, 3ème édition, Elsevier Masson, 2016.
2. Société française de microbiologie, *Résumé Référentiel de microbiologie médicale*, 6ème édition, Société française de microbiologie, 2018.
3. Chen, Y.-J., Chen, F.-L., Chen, J.-H., Wu, M.-T. M., Chen, Y.-L., Chien, D.-S., et al. . Epidemiology of sepsis in Taiwan. *Medicine*, (2019), e15725. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015725>
4. Haug, J. B., Harthug, S., Kalager, T., Digranes, A., & Solberg, C. O. Bloodstream infections at a Norwegian university hospital, 1974-1979 and 1988-1989: Changing etiology, clinical features, and outcome. *Clin. Infect. Dis: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, (1994), 246-256. <https://doi.org/10.1093/clinids/19.2.246>
5. [Martin, G. S., Mannino, D. M., Eaton, S., & Moss, M. The epidemiology of sepsis in the United States](#)

6. [from 1979 through 2000. N. Engl. J. Med.\(2003\) 348\(16\), 1546-1554. https://doi.org/10.1056/NEJMoa022139](#)
7. Rudd, K. E., Johnson, S. C., Agesa, K. M., Shackelford, K. A., Tsoi, D., Kievlan, D. R., et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: Analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*, (2020), 395(10219), 200-211. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7)
8. Bearman, G.M.L, Wenzel, R.P. Bacteremias: A leading cause of death. *Arch Med Res*. 2005 Dec;36(6):646–59. (s. d.).
9. Diekema, D. J., Beekmann, S. E., Chapin, K. C., Morel, K. A., Munson, E., & Doern, G. V. Epidemiology and outcome of nosocomial and community-onset bloodstream infection. *J. Clin. Microbiol*, (2003) 41(8), 3655-3660. <https://doi.org/10.1128/jcm.41.8.3655-3660.2003>
10. Alfandari, S., Cabaret, P., Nguyen, S., Descamps, D., Vachée, A., Cattoen, C., et al. bacteremia groups. Evaluating the management of 493 patients presenting with bacteremia in 23 northern French hospitals. *Med. Mal. Infect.*(2016) 46(4), 194-199. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2016.03.004>
11. Alfandari, S., Robert, J., & Rabaud, C. (s. d.). SPA-BACT: prise en charge des bactériémies. Résultats préliminaires de l'enquête SPA (SPILF-ONERBA) 2014. 21.
12. Delle Rose, D., Sordillo, P., Gini, S., Cerva, C., Boros, S., Rezza, G., et al. Microbiologic characteristics and predictors of mortality in bloodstream infections in intensive care unit patients: A 1-year, large, prospective surveillance study in 5 Italian hospitals. *Am. J. Infect. Control*, (2015), 43(11), 1178-1183. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2015.06.023>
13. Mouloudi, E., Protonotariou, E., Zagorianou, A., Iosifidis, E., Karapanagiotou, A., Giasnetsova, T., et al. Bloodstream infections caused by metallo-β-lactamase/Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae among intensive care unit patients in Greece: Risk factors for infection and impact of type of resistance on outcomes. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.*(2010) 31(12), 1250-1256. <https://doi.org/10.1086/657135>
14. Stewardson, A. J., Allignol, A., Beyersmann, J., Graves, N., Schumacher, M., Meyer, R., et al. The health and economic burden of bloodstream infections caused by antimicrobial-susceptible and non-susceptible Enterobacteriaceae and Staphylococcus aureus in European hospitals, 2010 and 2011: A multicentre retrospective cohort study. *Euro Surveill = European Communicable Disease Bulletin*, (2016), 21(33). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.33.30319>

14. Brunelli, S. M., Turenne, W., Sibbel, S., Hunt, A., & Pfaffle, A. Clinical and economic burden of bloodstream infections in critical care patients with central venous catheters. *J. Crit. Care*, (2016), 35, 69-74. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.04.035>
15. Kumar, A., Roberts, D., Wood, K. E., Light, B., Parrillo, J. E., Sharma, S., et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit. Care Med*, (2006), 34(6), 1589-1596. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9>
16. Sogaard, M., Norgaard, M., & Schønheyder, H. C. First notification of positive blood cultures and the high accuracy of the gram stain report. *J. Clin. Microbiol*, (2007), 45(4), 1113-1117. <https://doi.org/10.1128/JCM.02523-06>
17. Dubourg, G., Raoult, D., Fenollar, F. Emerging methodologies for pathogen identification in bloodstream infections: An update. *Expert Rev. Mol. Diagn*, (2019), 19(2), 161-173. <https://doi.org/10.1080/14737159.2019.1568241>
18. Cattoen, C., Antibiogramme Vitek2 sur flacons d'hémocultures Reve ou Réalité. Symposium Biomérieux ; Paris ; France ; 16 décembre 2019.
19. Doern, G. V., Scott, D. R., Rashad, A. L., & Kim, K. S. Evaluation of a direct blood culture disk diffusion antimicrobial susceptibility test. *Antimicrob. Agents. Chemother*, (1981) 20(5), 696-698.
20. Coyle, M. B., McGonagle, L. A., Plorde, J. J., Clausen, C. R., & Schoenknecht, F. D. Rapid antimicrobial susceptibility testing of isolates from blood cultures by direct inoculation and early reading of disk diffusion tests. *J. Clin. Microbiol*, (1984) 20(3), 473-477.
21. Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie, Recommandation 2019, V1.0, Société française de microbiologie.
22. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Methodology EUCAST rapid antimicrobial susceptibility testing (RAST) directly from positive blood culture bottles. Version 1.1; May 2019
23. [EUCAST: Rapid AST in bloodcultures, Disponible à l'adresse \[http://www.eucast.org/rapid_ast_in_blood_cultures/\]\(http://www.eucast.org/rapid_ast_in_blood_cultures/\)](http://www.eucast.org/rapid_ast_in_blood_cultures/)
24. Chandrasekaran, S., Abbott, A., Campeau, S., Zimmer, B. L., Weinstein, M., Thrupp, L., et al. Direct- from- Blood- Culture Disk Diffusion To Determine Antimicrobial Susceptibility of Gram-Negative Bacteria: Preliminary Report from the Clinical and Laboratory Standards Institute Methods Development and Standardization Working Group. *J. Clin. Microbiol*, (2018), 56(3), e01678-17, [/jcm/56/3/e01678-17.atom. https://doi.org/10.1128/JCM.01678-17](https://doi.org/10.1128/JCM.01678-17)
25. Paquin, C. Antibiogramme direct sur flacon d'hémoculture positif : mise au point et intérêt en thérapeutique. Thèse de Doctorat en Pharmacie, U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE, Rouen, 2016.
26. Dr.A.Rambach CHROMagar MH Orientation. Disponible sur: <https://www.chromagar.com>
27. Weinstein, M. P. (2018). M100-performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 28th edition. Clinical and laboratory.
28. Health, C. for D. and R. (s. d.). Guidance Documents (Medical Devices and Radiation-Emitting Products) - Class II Special Controls Guidance Document : Antimicrobial Susceptibility Test (AST) Systems [WebContent]. Center for Devices and Radiological Health. Consulté 26 octobre 2020, à l'adresse <https://wayback.archive-it.org/7993/20180907155335/https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm080564.htm>
29. Rajshekar, D., Chaudhari, K. V., Bhat, P., Prakash, S. S., Raghvan, R., Vasanth, S., et al. Evaluation of performance of direct disk diffusion test from positively flagged blood culture broth : A large scale study from South India. *J. Lab. Physicians*, (2019), 11(2), 154. https://doi.org/10.4103/JLP.JLP_137_18
30. Desai, A., Unson, E., & Weinstein, M. Can Direct Disk Diffusion Susceptibility Testing From Positive Blood Cultures Provide Earlier Results to Clinicians? *Open Forum Infectious Diseases*, 3(2016), 180. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw172.47>



Disponible en ligne

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



Original Article

Etude de l'association du polymorphisme Insertion/Délétion du gène de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine avec la dégénérescence Maculaire néovasculaire liée à l'âge dans un échantillon de la population Algérienne

Association study of Angiotensin-Converting Enzyme Insertion/Deletion gene polymorphism with Neovascular Age-Related Macular Degeneration in a sample of Algerian population

ABID Ghania^{1,2}, **MESSAL Ahlem**^{1,2}, **HARMEL Mohammed**⁴, **MISSOURI Mohammed**⁴, **Djadaouadji Iness**⁴, **ADDA NEGGAZ Nawel**⁵, **IDDER Aicha**^{2,3}, **ABDI Meriem**^{1,2}, **MEROUFEL Djabaria Naima**^{1,2}, **FODIL Mostefa**⁶, **ZEMANI-FODIL Faouzia**^{1,2}

¹ Laboratory of molecular and cellular biology, University of Science and technology Mohamed Boudiaf Oran, Algeria

² Thematic Agency for Research in Health Sciences ATRSSV

³ Laboratory of medical genetic applied in ophthalmology, « Hammou Boutilis » ophthalmology Hospital, Oran, Algeria

⁴ Department of Ophthalmology, Hassani Abdelkader Hospital, Sidi Belabess, Algeria

⁵ Chiali Ophthalmology clinic, Oran, Algeria

⁶ High school in biological science, Oran, Algeria

Abstract

Introduction: Neovascular age-related macular degeneration (nAMD) is a progressive ocular disease and the major cause of central visual loss and blindness. Genetic factors play an important role in pathogenesis process of this disease. Findings on the presence of renin-angiotensin system (RAS) components including angiotensin-converting enzyme gene in the ocular tissues and its inflammatory response, suggest that deregulation of RAS may increase the risk of AMD. The aim of our study is to investigate the association of ACE I/D (rs1799752) polymorphism with Neovascular Age-related Macular Degeneration (nAMD) in a sample of Algerian patients. **Material and Methods:** This prospective study consisted of 72 patients with nAMD and 72 control subjects. DNA of 144 subjects was extracted using Salting Out method. Genotyping of I/D polymorphism of the ACE gene was carried out using multiplex polymerase chain reaction method. Statistical analysis was performed by SPSS.21.0 to evaluate the association of ACE I/D polymorphism with the risk of developing nAMD. **Results:** There was no difference of ACE I/D (rs1799752) genotypic ($p=0.1$, OR=0.5 [0.2-1.2]) and allelic ($p=0.8$, OR=0.8 [0.01-1.1]) distributions between patient and control groups. Stratification by age and by gender did not show any significant association between ACE I/D (rs1799752) polymorphism and nAMD. **Conclusion:** ACE I/D (rs1799752) polymorphism was not associated with nAMD in our sample of Algerian population. It would be interesting to study the impact of other genes involved in the renin angiotensin system.

KEYWORDS: Neovascular age-related macular degeneration, ACE gene, polymorphism, multiplex PCR, Algerian population

RESUME

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.



Introduction: La Dégénérescence Maculaire néovasculaire liée à l'âge (DMLA) est une maladie oculaire évolutive et la principale cause de perte visuelle centrale et de cécité. Les facteurs génétiques jouent un rôle important dans le processus pathogénique de cette maladie. Les recherches sur la présence de composants du système rénine-angiotensine (SRA), y compris le gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) dans les tissus oculaires et sa réponse inflammatoire, suggèrent que la dérégulation du SRA peut augmenter le risque de DMLA. Le but de notre étude a été d'étudier l'association du polymorphisme Insertion/Délétion du gène ACE (ACE I/D, rs1799752) avec la DMLA néovasculaire dans un échantillon de patients algériens. **Matériel et méthodes :** Cette étude prospective comprenait 72 patients atteints de DMLA néovasculaire et 72 sujets témoins. L'ADN de 144 sujets a été extrait à l'aide de la méthode Salting Out. Le génotypage du polymorphisme I/D du gène ACE a été réalisé en utilisant la méthode de réaction de polymérisation en chaîne (PCR) multiplexe. L'analyse statistique a été réalisée par SPSS.21.0 pour évaluer l'association du polymorphisme ACE I/D avec le risque de développer la DMLA néovasculaire. **Résultats :** Aucune différence significative de la distribution génotypique ($p=0.1$, $OR=0.5$ [0.2-1.2]) et allélique ($p=0.8$, $OR=0.8$ [0.01-1.1]) du polymorphisme ACE I/D (rs1799752) entre le groupe des cas et de témoins n'a été retrouvée. La stratification selon le sexe et l'âge n'a montré aucune association significative entre le polymorphisme ACE I/D (rs1799752) et la DMLA néovasculaire. **Conclusion :** Le polymorphisme ACE I/D (rs1799752) n'a montré aucune association avec la DMLA néovasculaire dans notre échantillon de la population Algérienne. Il serait intéressant d'étudier l'impact des autres gènes intervenant dans le système rénine angiotensine.

MOTS CLES: Dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire, gène ACE, polymorphisme, PCR multiplexe, Population Algérienne

* *Corresponding author.* Tel.: +213-793-378-661; fax: +0-000-000-0000.

E-mailAddress: ghania.abid@univ-usto.dz
/abidghania26@gmail.com

Received on: 29/06/2021

Accepted on: 02/12/2021

DOI : 10.5281/zenodo.6024614

Introduction

Neovascular age-related macular degeneration form (nAMD) is one of the two types of Age-related macular degeneration (AMD), a progressive ocular disease and the major cause of central visual loss and blindness [1]. nAMD affects the macular, central region of the retina and it is characterized by choroidal neovascularization (CNV) and degeneration of the retinal pigment epithelium (RPE) [1]. The incidence of this disease is increasing in developed countries and in aging people who are over 65 years old. The World Health Organization (WHO) reported that AMD is responsible for 8.7% of blindness worldwide [2]. In Algeria, blinding eye pathologies are a real public health problem, AMD comes in the 4th position after cataract, glaucoma, and diabetic retinopathy with a prevalence of 2.1%, according to a study conducted by the Algerian Ministry of Health in 2008 [3].

AMD is a complex disease, in which both genetic and environmental factors are implicated and have an important impact in its pathogenesis [1]. One of important genetic factor is the renin-angiotensin system (RAS), which is a hormone system known as a blood pressure regulator [4]. Recently, it was demonstrated to be an important mediator of inflammation involved in the various age-related ocular disorders through

exacerbation of the inflammatory molecules [5]. The key enzyme in the RAS is Angiotensin Converting Enzyme (ACE) which plays an important role; it catalyzes the conversion of angiotensin I (Ang-I) into a physiologically active peptide angiotensin II (Ang-II), that regulates through the activation of Angiotensin II type I receptors various biological effects including vasoconstriction, electrolyte homeostasis, fibrosis, inflammation, and proliferation [5]. ACE also metabolizes bradykinin, a powerful vasodilator involved in mediation of the inflammatory response [2]. The presence and expression of transcript and protein of the RAS components including ACE in the retinal tissues of human eye propose that it plays an important functional role in the regulation of the ocular physiology [2]. Also, it was reported to promote nAMD development through various mechanisms, such as inducing inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunctions [6].

Angiotensin Converting Enzyme gene encoding the ACE enzyme was located on chromosome 17 (17q23.3) of the human genome, and composed of 26 exons and 25 introns [7]. The most studied polymorphism consists of an insertion / deletion (I / D) polymorphism (rs1799752), linked to the presence (insertion, I) or absence (deletion, D) of 287-base pair Alu repeat sequence in the 16th intron of the gene [8],

therefore, we have three genotypes in this polymorphism: homozygotes for D allele (DD), homozygotes for I allele (II) and heterozygotes (ID). The DD genotype encodes a high level of the circulating enzyme; however II and ID are associated with lower and intermediate ACE levels respectively [9,10]. The I/D genetic polymorphism of ACE gene was extensively investigated in various populations with a variety of cardiovascular disorders [11], spondylarthropathies [12], and diabetic retinopathy [13]. However, findings on the presence of RAS components in the ocular tissues and its inflammatory response, suggest that deregulation of RAS may enhance the risk of AMD [5]. Therefore, angiotensin-converting enzyme gene has been an obvious candidate gene in developing nAMD.

The objective of our study was to investigate the association of angiotensin-converting enzyme I/D gene polymorphism (ACE I/D, rs1799752) with the risk of developing nAMD in a sample of Algerian population.

Material and Methods

Study's Population

Our case-control study evaluates the association of ACE I/D (rs1799752) polymorphism with nAMD in a sample of Algerian population. A total of seventy-two patients with Neovascular AMD and seventy-two age- and sex-matched healthy controls subjects were recruited in Oran and Sidi Bel Abbes, two different cities Western Algeria, with latitude and longitude [35.6° N, 0.6°W] and [35.2°N, 0.6°W] respectively. All patients and control subjects enrolled provided informed consent, and the study was carried out in accordance with The Code of Ethics of The World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments in humans.

nAMD patients were recruited from Hassani Abdelkader Hospital, department of ophthalmology, (SBA) and the Nour ophthalmology clinic (Oran) in Algeria. nAMD was diagnosed by ophthalmic examinations included best-corrected visual acuity measurements (BCVA), fundus examinations, fluorescein angiography, and optical coherence tomography (OCT). All patients were free of diabetic retinopathies, degenerative myopathy or any other AMD related complications. Whereas control, were recruited from people visiting the AHMED SEGHIR

Results

Demographic characteristics of the study population are given in **Table 1**. A total of 144 subjects were

Public Medical Center in (Sidi Belabess-Algeria) for regular medical checkup. All control subjects included in our study were a healthy volunteer's people free of retinal disorder, history of nAMD or any other ocular pathology.

DNA extraction and Genotyping

Eight ml of venous blood were collected from each subject and DNA of 144 subjects was extracted using the Salting Out method, DNA samples were after that stored at -20°C. Genotyping was performed by applying the multiplex polymerase chain reaction (PCR) method. Multiplex PCR was applied in a final volume of 25µl consisted of: 1X of buffer with MgCl₂ (10X), 0.2µM of dNTP mix (2.5 mM), 0.4 µM of forward and reverse primer (10µM), 0.12 µM of internal primer (10µM), 1 unit of Taq polymerase (5U/µl) 1 µl of DNA (50-100ng/µl) and water. Primer sequences used are: forward Primer: 5'-CATCCTTTCTCCCATTTCTC-3' - reverse primer: 5' AATTTTATTCCAGCTCTGAAAT-3' and internal primer 5'-TGGGATTACAGGCGTGATACAG-3'. PCR conditions were as follows: hot lid 105°C for 5 min, denaturation 95°C for 5 min, 35 cycles consisting of denaturation at 94°C for 45 seconds, annealing for 45 seconds at 50.7°C and extension at 72 °C for 1.5 minutes, followed by final extension at 72°C for 5 minutes and hold at 15°C forever. Amplified products were resolved by electrophoresis in 2% agarose gels and visualized under UV illuminator. Three bands were observed, 370pb + 63pb bp for (I allele) and 83pb for (D allele) [17].

Statistical analysis

Statistical analysis was performed by SPSS.21.0. Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) was performed to compare the observed and expected frequencies of ACE I/D (rs1799752) genotypes and alleles using the Chi-square test in the control groups. The distribution of genotype and allele frequencies of ACE I/D genetic polymorphism between patients and controls group was also analyzed by the use of the Chi-square test and regression logistic. Odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs) were calculated to evaluate the association of this polymorphism with the risk of developing nAMD. For statistical analyses, we did a correction for multiplicity according to Bonferroni correction due to the number of tests (four tests were performed, $0.05/4 = 0.01$). Therefore, statistical significance was defined as $P < 0.01$.

recruited (72 cases and 72 controls). From the subjects who were recruited, cases reported a higher mean age (72 ± 9 years). However, it was not significantly different compared to controls (65 ± 7.8 years, $p=0.08$). Gender

did not reveal any significant difference between cases and controls (p=0.74).

Table 1: Distribution of Demographic characteristics among nAMD patients and controls

	Patients (72)		Controls (72)		P Value	OR 95% [CI]
	n	(%)	n	(%)		
Age (mean and range)	72±9 [50-90]		65±7.8 [46-89]		0.08	0.5 [0.1-1.1]
Gender					0.74	0.9[0.5-1.7]
Male	37	(51.4)	39	(54.2)		
Female	35	(48.6)	33	(45.8)		
Smoking					0.2	1(Ref)
-Never	30		39			
-Ex-smoker	22		23			
-Current smoker	09		05			
-Passive smoker	11		05			0.8[0.1-3.7]
BMI	26.6±5.2		25.4±4.5		0.79	1[0.9-1.1]
Comorbidities					0.02	2.2[1.1-4.1]
- Arterial hypertension	42		28			
-Diabetes	19		30			
-Thyroid disease	15		05		0.01	3.5[1.2-10]

Hardy–Weinberg equilibrium

The observed frequencies of ACE I/D (rs1799752) genotypes were in Hardy–Weinberg equilibrium in the control group ($\chi^2=2.7$) as shown in Table 2 (A). ACE II, ID and DD genotype frequencies were 0.0%, 22.2% and 77.8%, respectively. The frequency of the ACE I minor allele was 0.11.

ACE I/D (rs1799752) genotype distribution in exudative age-related macular degeneration and control groups

Frequencies of ACE I/D (rs1799752) genotype and allele distribution in exudative age-related macular degeneration and control groups are presented in (Table 2B). Statistical analysis did not show significant differences comparing the three genotypes (II, ID, and DD) of ACE I/D polymorphism (p=0.12). The distribution of the frequency of alleles between cases and control group was not significantly different either (p = 0.89) (Table 2B).

ACE I/D (rs1799752) genotype distribution in exudative age-related macular degeneration and control groups by gender and age

ACE I/D (rs1799752) analysis was made in neovascular AMD and the control groups by gender and age (Table 3). Our results show no difference in the distribution of ACE I/D genotype and allele frequencies between males and females (p=0.06 for genotype frequency and p=0.82 for allele frequency) (Table 3A). The distribution of ACE I/D genotype frequencies did not show any significant association of nAMD with ACE I/D polymorphism between the group of cases and controls aged more or less than 65 years old (p=0.02, OR=3.1 [1.1-8.9]) (Table 3B).

ACE I/D (rs1799752) genotype distribution in exudative age-related macular degeneration and control groups in females and males by age

ACE I/D (rs1799752) genotype and allele distribution analysis in male and female groups by age was performed (Table 4). Analysis of ACE I/D genotype

and allele distribution in younger and older females (**Table 4A**) and males (**Table 4B**) did not reveal any statistically significant results. We only observed a difference distribution of genotypes to be linked with

nAMD development when compared males in nAMD and control group aged less than 65 years, albeit the differences did not reach statistical significance ($p=0.05$; OR=0.08 [0-2.4]) (**Table 4B**).

Table 2: Analysis of Hardy-Weinberg equilibrium in control group (A) and distribution of genotype and allele frequencies for ACE (I/D) among nAMD patient's vs controls (B)

(A): Analysis of Hardy-Weinberg equilibrium in control group							
SNP	Allele frequencies		Genotype Distribution		Chi2	P value	OR 95% [CI]
ACE I/D	D	0.89	DD	56	1.03	0.59	-
	I	0.11	ID	16			
			II	00			
(B): Genotype and allele frequencies for ACE (I/D) genetic polymorphism among nAMD patients vs controls.							
	<u>Cases</u>		<u>Controls</u>		<i>P-value</i>	OR 95% [CI]	
	N	(%)	N	(%)			
Genotypes							
II	00	(0.0)	00	(0.0)	0.12	0.5[0.2-1.2]	
ID	09	(12.5)	16	(22.2)			
DD	63	(87.5)	56	(77.8)			
Alleles							
Allele I	0.06		0.11		0.89	0.8[0.01-1.1]	
Allele D	0.94		0.89				

Table 3: Frequency of ACE I/D genotypes and alleles in nAMD patients and control groups by gender (A), and by age (B)

Table 4: Frequency of ACE I/D genotypes and alleles in females (A) and males (B) by age

(A): Frequency of ACE I/D genotypes and alleles in neovascular age-related macular Degeneration and control groups by gender								
ACE I/D	Females		P value	OR 95% [CI]	Males		P value	OR 95% [CI]
	Patients (35)	Controls (33)			Patients (37)	Control (39)		
Genotype								
DD	30	22	0.06	2.8 [0.9-8.9]	33	35	0.9	0.9 [0.2-3.7]
ID	05	11			04	04		
Allele								
D	0.93	0.83	0.82	1.2 [0.1-88]	0.95	0.95	1.0	1 [0.1-80]
I	0.07	0.17			0.05	0.05		
(B): Frequency of ACE I/D genotypes and alleles in neovascular age-related macular Degeneration and control groups by Age								
ACE I/D	<65		P value	OR 95% [CI]	≥65		P value	OR 95% [CI]
	Patients (13)	Controls (28)			Patients (59)	Controls (44)		
Genotype								
DD	10	24	0.4	0.5 [0.1-2.6]	53	32	0.02	0.5 [0.2-1.2]
ID	03	04			06	12		
Allele								
D	0.88	0.93	0.9	0.9 [0.01-64]	0.95	0.86	0.82	1.2 [0.01-91]
I	0.12	0.07			0.05	0.14		
(A): Frequency of ACE I/D genotypes in females by age								
ACE I/D	<65		P value	OR 95% [CI]	≥65		P value	OR 95% [CI]
	Patients (8)	Controls (11)			Patients (27)	Controls (22)		
Genotype								
DD	06	07	0.59	1.5 [0.2-10]	24	15	0.07	3.3 [0.8-14]
ID	02	04			3	07		
Allele								
D	0.88	0.82	0.9	1.1 [0.02-75]	0.94	0.84	0.8	1.2 [0.02-90]
I	0.12	0.18			0.06	0.16		
(B): Frequency of ACE I/D genotypes in males by age								
ACE I/D	<65		P value	OR 95% [CI]	≥65		P value	OR 95% [CI]
	Patients (5)	Controls (11)			Patients (32)	Controls (22)		
Genotype								
DD	04	17	0.05	0.08 [0-2.4]	29	17	0.17	0.3 [0.1-1.6]
ID	01	00			03	05		
Allele								
D	0.9	01	0.74	0.8 [0.01-63]	0.95	0.89	0.89	1.1 [0.01-87]
I	0.1	00			0.05	0.11		

Discussion

Choroidal neovascularization (CNV) is a critical pathogenesis in age related macular degeneration.

Molecular and cellular mechanisms for promoting CNV are not fully elucidated. CNV seen in AMD develops with chronic inflammation including macrophage infiltration and the cytokine network adjacent to the retinal pigment epithelium (RPE),

Bruch's membrane and choriocapillaris [14]. The presence of RAS components in the ocular tissues including RPE, choroid, and photoreceptor cells and its inflammatory response, suggesting that deregulation of RAS may enhance the risk of AMD [15]. Angiotensin II, the final product of the RAS generated by angiotensin-converting enzyme (ACE) from angiotensin I, has two cognate receptors, angiotensin II type 1 receptor (AT1-R) and AT2-R, the activation of AT1R and (pro)renin receptor (PRR) promotes choroidal neovascularization by activating signal transduction ERK1/2, VEGF, ICAM-1, and monocyte chemoattractant protein in the ocular tissues leading to nAMD [16]. Therefore, AT1R blockers, ACE inhibitors, and PRR blockers prevent progression of CNV through suppression of such inflammatory molecules [14–16].

These findings suggested that deregulation of RAS may enhance the risk of AMD and encourage more investigation in genetic factors of this system. For this purpose, our study has investigated the impact of ACE I/D (rs1799752) polymorphism on neovascular AMD's development in a representative sample of the Algerian population. To our knowledge, this is the first study on the association of ACE I/D polymorphism with nAMD in a population originating from Algeria.

According to our results, the frequency of the ACE I allele in the present population was estimated at 11%. These results are in agreement (MAF, for minor allele frequency < 50%) with those characterizing the North African populations such as Algeria [11, 17], Morocco [18], Tunisia [19], and Europeans [20]. In addition, similar results were also found in Euro-Asian countries such as Turkey [21]. However, Asian control subjects had very high frequencies of the I allele (MAF > 50%) such as a frequency of 61% in Chinese population [22]. Finding's divergence in these studies may be due to the ethnic of studied populations, methods of genotyping, and to the sample size of the studies.

Our results revealed also that stratification by gender did not show any significant association concerning the genotypic and allelic distribution of the studied polymorphism; it appears that the gender factor may have no impact on the risk of occurrence of AMD. The results of studies associating sex with the development of AMD are divergent. The Beaver Dam study reported a higher prevalence of AMD in women than in men [23]. In contrast, a meta-analysis, included a large number of patients, gender does not seem to be involved in the pathology [24]. These contradictory results do not allow concluding the role of sex in the development of the disease. In addition, this

contradiction may be due to the different life expectancy between women and men [24].

Furthermore, stratification by age did not show any significant association concerning the genotypic and allelic distribution of ACE I/D (rs1799752) polymorphism. It seems that the age factor have no impact on the risk of occurrence of nAMD in our sample. Uncontroversial results were observed firstly in two previously published studies [25, 26]; to our knowledge, currently, these two studies are the only ones analyzing ACE I/D (rs1799752) gene polymorphism association on nAMD development in Caucasian and Turkish population. The first one conducted on 364 unrelated Caucasian patients with advanced AMD and 261 control subjects; distribution of the ACE genotypes and alleles in cases was not significantly different from controls ($p=0.41$) [25]. The second one, consisted of 78 Turkish patients with AMD and 68 control subjects, findings of this study did not support the idea that ACE I/D polymorphism were risk factors for AMD ($p = 0.218$) [26]. Controversial results was reported in case-control studies exploring the impact of ACE I/D polymorphism on the occurrence of inflammatory rheumatic diseases, as ACE gene is an important regulator in inflammatory signal transduction pathways. The study of Bayram *et al* (2011), revealed that the DD genotype is significantly associated with osteoarthritis and osteoarthritis in a sample of Turkish population ($P < 0.001$) [27]. DD genotype was also been reported to be associated with proliferative diabetic retinopathy [28]. Also, it has been shown to be associated with ocular involvement in a sample of Turkish patients having ankylosing spondylitis [29].

Genetic factors play a key role in nAMD development. ACE is a key regulator in inflammatory signal transduction pathways. Insertion-deletion (I/D) polymorphism of ACE determines the plasma and tissue levels of ACE. This genetic determinism was confirmed when it was shown that the ACE I/D (rs1799752) polymorphism can take three forms: The short form (DD) codes for a high level of the enzyme circulating, the long form (II) for a lower rate and the heterozygous form (ID) for an intermediate rate [30]. The hypothesis of a functional role that this polymorphism could play was validated in a quantitative study in which subjects carrying the ID and DD genotypes were associated with higher plasma and tissue levels of ACE compared to genotype II [9]. All of this work confirmed that the elevated levels of ACE in plasma as well that in the walls of the vessels promote the formation of Ang II molecules which activate the NF- κ B factor and the production of pro-inflammatory cytokines and chemokines which play an

important role in inflammation [31]. Therefore, Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors reduce the production of angiotensin II and could act as anti-inflammatory agents [31]. These findings are in favor with the involvement of inflammation in the pathogenesis of neovascular age related macular degeneration.

Despite the findings reported in this study, there are some limitations such as the small sample size, which could be larger in future studies by recruiting patients from multiple centres around Algeria to confirm these findings. Another limitation is that this study only focused on one variant of ACE gene (ACE I/D) which do not exclude the possibility of other variants in genes of renin angiotensin system including polymorphisms in angiotensin II and AT1R genes that might play an important role in the pathogenesis process of nAMD.

Conclusion

In conclusion, our results suggest that ACE I/D (rs1799752) polymorphism may have no impact on the risk of neovascular AMD in our sample. Nevertheless, this finding may need to be tested in a larger Algerian independent study. Further investigations in other genetic factors of renin angiotensin system including polymorphisms in angiotensin II and AT1R genes are required in future studies; to clarify the involvement of this system in the pathogenesis of neovascular age related macular degeneration, in order to help the understanding of this pathology and to facilitate nAMD's patient care and prevention. Also, to approve the socioeconomic impact of this type of study in the prevention and management of this disease in our society.

Conflicts of interest

Authors do not declare any conflict of interest.

Acknowledgments

The authors are grateful to the Algerian Thematic Agency for Research in Health Sciences (ATRSS), and to individuals with nAMD and the control subjects for their participation in this study

Funding

This research was supported by Thematic Agency for Research in Health Sciences (ATRSS).

References

1. Liutkeviciene, R., Vilkeviciute, A., Borisovaite, D., & Miniauskiene, G. (2018). Association of exudative age-related macular degeneration with matrix metalloproteinases-2 (-1306 C/T) rs243865 gene polymorphism. *Indian J Ophthalmol*, 66, 551. doi.org/ 10.4103/ ijo. IJO_1050_17
2. White, A. J. R., Cheruvu, S. C., Sarris, M., Liyanage, S. S., Lumbers, E., Chui, J., Wakefield, D., & McCluskey, P. J. (2015). Expression of classical components of the renin-angiotensin system in the human eye. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 16, 59-66. doi.org/10.1177/ 1470320314549791
3. Nécessité d'une prise en charge thérapeutique de la «DMLA». Djazairiess web site. Available online: <https://www.djazairiess.com/fr/lnr/276128> (Consulted on 2021 June 1).
4. Kurihara, T., Ozawa, Y., Ishida, S., Okano, H., & Tsubota, K. (2012). Renin-Angiotensin System Hyperactivation Can Induce Inflammation and Retinal Neural Dysfunction. *Int J Inflam*, 2021, 1-14. doi.org/10.1155/2012/581695
5. Choudhary, R., Kapoor, M. S., Singh, A., & Bodakhe, S. H. (2017). Therapeutic targets of renin-angiotensin system in ocular disorders. *J Curr Ophthalmol*, 29, 7-16. doi.org/10.1016/ j.joco.2016.09.009
6. Katsi, V. K., Marketou, M. E., Vrachatis, D. A., Manolis, A. J., Nihoyannopoulos, P., Tousoulis, D., Vardas, P. E., & Kallikazaros, I. (2015). Essential hypertension in the pathogenesis of age-related macular degeneration: A review of the current evidence. *J Hypertens*, 33, 2382-2388. doi.org/10.1097/HJH.0000000000000766
7. ACE angiotensin I converting enzyme [Homo sapiens (human)]. National Center for Biotechnology Information (NCBI) web site. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1636> (consulted on 2021 June 16)
8. Rigat, B., Hubert, C., Corvol, P., & Soubrier, F. (1992). PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl

- carboxypeptidase 1). *Nucleic Acids Res*, 20, 1433. doi.org/10.1093/nar/20.6.1433-a
9. Rigat, B., Hubert, C., Alhenc-Gelas, F., Cambien, F., Corvol, P., & Soubrier, F. (1990). An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J. Clin. Invest*, 86, 1343-1346. doi.org/10.1172/JCI114844
 10. Dai, S., Ding, M., Liang, N., Li, Z., Li, D., Guan, L., & Liu, H. (2019). Associations of ACE I/D polymorphism with the levels of ACE, kallikrein, angiotensin II and interleukin-6 in STEMI patients. *Sci. Rep*, 9, 19719. doi.org/10.1038/s41598-019-56263-8
 11. Meroufel, D. N., Médiène-Benchechor, S., Dumont, J., Benhamamouch, S., Amouyel, P., & Brousseau, T. (2014). A study on the polymorphisms of the renin-angiotensin system pathway genes for their effect on blood pressure levels in males from Algeria. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 15, 1-6. doi.org/10.1177/1470320313485898
 12. Shehab, D. K., Al-Jarallah, K. F., Al-Awadhi, A. M., Al-Herz, A., Nahar, I., & Haider, M. Z. (2008). Association of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene insertion-deletion polymorphism with spondylarthropathies. *J. Biomed. Sci*, 15, 61-67. doi.org/10.1007/s11373-007-9203-1
 13. Luo, S., Shi, C., Wang, F., & Wu, Z. (2016). Association between the Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Genetic Polymorphism and Diabetic Retinopathy—A Meta-Analysis Comprising 10,168 Subjects. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 13. doi.org/10.3390/ijerph13111142
 14. Nagai, N., Oike, Y., Izumi-Nagai, K., Koto, T., Satofuka, S., Shinoda, H., Noda, K., Ozawa, Y., Inoue, M., Tsubota, K., & Ishida, S. (2007). Suppression of Choroidal Neovascularization by Inhibiting Angiotensin-Converting Enzyme: Minimal Role of Bradykinin. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 48, 2321-2326. doi.10.1167/iovs.06-1296
 15. Nagai, N., Oike, Y., Izumi-Nagai, K., Urano, T., Kubota, Y., Noda, K., Ozawa, Y., Inoue, M., Tsubota, K., Suda, T., & Ishida, S. (2006). Angiotensin II Type 1 Receptor-Mediated Inflammation Is Required for Choroidal Neovascularization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 26, 2252-2259. doi.10.1161/01.ATV.0000240050.15321.fe
 16. Satofuka, S., Ichihara, A., Nagai, N., Noda, K., Ozawa, Y., Fukamizu, A., Tsubota, K., Itoh, H., Oike, Y., & Ishida, S. (2008). (Pro)renin Receptor Promotes Choroidal Neovascularization by Activating Its Signal Transduction and Tissue Renin-Angiotensin System. *Am J Pathol*, 173, 1911-1918. doi.10.2353/ajpath.2008.080457
 17. DAHMANI, C.A. Contribution à l'étude immunogénétique de la spondylarthrite ankylosante dans l'Ouest Algérien par l'exploration de polymorphismes nucléotidiques simples et de variations de nombre de copies. University of Sciences and technology Mohamed Boudiaf, Oran-Algeria, 18-10-2018.
 18. Hmimech, W., Idrissi, H. H., Diakite, B., Korchi, F., Baghdadi, D., Tahri Joutey Hassani Idrissi, H., Haboub, M., Habbal, R., & Nadifi, S. (2017). Impact of I/D polymorphism of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene on myocardial infarction susceptibility among young Moroccan patients. *BMC Res. Notes*, 10, 763. doi.org/10.1186/s13104-017-3039-1
 19. Fekih-Mrissa, N., Bedoui, I., Sayeh, A., Derbali, H., Mrad, M., Mrissa, R., & Nsiri, B. (2017). Association between an angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and Alzheimer's disease in a Tunisian population. *Ann. Gen. Psychiatry*, 16, 41. doi.org/10.1186/s12991-017-0164-0
 20. Villar, J., Flores, C., Pérez-Méndez, L., Maca-Meyer, N., Espinosa, E., Blanco, J., Sangüesa, R., Muriel, A., Tejera, P., Muros, M., Slutsky, A. S., GRECIA group, & GEN-SEP group. (2008). Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism is not associated with susceptibility and outcome in sepsis and acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*, 34, 488-495. doi.org/10.1007/s00134-007-0937-z
 21. Gineviciene, V., Jakaitiene, A., Aksenov, M. O., Aksenova, A. V., Druzhevskaya, A. M., Astratenkova, I. V., Egorova, E. S., Gabdrakhmanova, L. J., Tubelis, L., Kucinskas, V., & Utkus, A. (2016). Association analysis of ACE, ACTN3 and PPARGC1A gene polymorphisms in two cohorts of European strength and power athletes. *Biol. Sport*, 33, 199-206. doi.org/10.5604/20831862.1201051

22. Zheng, X., Liu, G., Cui, G., Cheng, M., Zhang, N., & Hu, S. (2017). Angiotensin-Converting Enzyme Gene Deletion Polymorphism is Associated with Lymph Node Metastasis in Colorectal Cancer Patients in a Chinese Population. *Medical Science Monitor: Int Med J Exp Clin Res*, 23, 4926-4931. doi.org/10.12659/MSM.903312
23. Klein, R., Klein, K., Tomany, S.C., Meuer, S.M., Huang, G.H., (2002) Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study. *Ophthalmology*, 109, 1767-1779. Doi. 10.1016/s0161-6420(02)01146-6
24. Smith, W., Assink, J., Klein, R., Mitchell, P., Klaver, C.C., Klein, B.E., (2001). Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology*, 108, 697-704. Doi. 10.1016/s0161-6420(00)00580-7
25. Shahid, H., Sepp, T., Khan, J., Thurlby, D., Bradley, M. M., Clayton, D., Bird, A., Moore, A. T., Yates, J. R. W., & Group, A. G. S. (2005). No Association of the Angiotensin-converting Enzyme (ACE) Gene Insertion/Deletion Polymorphism With Age-related Macular Degeneration. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci*, 46, 3200-3200.
26. Üçer, B., Kayıkçıoğlu, Ö., Seymenoğlu, G., Var, A., & Çam, S. (2011). The Relationship between Angiotensin Converting Enzyme Insertion/deletion Polymorphism and Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmic Genet*, 32, 158-161. doi.org/10.3109/13816810.2011.560060
27. Bayram, B., Sayın, E., Güneş, H. V., Değirmenci, I., Türkoğlu, Z., Doganer, F., & Coşan, D. T. (2011). DD genotype of ace gene I/D polymorphism is associated in a Turkish study population with osteoarthritis. *Mol. Biol. Rep*, 38, 1713-1716. doi.org/10.1007/s11033-010-0284-y
28. Feghhi, M., Nikzamir, A., Esteghamati, A., Farahi, F., Nakhjavani, M., & Rashidi, A. (2008). The relationship between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and proliferative retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 81, 1-4. doi.org/10.1016/j.diabres.2008.04.021
29. Inanır, A., Yigit, S., Tural, S., Ozturk, S.D., Akkanet, S., & Habiboğlu, A. (2012). Significant association between insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and ankylosing spondylitis. *Mol Vis*, 18, 2107-2113. PMID.22876137
30. Glenn, K. L., Du, Z.Q., Eisenmann, J.C., & Rothschild, M.F. (2009). An alternative method for genotyping of the ACE I/D polymorphism. *Mol Biol Rep*, 36, 1305-1310. doi.10.1007/s11033-008-9313-5
31. Dalbeth, N., Edwards, J., Fairchild, S., Callan, M., & Hall, F.C. (2005). The non-thiol angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril suppresses inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 44, 24-31. doi. 10.1093/rheumatology/ke



Disponible en ligne

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


Article Original

Résistance au Clopidogrel chez les patients âgés hospitalisés détectée par le temps d'occlusion plaquettaire

Clopidogrel resistance in elderly hospitalized patients detected by platelet closure time

BELKACEMI Malika¹, SEGHIER Fatima², MERAD Yassine³, BENHADDOU Abelhak Ismail³, BERBER Abdellah³, BENDDAOUD Larradj⁴

¹ Service d'hémodiologie et banque de sang, CHU Sidi Bel Abbès, Faculté de Médecine, Université Djellali Liabès Sidi Bel Abbès

² Service d'hémodiologie, CHU Oran, Faculté de Médecine d'Oran, Université Oran 1 Ahmed Ben Bella Oran

³ Laboratoire Central, CHU Sidi Bel Abbès, Faculté de Médecine, Université Djellali Liabès Sidi Bel Abbès

⁴ Service de cardiologie, CHU Sidi Bel Abbès, Faculté de Médecine, Université Djellali Liabès Sidi Bel Abbès

ABSTRACT

Introduction: Clopidogrel is widely used in developed and developing countries for preventing and treating atherothrombotic complications due to atherosclerosis. However, some patients show clopidogrel resistance in vitro with insufficient inhibition of platelet function. This study aimed to estimate the frequency of clopidogrel resistance in elderly patients based on the platelet closure time and to identify risk factors. **Material and Methods:** This cross-sectional study was carried out between December 2017 and May 2018 at the University Hospital of Sidi Bel Abbes. Platelet closure time was measured using the P2Y cartridge with the Platelet Function Analyzer (PFA). Clopidogrel non-response was defined as a P2Y platelet closure time less than 106 seconds. **Results:** We enrolled 73 patients aged 65 year old and over in the study. Two patients were excluded because of a hematocrit less than 25%. A total of 71 subjects was included in our analysis. The sex ratio male/female was 1.15. The frequency of clopidogrel resistance in elderly patients was 18.3%, with a 95% confidence interval CI (9.30-27.3). Among the factors examined (age, sex, body mass index, tobacco, diabetes, arterial hypertension, chronic kidney failure, dyslipidemia, personal history of myocardial infarction, clopidogrel dose, associated drugs, hyperleukocytosis), only arterial hypertension was significantly associated with in vitro clopidogrel resistance $p = 0.035$, OR =4.525 95% CI (1.114-18.38). **Conclusion:** A significant rate of elderly patients did not respond to clopidogrel, which put them at a higher risk of developing thrombo-ischemic events. Point-of-care testing can help to identify these patients who may then benefit from alternative antiplatelet therapy.

KEYWORDS: Clopidogrel, resistance, closure time, elderly patients, risk factor

RESUME

Introduction : L'utilisation du clopidogrel est largement répandue dans les pays développés et en voie de développement dans la prévention et le traitement des complications athérombotiques liées à l'athérosclérose. Cependant, un certain nombre de patient présente une résistance biologique avec une inhibition inadéquate de la fonction plaquettaire. L'objectif de cette étude est d'estimer la fréquence de la résistance au clopidogrel chez les patients âgés par le temps d'occlusion plaquettaire et identifier les facteurs de risque. **Matériel et méthodes :** Cette étude



descriptive transversale a été réalisée au sein du service de cardiologie du CHU Sidi Bel Abbes entre décembre 2017 et Mai 2018. Afin d'évaluer le degré d'inhibition plaquettaire par clopidogrel, le temps d'occlusion plaquettaire a été déterminé à l'aide de la cartouche P2Y grâce à l'analyseur de fonction plaquettaire PFA (Platelet Function Analyzer). La non-réponse au clopidogrel a été définie par un temps d'occlusion plaquettaire P2Y < 106 secondes. **Résultats :** Au total 73 patients âgés de 65 ans et plus ont été colligés. Deux patients ont été exclus à cause d'un hémocrite inférieur à 25%. Au final, 71 patients avec un sex ratio homme/femme égale à 1,15 ont été inclus. La fréquence de la résistance au clopidogrel chez les patients âgés était de 18,3% avec intervalle de confiance IC à 95% (9,30 - 27,3). Parmi les facteurs étudiés (Age, sexe, indice de Masse Corporelle, Tabac, diabète, hypertension artérielle, insuffisance rénale chronique, dyslipidémie, antécédents personnels d'infarctus du myocarde, dose de clopidogrel, médicaments associés, Hyperleucocytose), seule l'hypertension artérielle a eu une relation statistiquement significative avec la résistance biologique $p=0,035$, OR =4,525 IC à 95% (1,114- 18,388). **Conclusion :** Une proportion non négligeable de patients âgés et polypathologiques ne répondaient pas adéquatement au clopidogrel, ce qui les expose à un risque accru d'accident thrombo-ischémiques. Les tests au point de service peuvent aider à identifier ces patients qui pourraient ensuite bénéficier d'un traitement antiplaquettaire alternatif.

MOTS CLES: Clopidogrel, résistance, temps d'occlusion, patients âgés, facteur de risque

* Corresponding author. Tel: +0213 771 43 74 08; fax: +0-000-000-0000.
E-mailAddress: belkacemi_malika@yahoo.fr

Date de soumission: 19/07/2021
Date d'acceptation: 26/11/2021

DOI : 10.5281/zenodo.6024689

Introduction

L'athéromatose ou athérosclérose dont la prévalence augmente avec l'âge est la cause la plus fréquente des maladies thrombotiques cardio et cérébrovasculaires responsable d'une morbidité et d'une mortalité prématurée. Dans le monde, l'athérosclérose cause chaque année 10 millions de décès par cardiopathie ischémique et 5,5 millions de décès par accident vasculaire cérébral [1]. On a démontré que les plaquettes jouent un rôle crucial dans la pathogénèse et les complications de l'athéromatose [2]. La rupture des plaques d'athérosclérose initie un processus complexe d'adhésion, d'activation et d'agrégation plaquettaires. Les médicaments antiplaquettaires sont la pierre angulaire de la prise en charge des pathologies liées à l'athérosclérose. Clopidogrel est un dérivé de la thiénopyridine qui inhibe l'activation et l'agrégation plaquettaire en réponse à l'ADP. Il s'agit d'une prodrogue (de l'anglais produg) : autrement dit, une substance qui ne devient active qu'après avoir été métabolisée dans l'organisme en l'occurrence le foie. Le métabolite actif généré par le système du cytochrome P450 inhibe de façon irréversible l'agrégation plaquettaire en se liant et en bloquant les récepteurs plaquettaires à l'ADP P2Y₁₂. Cependant, la réponse au clopidogrel est variable [3, 4]. Le même traitement produit une inhibition plaquettaire différente selon les individus, définissant les bons et les mauvais répondants. Chez ces derniers, il persiste néanmoins,

une hyperagrégabilité plaquettaire intense sous clopidogrel, pouvant faire évoquer l'existence d'une véritable « résistance biologique » [5]. La prévalence de la non-réponse (résistance) au clopidogrel varie selon les études et les populations. La résistance au clopidogrel a été estimée dans la population générale mais peu de données spécifiques à la population âgée sont disponibles. En outre, la population âgée présente des facteurs associés au traitement (diabète, polymédication, hypercholestérolémie...).

La disponibilité des analyses simples et rapides de la fonction plaquettaire est d'une grande importance clinique. L'analyseur de fonction plaquettaires PFA (Platelet Function Analyzer) permet une évaluation simple et rapide de la fonction plaquettaire sans aucune préparation préalable de l'échantillon et peut être effectué dans les laboratoires peu équipés et sur de petit volume de sang. Le Système PFA mesure à l'aide des cartouches test le temps d'occlusion (TO) qui correspond au temps nécessaire à la formation du clou plaquettaire, c'est à dire l'adhésion et l'agrégation des plaquettes. Étant donné le manque de sensibilité des cartouches tests existantes, l'agrégométrie a été largement utilisée dans le suivi du traitement par le clopidogrel. Cependant, cette technique est longue et fastidieuse et ne peut être réalisée que dans les laboratoires spécialisés. Récemment, une nouvelle cartouche pour le PFA (INNOVANCE® PFA P2Y) a été développée pour la surveillance des antagonistes du récepteur de l'ADP P2Y. L'objectif de cette étude est d'estimer la fréquence de la résistance au clopidogrel chez les patients âgés par le TO PFA à l'aide de la

cartouche test (INNOVANCE® PFA P2Y) et d'essayer de faire ressortir les facteurs de risque.

Matériel et Méthodes

Il s'agit d'une étude descriptive transversale menée au sein du service de cardiologie du CHU Sidi Bel Abbès durant la période 10/12/2017 au 20/05/2018. Nous avons inclus dans notre étude les patients coronariens âgés de 65 ans et plus hospitalisés et ayant reçu une dose de charge de clopidogrel (300 ou 600 mg) ou recevant un traitement d'entretien par clopidogrel (75 mg). Nous avons exclu les patients qui étaient sous inhibiteur des glycoprotéines plaquettaire IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) et ceux qui présentaient à l'hémogramme un taux d'hématocrite inférieur à 25% ou une numération plaquettaire inférieure à 100 G/L. Ceux sous aspirine n'étaient pas exclus. Après consentement des patients, un échantillon de 5 ml de sang veineux a été prélevé sur un tube contenant comme anticoagulant du citrate de sodium tamponné 0.129 mol/l (3.8%). Les échantillons de sang ont été recueillis dans la matinée entre 8:30 et 11:00 et à 12 à 24 heures après la dose de charge de clopidogrel.

Le degré d'inhibition plaquettaire a été évalué en mesurant le TO en utilisant la cartouche test (INNOVANCE® PFA P2Y) à l'aide de PFA100™ (Siemens Health Diagnostics, Marburg, Germany). La Cartouche INNOVANCE® PFA P2Y détecte le blocage des récepteurs plaquettaires P2Y₁₂ chez les patients suivant un traitement avec un antagoniste du récepteur P2Y₁₂ par la mesure de l'adhérence induite par l'ADP et l'agrégation des plaquettes en présence de prostaglandine E1 (PGE1) et des ions calcium dans le sang total citraté dans des conditions de forces de cisaillement élevées. La cartouche à usage unique comportant un réservoir dans lequel sont déposés 800µl de sang total citraté, un microcapillaire de 200µm de diamètre et une membrane de nitrocellulose biologiquement active percée en son centre d'un microorifice. Cette membrane est recouverte de collagène associé à un autre agoniste plaquettaire. Ces composants bioactifs sont présents sous forme lyophilisée et sont solubilisés extemporanément au sein de la membrane grâce à la solution déclenchante (eau physiologique) distribué automatiquement dès le début du test. Durant le test, le sang est aspiré à travers le microcapillaire. Au contact de la membrane, les plaquettes adhèrent, s'activent, secrètent et finalement s'agrègent obturant le microrifice de la membrane. Le PFA100™ mesure le TO qui correspond au temps en secondes nécessaire à l'arrêt du flux à travers la membrane. La valeur maximale du TO fournie par le fabricant est 300s. Les valeurs supérieures à 300s sont reportées comme non occlusion et dans ce cas la valeur

de 301s a été attribuée arbitrairement pour les comparaisons statistiques. La réponse au clopidogrel par le PFA a été définie comme un TO P2Y > 106 secondes.

Les dossiers des patients ont été utilisés pour collecter les informations suivantes ; les données démographiques (comme l'âge, le sexe), les antécédents médicaux de comorbidités et de facteurs de risque cardiovasculaire (comme l'hypertension, le diabète, l'hyperlipidémie et le tabagisme), les médicaments concomitants (comme les statines, les antihypertenseurs, les anticoagulants et les médicaments contre le diabète), et les données de laboratoire (telles que la numération plaquettaire, le taux d'hématocrite).

L'étude a été réalisée selon les principes de la déclaration d'Helsinki et a été approuvée par le comité scientifique et éthique du département de pharmacie de la faculté de médecine de Sidi Bel Abbès. Ref : 05/DPH/CS/2021

Les données ont été saisies sur Microsoft EXCEL 2013 à partir du questionnaire qui a été remplie manuellement. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS 20. Une valeur de P < 0,05 était considérée comme statistiquement significative. La distribution des différentes variables a été vérifiée par le test de normalité de Kolmogorov-Smirnov. Lorsque la distribution est symétrique, les résultats sont exprimés par la moyenne et l'écart type. Le test de t de Student a été utilisé pour la comparaison des moyennes. En cas d'une distribution asymétrique, les résultats sont exprimés par la médiane, la valeur minimale et la valeur maximale. Le test de Mann Whitney a été utilisé pour la comparaison des médianes. Les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage ou nombre de cas n sur le total N. Les associations possibles entre la résistance à clopidogrel et les différentes variables ont été analysées par le test de Khi Deux ou le test exact de Fisher et vérifiées par une analyse de régression logistique binaire.

Résultats

Au total, 73 patients ont été jugés éligibles. Deux patients ont été exclus à cause d'un hématocrite inférieur à 25%. Au final, 71 patients avec un sex ratio homme/femme égale à 1,15 ont été inclus dans notre analyse. Les caractéristiques générales et les données cliniques des patients sont représentées dans le **tableau 1**. La majorité des patients (77,5 %) étaient sous une dose de clopidogrel à 75 mg. Concernant les facteurs de risque cardiovasculaire associés, l'hypertension artérielle

(HTA) représente 82%, antécédent d'infarctus du myocarde (IDM) 90%, la dyslipidémie 76%, le diabète 56%, l'insuffisance rénale chronique (IRC) 4%, le tabagisme actif 30% et l'obésité 5%. Concernant la ploymédication, 82% des patients étaient sous aspirine, 76% sous statine, 62% sous β bloquants, 3% sous antagoniste de vitamine K (AVK). Une hyperleucocytose a été notée chez 40,8 % des patients. A l'exception du tabagisme qui est retrouvé uniquement chez les patients de sexe masculin, on n'a pas trouvé de différence significative entre les deux sexes concernant les facteurs démographiques, la dose de clopidogrel et les facteurs de risque cardiovasculaires étudiés.

La distribution des valeurs du TO P2Y PFA des patients en fonction de la réponse au clopidogrel est représentée dans la **figure 1**. Treize patients étaient de mauvais répondeurs au clopidogrel avec un TO P2Y inférieur à 106 secondes ce qui représente une proportion de 18,3% avec intervalle de confiance (IC) à 95% (9,30 - 27,3). En comparant cette prévalence avec celle de la population générale, la différence n'était pas significative.

Parmi les facteurs de risque étudiés (Age, sexe, indice de Masse Corporelle (IMC), Tabac, diabète, hypertension artérielle, insuffisance rénale chronique, dyslipidémie, antécédents personnels d'IDM, dose de clopidogrel, médicaments associés et hyperleucocytose) seule l'HTA a eu une relation statistiquement significative avec la résistance biologique au clopidogrel. La relation entre les variables étudiées et la non réponse au clopidogrel est représentée dans le **tableau 2**.

Tableau 1 Caractéristiques des patients

	Total	H	F	P
Sexe	71	38	33	
Age (ans)	69,00 (65,00-97,00)	67,50 (65,00-89,00)	69,00 (66,00-97,00)	NS*
IMC (Kg/m ²)	22,66 (4,36)	22,46 (4,32)	22,89 (4,46)	NS†
Clopidogrel75mg/300mg	55/16	29/9	26/7	N
Fumeur /Non-fumeur	21/50	21/17	0/33	<0,001
Diabète Oui/non	40/31	20/18	20/13	NS
HTA Oui/Non	58/13	30/8	28/5	NS
IDM Oui/Non	64/7	35/3	29/4	NS
Dyslipidémie Oui/Non	54/17	26/12	28/5	NS
IRC Oui/Non	3/68	1/37	2/31	NS
B bloquant Oui/Non	44/27	21/17	23/10	NS
Statine Oui/Non	54/17	26/12	28/5	NS

Suite du tableau 1

Aspirine Oui/Non	58/13	28/10	30/3	NS
Hypoglycémiant Oui/Non	40/31	20/18	20/13	NS
AVK Oui/Non	2/69	1/37	1/32	NS
GB G/L	8,84 (4,08-93,00)	8,55 (5,87-19,64)	9,07 (4,08-20,44)	NS*
GR T/L	4,57 (0,54)	4,75 (0,52)	4,36 (0,51)	0,002†
Hb g/dl	13,03 (1,75)	13,62 (1,65)	12,34 (1,63)	0,002†
Ht %	39,52 (4,96)	41,11 (4,98)	37,69 (4,32)	0,003†
PLQ G/L	249,42(75,41)	248,97 (85,06)	249,95 (63,84)	NS†

H : Homme, F : Femme
Médiane (valeur minimale - valeur maximale), Moyenne (Ecart type)
Deux, Test de Fisher, Test de Khi
Mann – Withney, * Test de t de Student, † Test de t de Student

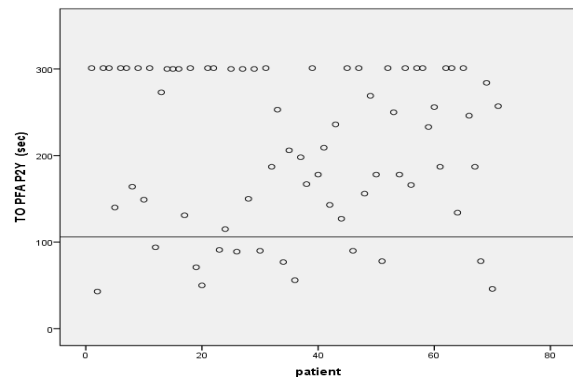


Figure 1: Distribution des valeurs du TO P2Y PFA des patients en fonction de la réponse au clopidogrel

Tableau 2. Relation entre les variables étudiées et la non réponse au Clopidogrel

Variable	OR	IC 95%	p
Age	1,011	0,929- 1,101	NS
Sexe	2,521*	0,683-9,305*	NS
IMC	0,990	0,862-1,137	NS
Dose	1,704	0,447-6,495	NS
Tabagisme	1,500	0,368-6,113	NS
Diabète	1,300	0,379-4,454	NS
HTA	4,525*	1,114-18,388*	0,035
IDM	1,137	1,034-1,251	NS
IRC	0,429	0,036-5,118	NS
β Bloquants	1,023	0,297-3,523	NS
Statine	1,538	0,407-5,815	NS
Aspirine	0,319	0,038-2,706	NS
AVK	0,211	0,012-3,306	NS
Hyperleucocytose	0,524	0,156-1,761	NS

*odds ration (OR) ajusté

Discussion

Dans la littérature, la « résistance » biologique au clopidogrel est extrêmement fréquente et concernerait entre 16% et 50% des patients traités [6]. Notre résultat se situait dans l'intervalle estimé dans la population générale. La fréquence de résistance au clopidogrel dans la population de patients âgés semble être comparable à celle estimée dans population générale. En outre, plusieurs travaux récents réalisés de manière prospective ont démontré l'existence d'un lien entre une réponse inappropriée au clopidogrel et la survenue des événements thromboemboliques [7-10]. Cette étude a montré qu'une fraction non négligeable de patients âgés sont résistants au clopidogrel, ce qui les expose à un risque accru d'accident thrombotique. Ainsi, il est important d'identifier les patients mauvais répondeurs grâce à la mise en œuvre des essais d'agrégation plaquettaire. Cette étude suggère que l'agrégométrie au point de service est faisable. Chez les patients qui se trouvent résistants, d'autres agents antiplaquettaires peuvent être utiles dans la prévention primaire ou secondaire d'accident cérébrovasculaire thrombotique ou cardiovasculaire. Dans ce cas, des tests de confirmation sont requis en toute urgence pour montrer la réponse au traitement antiagrégant plaquettaire. Cela permettra de réduire le risque de futurs accidents cardiovasculaires ou accidents cérébrovasculaires chez les patients en prévention primaire ou secondaire. Par ailleurs, on a trouvé que la résistance au clopidogrel n'est pas dépendante de la dose ce qui est en accord avec les études antérieures [11]. Le mécanisme exact de la résistance n'a pas été encore établi. Les facteurs cliniques, pharmacologiques et génétiques peuvent être associés à la non réponse au clopidogrel [3, 12, 13].

Cette étude vient de confirmer que l'hypertension artérielle est un facteur de risque de résistance au clopidogrel chez les patients âgés algériens [14-16]. Certains auteurs pensent que l'augmentation de la contrainte de cisaillement vasculaire due à l'HTA active les plaquettes de telle manière à altérer leur réponse au traitement antiplaquettaire [17, 18].

En outre, Il est bien admis que les plaquettes des patients hypertendus sont dans un état d'activation pour diverses raisons [19-22]. Nos données suggèrent que les patients âgés hypertendus répondent mal au clopidogrel et peuvent nécessiter d'autres approches thérapeutiques.

D'autres facteurs rapportés associés à la résistance au clopidogrel sont le diabète et l'obésité morbide [23-26]. Cependant, ces facteurs n'étaient pas des prédicteurs significatifs de la résistance au clopidogrel dans notre étude.

Les limites de cette étude incluent la petite taille de l'échantillon et la sélection non aléatoire, ce qui pourrait entraîner des biais.

Conclusion

En l'absence de recommandation officielle et d'évaluation risque-bénéfice, l'agrégabilité plaquettaire d'un patient traité par clopidogrel ou autre agent antiagrégant plaquettaire n'est pas actuellement testée en pratique courante. Quoique la résistance biologique au clopidogrel est un phénomène réel. Notre étude a montré qu'une proportion non négligeable de patients âgés et polyopathologiques ne répondaient pas adéquatement au clopidogrel, ce qui les expose à un risque accru de survenue de complications thrombo-ischémiques. Les tests au point de service peuvent aider à identifier ces patients qui pourraient ensuite bénéficier d'un traitement antiplaquettaire alternatif. On a trouvé que l'HTA est un facteur de risque d'une inhibition plaquettaire insuffisante liée au clopidogrel. Il conviendra à l'avenir de réaliser une étude prospective à grande échelle dans la population âgée et de diffuser les connaissances concernant la résistance au clopidogrel.

Conflits d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

References

1. GBD 2016 Mortality Collaborators (2017). Global, regional, and national under-5 mortality, adult mortality, age-specific mortality, and life expectancy, 1970-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet (London, England)*, 390(10100), 1084–1150. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31833-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31833-0)
2. Gurbel, P. A., Jeong, Y. H., Navarese, E. P., & Tantry, U. S. (2016). Platelet-Mediated Thrombosis: From Bench to Bedside. *Circulation research*, 118(9), 1380–1391. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.307016>
3. Su, J., Zheng, N., Li, Z., Huangfu, N., Mei, L., Xu, X., Zhang, L., & Chen, X. (2020). Association of GCK gene DNA methylation with the risk of clopidogrel resistance in acute coronary syndrome patients. *Journal of clinical laboratory analysis*, 34(2), e23040. <https://doi.org/10.1002/jcla.23040>
4. Müller, I., Besta, F., Schulz, C., Massberg, S., Schönig, A., & Gawaz, M. (2003). Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement. *Thrombosis and haemostasis*, 89(5), 783–787.

5. Vila, P. M., Zafar, M. U., & Badimon, J. J. (2009). Platelet reactivity and nonresponse to dual antiplatelet therapy: a review. *Platelets*, *20*(8), 531–538.
<https://doi.org/10.3109/09537100903261379>
6. Mallouk, N., Labruyère, C., Reny, J. L., Chapelle, C., Piot, M., Fontana, P., Gris, J. C., Delavenne, X., Mismetti, P., & Laporte, S. (2012). Prevalence of poor biological response to clopidogrel: a systematic review. *Thrombosis and haemostasis*, *107*(3), 494–506.
<https://doi.org/10.1160/TH11-03-0202>
7. Matetzky, S., Shenkman, B., Guetta, V., Shechter, M., Beinart, R., Goldenberg, I., Novikov, I., Pres, H., Savion, N., Varon, D., & Hod, H. (2004). Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, *109*(25), 3171–3175.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000130846.46168.03>
8. Cuisset, T., Frere, C., Quilici, J., Morange, P. E., Nait-Saidi, L., Mielot, C., Bali, L., Lambert, M., Alessi, M. C., & Bonnet, J. L. (2007). High post-treatment platelet reactivity is associated with a high incidence of myonecrosis after stenting for non-ST elevation acute coronary syndromes. *Thrombosis and haemostasis*, *97*(2), 282–287.
9. Ball, S., Taylor, R., & McCollum, C. N. (2020). Resistance to Antiplatelet Therapy Is Associated With Symptoms of Cerebral Ischemia in Carotid Artery Disease. *Vascular and endovascular surgery*, *54*(8), 712–717.
<https://doi.org/10.1177/1538574420947235>
10. Müller-Schunk, S., Linn, J., Peters, N., Spannagl, M., Deisenberg, M., Brückmann, H., & Mayer, T. E. (2008). Monitoring of clopidogrel-related platelet inhibition: correlation of nonresponse with clinical outcome in supra-aortic stenting. *AJNR. American journal of neuroradiology*, *29*(4), 786–791.
<https://doi.org/10.3174/ajnr.A0917>
11. Prabhakaran, S., Wells, K. R., Lee, V. H., Flaherty, C. A., & Lopes, D. K. (2008). Prevalence and risk factors for aspirin and clopidogrel resistance in cerebrovascular stenting. *AJNR. American journal of neuroradiology*, *29*(2), 281–285.
<https://doi.org/10.3174/ajnr.A0818>
12. Ma, T. K., Lam, Y. Y., Tan, V. P., & Yan, B. P. (2011). Variability in response to clopidogrel: how important are pharmacogenetics and drug interactions?. *British journal of clinical pharmacology*, *72*(4), 697–706.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.03949.x>
13. Erlinge, D., Varenhorst, C., Braun, O. O., James, S., Winters, K. J., Jakubowski, J. A., Brandt, J. T., Sugidachi, A., Siegbahn, A., & Wallentin, L. (2008). Patients with poor responsiveness to thienopyridine treatment or with diabetes have lower levels of circulating active metabolite, but their platelets respond normally to active metabolite added ex vivo. *Journal of the American College of Cardiology*, *52*(24), 1968–1977.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.068>
14. Akturk, I. F., Caglar, F. N., Erturk, M., Tuncer, N., Yalcin, A. A., Surgit, O., Uzun, F., & Caglar, I. M. (2014). Hypertension as a risk factor for aspirin and clopidogrel resistance in patients with stable coronary artery disease. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, *20*(7), 749–754.
<https://doi.org/10.1177/1076029613481102>
15. Sakr, H. I., Alamri, H. S., Almoghairi, A. M., Alkhudair, A. A., & AlMasood, A. S. (2016). Prevalence and risk factors of clopidogrel non-response among Saudi patients undergoing coronary angiography. *Saudi medical journal*, *37*(2), 166–172.
<https://doi.org/10.15537/smj.2016.2.14263>
16. Chekkal, M., Adda, A., Ladjouze, B., Alilahmar, M., Benaoum M.N., Elhorri, M., Bouali, Y., Ouikhilef, N., Seghier, F. 2020. Prédiction par le test VASP de la récurrence des événements ischémiques chez les patients atteints d'un syndrome coronarien aigu traités au Clopidogrel. *Revue Médicale de L'HMRUO*, *7*(2), 21-25.
17. Kim, H., Lee, H. K., Han, K., & Jeon, H. K. (2009). Prevalence and risk factors for aspirin and clopidogrel resistance in patients with coronary artery disease or ischemic cerebrovascular disease. *Annals of clinical and laboratory science*, *39*(3), 289–294.
18. Ozben, B., Tanrikulu, A. M., Ozben, T., & Caymaz, O. (2010). Aspirin resistance in hypertensive patients. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*, *12*(9), 714–720.
<https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2010.00307.x>
19. Koutouzov, S., Limon, I., Meyer, P., & Marche, P. (1988). Impaired phospholipase C activity is involved in the hyperreactivity of platelets in primary hypertension. *Journal of hypertension. Supplement : official journal of the International Society of Hypertension*, *6*(4), S372–S374. <https://doi.org/10.1097/00004872-198812040-00116>
20. Oh-hashi, S., Takata, M., Ueno, H., Tomoda, F., Yasumoto, K., Iida, H., & Sasayama, S. (1992). Cytosolic free calcium concentration in platelets in patients with renovascular hypertension and

- primary aldosteronism. *Journal of human hypertension*, 6(1), 71–74.
21. Nadar, S., & Lip, G. Y. (2003). The prothrombotic state in hypertension and the effects of antihypertensive treatment. *Current pharmaceutical design*, 9(21), 1715–1732. <https://doi.org/10.2174/1381612033454559>
 22. van den Born, B. J., Löwenberg, E. C., van der Hoeven, N. V., de Laat, B., Meijers, J. C., Levi, M., & van Montfrans, G. A. (2011). Endothelial dysfunction, platelet activation, thrombogenesis and fibrinolysis in patients with hypertensive crisis. *Journal of hypertension*, 29(5), 922–927. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328345023d>
 23. Geisler, T., Anders, N., Paterok, M., Langer, H., Stellos, K., Lindemann, S., Herdeg, C., May, A. E., & Gawaz, M. (2007). Platelet response to clopidogrel is attenuated in diabetic patients undergoing coronary stent implantation. *Diabetes care*, 30(2), 372–374. <https://doi.org/10.2337/dc06-1625>
 24. Hall, H. M., Banerjee, S., & McGuire, D. K. (2011). Variability of clopidogrel response in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & vascular disease research*, 8(4), 245–253. <https://doi.org/10.1177/1479164111420890>
 25. Feher, G., Koltai, K., Alkonyi, B., Papp, E., Keszthelyi, Z., Kesmarky, G., & Toth, K. (2007). Clopidogrel resistance: role of body mass and concomitant medications. *International journal of cardiology*, 120(2), 188–192. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.09.014>
 26. Wagner, H., Angiolillo, D. J., Ten Berg, J. M., Bergmeijer, T. O., Jakubowski, J. A., Small, D. S., Moser, B. A., Zhou, C., Brown, P., James, S., Winters, K. J., & Erlinge, D. (2014). Higher body weight patients on clopidogrel maintenance therapy have lower active metabolite concentrations, lower levels of platelet inhibition, and higher rates of poor responders than low body weight patients. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 38(2), 127–136. <https://doi.org/10.1007/s11239-013-0987-8>



Disponible en ligne

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


Article Original

Métastases cérébrales de cancer du sein : Expérience du service de neurochirurgie du Centre Hospitalier Universitaire d'Oran

Brain metastases of breast cancer: experience of the neurosurgery department of Oran University Hospital

DAOUD Souad ¹, MESSID BOUZIANE MEFLAH Houria ², MIMOUNI Mehdi ¹, TERKI Khadidja ² – BOUCHAKOUR Mammar ¹

¹Service de Neurochirurgie CHU d'Oran- Faculté de médecine d'Oran- Algérie

² Service d'épidémiologie et de médecine préventive CHUO- Faculté de médecine d'Oran- Algérie

RESUME

Introduction : Les métastases cérébrales sont les tumeurs cérébrales les plus fréquentes de l'adulte. Le cancer du sein représente la première cause de métastases cérébrales chez les femmes. La fréquence des métastases cérébrales secondaire à un cancer du sein est en nette augmentation en raison de l'amélioration des techniques d'imagerie médicale (TDM, IRM) et de l'allongement de la durée de vie des femmes atteintes de cancer du sein. L'objectif de notre travail est d'étudier les aspects épidémiologiques, cliniques, para cliniques, thérapeutiques et évolutifs des métastases cérébrales du cancer du sein traité chirurgicalement. **Matériel et Méthodes :** Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective concernant les femmes opérées pour métastases cérébrales d'un cancer du sein au service de neurochirurgie du CHU d'Oran entre le 1^{er} Janvier 2015 et le 30 juin 2020. **Résultats :** Au total, 18 patientes opérées pour métastases cérébrales d'un cancer du sein ont été colligées durant 66 mois. L'âge moyen était de 50 ± 13 ans, avec des extrêmes allant de 25 à 83 ans. Le syndrome d'hypertension intracrânienne avait constitué le mode de révélation le plus fréquent. Tous les cas ont bénéficié d'un traitement chirurgical. Les suites post opératoires étaient favorables chez 17 patientes et une seule patiente est décédée en post opératoire immédiat. **Conclusion :** la localisation secondaire cérébrale d'un cancer du sein est fréquente. L'imagerie cérébrale doit être demandée devant toute symptomatologie neurologique évocatrice. La chirurgie assure une meilleure qualité de vie pour les patientes prise en charge.

MOTS CLES : METASTASE CEREBRALE, TUMEURS DU SEIN, NEUROCHIRURGIE

ABSTRACT

Introduction: Brain metastases are the most common brain tumors in adults. Breast cancer is the leading cause of brain metastases in women. The frequency of cerebral metastases secondary to breast cancer is clearly increasing due to the improvement of medical imaging techniques (CT, MRI) and the lengthening of the lifespan of women with breast cancer. The objective of our work is to study the epidemiological, clinical, para-clinical, therapeutic and evolutionary aspects of brain metastases of breast cancer treated surgically. **Material and Methods:** This is a retrospective descriptive study of women operated on for brain metastases from breast cancer at the neurosurgery department of Oran University Hospital between January 1, 2015 and June 30, 2020. **Results:** A total of 18 patients operated on for brain metastases from breast cancer were collected during 66 months. The mean age of the cases was 50 ± 13 years, with extremes ranging from 25 years to 83 years. Intracranial hypertension syndrome was the most frequent mode of disclosure. All



cases received surgical treatment. The postoperative consequences were favorable in 17 patients and only one patient died immediately after surgery. **Conclusion:** The secondary cerebral localization of breast cancer is frequent. Brain imaging should be requested for any suggestive neurological symptoms. Neurosurgery ensures a better quality of life for the patients treated.

KEYWORDS: BRAIN METASTASIS, BREAST TUMORS, NEUROSURGERY

* Auteur Corredpondant. Tel.: +0-000-000-0000 ; fax: +0-000-000-0000.
Adresse E-mail: souadaoud@gmail.com

Date de soumission : 06/03/2021
Date d'acceptation : 15/06/2021

DOI : 10.5281/zenodo.6024865

L'étude était conforme aux recommandations éthiques.
Les données ont été recueillies de façon anonyme.

Introduction

Les métastases cérébrales sont les tumeurs cérébrales les plus fréquentes de l'adulte [1].

Une femme sur huit est atteinte d'un cancer du sein au cours de sa vie, 5 à 15 % d'entre elles présentent une métastase cérébrale [2,3]. Les données autopsiques objectivent une prévalence nettement plus élevée, autour de 30 %, chez les femmes ayant un cancer métastatique laissant supposer une sous-estimation de la fréquence des métastases cérébrales dans les séries publiées [4]. L'incidence des métastases cérébrales varie selon le sous-type moléculaire de cancer du sein [5,6,7]. C'est la deuxième cause de métastase cérébrale et la première cause chez la femme [7]. Les métastases cérébrales du cancer du sein sont souvent tardives : 2-3 ans [8]. Le diagnostic de métastase cérébrale repose sur l'imagerie cérébrale notamment l'imagerie par résonance magnétique, et la tomодensitométrie mais essentiellement sur l'analyse histologique standard.

L'objectif de notre travail est d'étudier les aspects épidémiologiques, cliniques, para cliniques, thérapeutiques et évolutifs des métastases cérébrales à travers une étude descriptive, rétrospective menée au sein du service de neurochirurgie du CHU d'Oran sur une période allant de janvier 2015 à juin 2020.

Matériels et Méthodes

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective menée auprès de toutes les patientes opérées pour métastases cérébrales d'un cancer du sein au service de neurochirurgie du CHU d'Oran entre le 1^{er} Janvier 2015 et le 30 juin 2020.

Le recueil des données a été fait par une recherche exhaustive dans les dossiers médicaux, les comptes rendus radiologiques, opératoires et anatomopathologiques. L'analyse des données a été réalisée par le logiciel SPSS, et les résultats ont été présentés sous forme de pourcentages et de moyennes \pm écart type.

Résultats

Au total, 18 patientes ont été opérées pour métastases cérébrales d'un cancer du sein, sur un total de 540 tumeurs cérébrales prises en charge au sein du service de neurochirurgie du CHU d'Oran durant la période d'étude, soit une fréquence de 3,33%.

L'âge moyen était de 50 ± 13 ans, avec des extrêmes allant de 25 ans à 83ans.

La tranche d'âge comprise entre 40 et 49 ans était la plus décrite avec un taux de 33,3 % suivie par celle de 50 et 59 ans avec un taux de 27,70% (Figure 1).

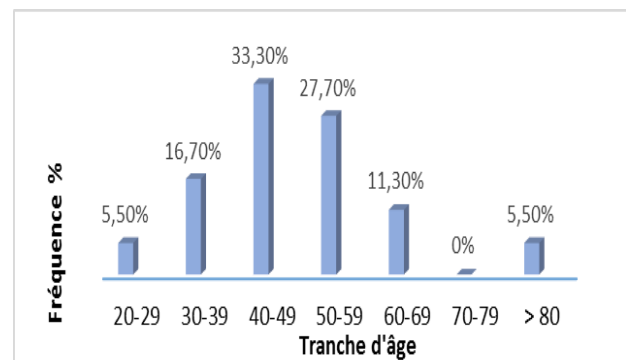


Figure 01 : Répartition des cas selon les tranches d'âge

Pour les circonstances de découverte, le syndrome d'hypertension intracrânienne (HTIC) avait constitué le mode de révélation le plus fréquent avec un taux de 88,8%, suivi par les crises d'épilepsies de type généralisé avec un taux de 55,5% et le syndrome cérébelleux qui était observé chez 33,3% des cas (Tableau 1).

En ce qui concerne le diagnostic neuro radiologique, la tomодensitométrie cérébrale (TDM) était réalisée chez toutes nos patientes (soit 100% des cas), alors que

l'imagerie par résonance magnétique (IRM) n'était réalisée que chez 13 patientes (soit 72,2% des cas).

Les lésions étaient uniques chez 16 patientes (soit 66,6% des cas), et multiples chez 02 patientes (soit 11,1% des cas) (Figure 2).

La localisation sus-tentorielle était retrouvée chez plus de 55,5 % de cas (Figure 3), et la sous-tentorielle au niveau de la fosse cérébrale postérieure chez 33,3% des cas (Figure 4), alors que deux patientes (11,1%) avaient des lésions multiples en sus et sous tentoriel. La taille tumorale était variable entre 20 et 45 mm.

L'œdème péri lésionnel a été observé chez 12 patientes (soit 66,6% des cas) avec une intensité variable. Six patientes ont présenté une hydrocéphalie tri ventriculaire active (33,3 %) (Tableau 1).

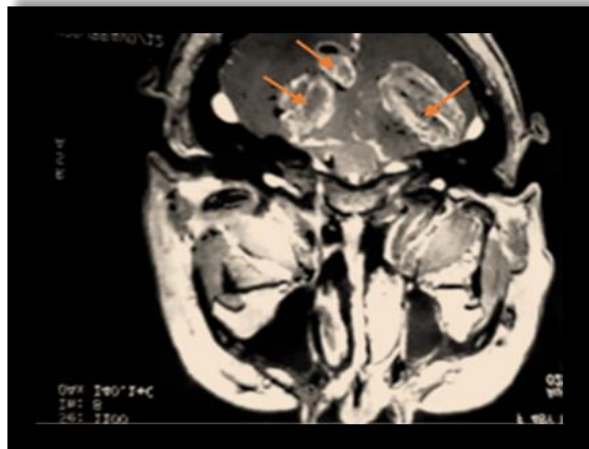


Figure 2 : IRM cérébrale montrant des métastases cérébrales multiple (flèches)



Figure 3 : IRM cérébrale montrant une métastase cérébrale sus tentorielle unique pariétale droite (flèche)

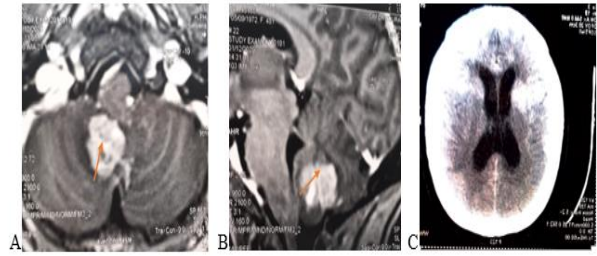


Figure 4: IRM cérébrale, coupe axiale (A), coupe sagittale (B) objectivant une métastase sous tentorielle cérébelleuse droite unique [flèches], engendrant une hydrocéphalie (C)

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et outils diagnostiques (n=18)

Signes cliniques	Effectif / (%)
Syndrome d'HIC	16 (88,8%)
Crises d'épilepsie	10 (55,5%)
Syndrome cérébelleux	6 (33,3%)
Signes de focalisation	4 (22,2%)
Syndrome frontal	2 (11,1%)
Examens neuroradiologiques	
TDM	18 (100%)
IRM	13 (72,2%)
Nombre de métastases à l'imagerie	
Unique	16 (66,6%)
Multiples	02 (11,1%)
Siège des métastases cérébrales	
Sus-tentoriel	10 (55,5 %)
Sous-tentoriel	06 (33,3%)
Sus- et sous-tentotiel	02 (11,1%)
Présence d'une hydrocéphalie	
Synchrone	06 (33,3%)
Manquant	12 (66,6%)

Notre stratégie thérapeutique vise à soulager les symptômes neurologiques et à limiter la croissance des lésions cérébrales tout en tenant compte de l'état général des patientes, du nombre, de la taille et de la localisation des lésions cérébrales.

Un traitement symptomatique a été instauré chez toutes les patientes, à base de corticoïdes pour lutter contre l'œdème péri lésionnel. Le traitement antiépileptique a

été instauré chez 10 patientes (soit 55,5% des cas) ayant présenté des crises d'épilepsie.

Toutes les patientes ont bénéficié d'un traitement chirurgical. Seize patientes ont bénéficié d'une exérèse chirurgicale à ciel ouvert (soit 7,5 % des patientes), cette exérèse a été précédée par un traitement chirurgical de l'hydrocéphalie (mise en place d'un système de dérivation ventriculo-péritonéale) chez 6 patientes ; et deux autres ont bénéficié d'une biopsie en conditions stéréotaxiques (Figure 5).

Les suites post opératoires étaient favorables pour 17 patientes et un seul décès a été enregistré en post opératoire immédiat.

La qualité de l'exérèse a été évaluée par des explorations neuroradiologiques (TDM ou IRM).

Toutes les patientes ont été évalué par une équipe multidisciplinaire durant les réunions de concertation afin de proposer un traitement adjuvant par radio ou chimiothérapie.

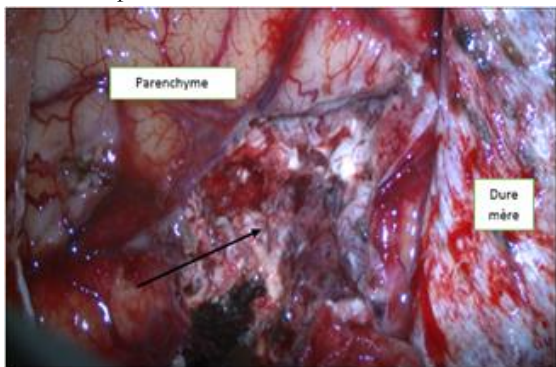


Figure 5 : vue du lit tumoral après exérèse d'une métastase cérébrale pariétale droite (flèche)

Discussion

Dans la littérature, une localisation cérébrale secondaire est diagnostiquée chez 6 à 16 % des patientes traitées en phase métastatique [9, 10,11]. Dans notre série, sur un total de 540 tumeurs cérébrales opérées, nous n'avons enregistré que 18 cas de lésions cérébrales secondaires à un cancer du sein (soit 3,3%). Cette différence retrouvée est expliquée par le fait qu'on n'a inclus dans l'étude que les patientes ayant bénéficié d'un traitement chirurgical.

Dans la littérature, la plupart des métastases cérébrales surviennent entre 40 et 60 ans, elles sont beaucoup plus rares après l'âge de 70 ans (moins de 5 % des métastases cérébrale) [12]. Ces résultats pourraient s'expliquer par un décès précoce des patientes âgées avant la manifestation de la localisation secondaire [13].

Pour notre série, plus de 30% des patientes étaient âgées entre 40 et 49 ans au moment du diagnostic de la métastase cérébrale.

La découverte d'une localisation cérébrale secondaire peut être en rapport avec l'apparition d'une symptomatologie neurologique par exemple une céphalée inhabituelle, crise comitiale, déficit neurologique focal, ou troubles du comportement. Sinon fortuitement à l'occasion d'une imagerie cérébrale réalisée dans le cadre d'un bilan d'extension systématique de cancer du sein [14].

La symptomatologie des métastases cérébrales dépend de la localisation des métastases. Elle résulte en règle générale de la compression du parenchyme cérébral et de l'œdème vasogénique important qui entoure ces métastases, soit par une hydrocéphalie secondaire à un blocage des voies d'écoulement du liquide céphalorachidien par la tumeur. Certaines métastases cérébrales peuvent rester asymptomatiques et ne sont découvertes qu'à l'autopsie.

Les signes neurologiques peuvent se développer de façon aiguë dans la moitié des cas [15] et le tableau initial peut se présenter sous la forme d'une crise d'épilepsie tardive. Dans l'autre moitié des cas, le début se fait progressivement, avec un tableau dominé par l'HTIC, les signes déficitaires, l'altération des fonctions supérieures et les troubles de l'équilibre.

Selon les séries publiées, la crise d'épilepsie est retrouvée dans 12 à 39 % des cas [15, 16,17] ; c'est le cas de notre série, où elle a été constatée chez 33,3 % des patientes.

Le syndrome d'hypertension intra crânienne constitue le symptôme le plus fréquent. Il est dominé par les céphalées qui sont le plus souvent diffuses, sans valeur localisatrice apparaissent fréquemment de manière isolée dans les métastases cérébrales multiples, frontales et cérébelleuses, associées à des nausées et des vomissements [19]. Dans notre série, le syndrome d'HTIC était présent dans 88,8% des cas dominé par les céphalées.

Les déficits moteurs focaux sont présents dans 18 à 40 % des cas selon les séries publiées [15, 18,19]. Dans notre série, ils étaient présents chez 30% des cas. Le syndrome cérébelleux a été retrouvé selon les études publiées dans 14,28% des cas [20] et dans 20% des cas [21] ; dans notre série il était présent dans 33,3% des cas.

L'imagerie neuroradiologique à savoir la TDM et l'IRM cérébrales permettent de poser le diagnostic des métastases cérébrales. Elles apportent des informations précieuses concernant le siège, le nombre, la taille et l'aspect des lésions [19]. Dans notre étude 100% des patientes ont bénéficié d'une TDM cérébrale.

Plus de deux tiers des atteintes du système nerveux sont localisées dans les deux hémisphères cérébraux

[22], 15 % sont cérébelleuses et 5 % sont situées dans le tronc cérébral [23].

Pour notre série, la localisation sus-tentorielle était retrouvée dans 55,5% des cas, la sous-tentorielle dans 33,3% des cas, alors que dans 11,1% des cas les lésions étaient à la fois sus et sous-tentorielles.

Le nombre de métastases cérébrales est très variable selon les séries. Les localisations uniques concernent 20 à 30% des patientes [24, 25, 26,27]. Un tiers ou plus des femmes ont plus de 4 localisations [28]. Pour notre série les lésions étaient uniques dans 66,6% des cas, et multiples dans 11,1% des cas.

Le traitement des métastases cérébrales de cancer du sein est multidisciplinaire. Il fait appel à la neurochirurgie, la radiothérapie conventionnelle, la chimiothérapie, seuls ou en association. Le choix thérapeutique est discuté en réunion de concertation multidisciplinaire dédiée à la neuro-oncologie et tient compte de l'objectif du traitement.

Le traitement symptomatique à base de :

- Corticoïdes qui agissent sur l'œdème cérébral péri tumoral [29]. Ils doivent être maintenus jusqu'au début de la chirurgie ou de l'irradiation où ils ont une action préventive sur l'œdème post radiques [29, 30,31]. Dans notre série, toutes les patientes ont reçu un traitement médical à base de corticoïdes.

- Antiépileptiques qui doivent être prescrits systématiquement chez les patientes qui ont présenté une ou des crises d'épilepsie [32] ; leur indication préventive a un intérêt après résection chirurgicale. La prévention primaire par un antiépileptique chez les patientes avec des tumeurs cérébrales primitives et métastatiques doit être abandonnée [33,34]. Le traitement antiépileptique a été instauré chez 55,5% de nos patientes.

Dans la littérature, la chirurgie est proposée chez toute patiente présentant une métastase unique accessible, avec un âge < 70 ans, un bon état général (indice de Karnofsky \geq 60) et un cancer primitif contrôlé [35,36]. C'est le cas de notre population d'étude.

La chirurgie est habituellement complétée par une irradiation cérébrale en adjuvant, permettant une diminution du risque de rechute [36,37] et c'est le cas de nos patientes.

La radio chirurgie est réservée aux situations dans lesquelles les métastases sont en nombre limité (moins de 4) et de diamètre inférieur à 3 cm, mais non accessibles à la chirurgie [35]. Dans notre série, 16 lésions étaient accessibles à la chirurgie à ciel ouvert et deux à la chirurgie stéréotaxique.

La chimiothérapie longtemps réputée inefficace du fait de la présence de la barrière hémato encéphalique, mais ces dernières années ont connu un regain d'intérêt avec l'apparition dans l'arsenal thérapeutique du cancer du

sein, des molécules lipophiles de faibles poids moléculaires [38].

Conclusion

Les métastases cérébrales constituent les tumeurs cérébrales les plus fréquentes. Leur incidence est en augmentation du fait du progrès des techniques diagnostiques et de l'amélioration de la prise en charge globale du cancer du sein qui permet d'améliorer la survie des patientes. Leur diagnostic repose essentiellement sur l'imagerie cérébrale. La prise en charge est multidisciplinaire, a pour objectif d'allonger la survie des patientes et de préserver leur qualité de vie.

Conflits d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêts en relation avec cette étude.

Références

1. Petit, T. Métastases cérébrales et cancer du sein - Brain metastases and breast cancer. Mise au point. La Lettre du Cancérologue • Vol. XIX - n°2 - février 2010
2. Barnholtz-Sloan, JS., Sloan, AE., Davis, FG., Vignea, FD., Lai, P., Sawaya, RE. Incidence proportions of brainmetastases in patients diagnosed (1973 to2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. J Clin Oncol2004; 22:2865–72.
3. Lin, NU., Claus, E., Sohl, J., Razzak, AR., Arnaout, A., Winer, EP. Sites of distant recurrence and clinicaloutcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. Cancer 2008; 113:2638–45.).
4. Arslan, UY., Oksuzoglu ,B., Aksoy, S., Harputluoglu , H., Turker, I., Ozisik, Y., Dizdar, O.,Altundag , K., Alkis, N., Zengin, N. Breast cancer subtypes and outcomes of central nervous system metastases. Breast. 2011 Dec; 20(6):562-7.
5. Kennecke, H., Yerushalmi, R., Woods, R., Cheang, MC., et al. Metastaticbehavior of breast cancer subtypes. J Clin Oncol 2010 ; 28 :327117.
6. Lin, NU., Carey, LA., Liu, MC., et al. Phase II trial of lapatinib for brainmetastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. J Clin Oncol 2008; 26:1993-9.
7. WRONSKI, M., ARBIT, E., MCCORMICK, B. Surgicaltreatment of 70 patients withbrainmetastasefrombreastcarcinoma.Cancer 1997; 80:1746-1754]

8. KEHRLI, P. Epidemiologie des metastasocerebrales. masson, paris, 1999. Neurochirurgie, 1999, 45, n°5,357-363].
9. Weil, RJ., Palmieri, DC., Bronder, JL., Stark, AM., Steeg, PS. Breast cancer metastasis to the central nervous system. *Am J Pathol.* 2005 Oct; 167(4):913–20.
10. DELATTRE, JY., KROL, G., THALER, HT., POSNER, JB. Distribution of brainmetastases. *ArchNeurol* 1988; 45 :714-744.]
11. Barnholtz-Sloan, JS., Sloan, AE., Davis, FG., Vignea, FD., Lai, P., Sawaya, RE. Incidence proportions of brainmetastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2004 Jul15; 22(14):2865–72.
12. Vieth, RG., Odom, GL. Intracranialmetastases and theirneurosurgicaltreatment. *JNeurosurg* 1965 ; 23 : 375-383
13. Aronson, SM., Garcia, JH., Aronson, BE. Metastaticneoplasms of the brain:their frequency in relation to age. *Cancer* 1964; 17: 558-563
14. Gerber, S., Ollivier, L., Ala-Eddine, C., Neuenschwander, S. [Brain metastasis of breastcancer;imagingevaluation]. *Bull Cancer (Paris).* 2011 Apr; 98(4):399–407.
15. [15] Paillas, JE., Pellet, W. Brain metastases. In: Vinken PJ, Bruyn GW eds. *Handbook of clinicalneurology.* Amsterdam: North Holland PublishingCompany, 1975:201232.
16. Posner, JB. Clinical manifestations of brainmetastases. In: Weiss L, Gilbert HA, Posner JB eds. *Brain metastases.* Boston: Hall, 1980: 189207.
17. Simionescu, MD. Metastatic tumors of the brain. A follow-up study of 195 patients with neurosurgical considerations. *J Neurosurg* 1960; 17: 361-373
18. Little, JR., Dale, AJ., Okazaki, H. Meningealcarcinomatosis. Clinical manifestations. *ArchNeurol* 1974 ; 30 : 138-143.
19. BOUANANI, Z. Prise en charge des métastases cérébrales ; Expérience du service d'oncologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismaïl de Meknès (À propos de 40 cas). Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine N° 019/2020
20. Zatouli, F. Les métastases cérébrales. Thèse Doctorat Médecine, Casablanca ; 2004, n° 37.
21. Posner, JB., Chernik, N. Intracranialmetastasesfromsystemic cancer. *AdvNeurol* 1978; 575-587
22. Johnson, JD., et all. Démographics of brainmetastasis. *Neurosurgery Clin North Am* 1996; 7 :337-344.
23. Delattre, JY., Krol, G., Thaler, HT., Posner, JB. Distribution of brainmetastases. *Arch Neurol*1988; 45:741–4.
24. Lesse, S., Netsky, MG. Metastasis of neoplasms to the central nervous system and meninges. *ArchNeurolPsychiatry* 1954; 72: 133-154.
25. Ley, Klaus., Carlo, Laudanna., Myron, I., Cybulsky., and SussanNourshargh. 2007. "Getting to the Site of Inflammation: The LeukocyteAdhesion Cascade Updated." *Nature Reviews. Immunology* 7 (9) : 678–89.
26. Métastases cérébrales de l'adulte. Association des neuro-oncologues d'expression française. Référentiel (ANOCEF) -. <http://www.anocef.org/> Actualisation 2014
27. Takakura, K., Sano, K., Hojo, S. *Metastatic tumors of the central nervous system.* Tokyo: Igaku Shoin, 1982
28. Geiger, Thomas, R., and Daniel, S. Peeper. 2009. "Metastasis Mechanisms." *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer* 1796 (2). Elsevier B.V.: 293–308.
29. Weissman, DE. Glucocorticoidtreatment for brainmetastases and epidural spinal cordcompression:areview. *J Clin Oncol*1988; 6:543–51.
30. Weinstein, JD., Toy, FJ., Jaffe, ME., Goldberg, HI. The effect of dexamethasone on brain edema in patients with metastatic brain tumors. *Neurology*1973; 23:121–9.
31. Gil-Gil, MJ., Martinez-Garcia, M., Sierra, A., Conesa, G., Del Barco, S., González-Jimenez, S., et al. Breast cancer brainmetastases:areview of the literature and a currentmultidisciplinary management guideline. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed SpanOncol Soc Natl Cancer InstMex.* 2013 Nov 26
32. Dupont, S. Epilepsie et tumeurs cérébrales. *RevNeurol (Paris)* 2008, 164
33. Glantz, MJ., Cole, BF., Forsyth, PA., Recht, LD., Wen, PY., Chamberlain, MC., et al. Practice parameter: Anti convulsivant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. 2000 May 23; 54(10):1886–93.
34. [34] Soffiatti, R., Cornu, P., Delattre, JY., Grant, R., Graus, F., Grisold, W., et al. EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brainmetastases: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc.* 2006 Jul; 13(7):674–81.;
35. [35] Ranjan, T., Abrey, L. Current management of metastatic brain disease. *Neurotherapeutics*2009; 6:598-603.
36. [36] Soffiatti, R., Abacioglu, U., Baumert, B., Combs, SE., Kinhult, S., Kros, JM., Marosi, C., Metellus, P., Radbruch, A., Villa Freixa, SS.,

- Brada, M., Carapella, CM., Preusser, M., Le Rhun, E., Rudà, R., Tonn, JC., Weber, DC., Weller, M. Diagnosis and treatment of brainmetastasesfromsolidtumors: guidelines from the European Association of Neuro-Oncology (EANO). *Neuro Oncol.* 2017 Feb1; 19(2):162-174.
37. Sperduto, PW., Jiang, W., Brown, PD., Braunstein, S., Sneed, P., Wattson, DA., Shih, HA., Bangdiwala, A., Shanley, R., Lockney, NA., Beal, K., Lou, E., Amatruda, T., Sperduto, WA., Kirkpatrick, JP., Yeh, N., Gaspar, LE., Molitoris, JK., Masucci, L., Roberge, D., Yu, J., Chiang, V., Mehta, M. Estimating Survival in Melanoma Patients, With Brain Metastases: An Update of the Graded Prognostic Assessment for Melanoma; Using Molecular Markers (Melanoma-mol GPA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 Nov15; 99(4):812-816.
38. Lockman, PR., Mittapalli, RK., Taskar, KS., Rudraraju, V., Gril, B., Bohn, KA., et al. Heterogeneous blood-tumor barrier permeability determines drug efficacy in experimental brain metastases of breast cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2010 Dec1; 16(23):5664–78.



Disponible en ligne

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


Original Article

Prévalence des mycoses chez les sujets âgés: étude transversale

Prevalence of mycosis in elderly individuals: a cross-sectional study

MERAD Yassine¹, HADJAZI Omar², MESSAFEUR Abdelkrim³, BELKACEMI Malika⁴, MOULAY Afa¹, MATMOUR Derouicha⁵, BENMANSOUR Zakaria⁶

¹ Department of Parasitology-Mycology, Sidi-Bel-Abbès

² Department of Forensic Medicine, Sidi-Bel-Abbès

³ Department of Epidemiology and Preventive Medicine, Bechar

⁴ Department of Hemobiologie and blood transfusion, Sidi Bel-Abbès

⁵ Department of Therapeutic Chemistry, Sidi-Bel-Abbès ⁶ Department of Parasitology-Mycology, Oran

ABSTRACT

Introduction: Superficial mycosis may be considered among elderly due to the presence of concomitant diseases that can complicate their treatment. The aim of the study was to determine prevalence of superficial mycosis among elderly patients over a period of one year. **Material and Methods:** A questionnaire for each patient (sex, age, bath, animal contact, weight, clinical signs) was applied. **Results:** A total of 100 patients with suspicion of mycosis (onyxis, skin disorders) were enrolled. 45 patients were positive for fungal elements on both direct examination and culture on SDA medium. The most common associated morbidity was diabetes mellitus (71,1%). A correlation was found between mycosis in elderly and onyxis especially in fingernails ($p=0,041$). On culture examination *Candida non albicans*(35,6%), *Trichophyton rubrum* (26,7%), followed by *Candida albicans* (22,2%) were the most identified fungi. **Conclusion:** Adequate education and mycological monitoring are required to improve our elderly patient's quality of life.

KEYWORDS: mycosis, prevalence, elderly, skin mycosis, onychomycosis

RESUME

Introduction : Une mycose superficielle peut être envisagée chez les personnes âgées en raison de la présence de maladies concomitantes pouvant compliquer leur traitement. Le but de l'étude était de déterminer la prévalence de la mycose superficielle chez les patients âgés sur une période d'un an. **Matériel et Méthodes :** Un questionnaire pour chaque patient (sexe, âge, bain, contact animal, poids, signes cliniques) a été appliqué. Un total de 100 patients avec suspicion de mycose (onyxis, lésions cutanées) ont été inclus. **Résultats :** 45 patients étaient positifs à la fois à l'examen direct et à la culture mycologique sur milieu SDA. La morbidité associée la plus fréquente était le diabète (71,1%). Une corrélation a été retrouvée entre les mycoses des sujets âgés et l'onyxis en particulier celui des ongles de la main ($p=0,041$). A l'examen des cultures, *Candida non albicans* (35,6%), *Trichophyton rubrum* (26,7%), suivi de *Candida albicans*(22,2%) étaient les champignons les plus identifiés. **Conclusion :** Une éducation adéquate et un suivi mycologique sont nécessaires pour améliorer la qualité de vie de nos patients âgés.

MOTS CLES : Mycose, Prévalence, vieux, Mycose cutanée, onychomycose



Introduction

The World Health Organization (WHO) classified individuals in the 60-70 age range as elderly, in the 75-90 age range as old, and those aged over 90 as very old. All individuals over the age of 60 are considered elderly. Cutaneous and nail plate abnormalities are quite common in elderly persons [1], for instance, in most cases of onychomycosis, during the transition from elderly to old, the fungi causing the condition tend to infect other nails [2,3]. Fungal infections are more prevalent in the elderly than in non-elderly adults; risk factors include local trophic disturbances, and underlying diseases such as diabetes mellitus. Biological changes associated with advanced age, and polypharmacy (corticosteroids) may adversely affect the immunological response to infection. Moreover, superficial skin troubles occur as a result of the reduced function of sebaceous and sweat glands.

Host factors and social situation can play a role in elderly mycosis, for an instance, long-term care settings and nursing homes, are incriminated [4]. Onycholysis in the elderly has been linked to filamentous fungi [1].

In addition, the fungal transmission among the elderly can easily occur, by walking on carpets, bathroom floors, or by sharing shoes. Moreover, Old adults have outdoor activities as gardening, which support a wide contact with various fungi.

It is important to assess fungal infection among elderly individuals, the deficits in organ function may trouble the antifungal drug therapy [4].

The aim of this study is to determine the prevalence of mycosis in our elderly patients and the factors associated with this condition.

Material and Methods

This is a cross-sectional study. A total of 100 elderly patients were seen over a period of one year in the department of parasitology-mycology of “Hassani Abdelkader hospital” in Sidi-Bel-Abbès. All these patients were suspected to have a superficial mycosis (onychomycosis, skin mycosis).

A complete dermatological examination was performed on all subjects, and specimens of the nail and skin were taken from patients presenting signs of dermatophytosis or onychomycosis for microscopy and fungal culture. Before collecting samples, a questionnaire was performed among all patients, including socio-economic features (age, residence), concomitant disease, and contact with animals. Clinical signs (onyxis, skin disorder), signs duration, IMC were applied for each patient.

Direct microscopy of skin and nail scrapings by Lactophenol Cotton Blue (LPCB) wet mount preparation or KOH was performed, and all samples were cultured on Sabouraud dextrose agar (SDA) in combination to Chloramphenicol and incubated at 25°C for a minimum of 6 weeks.

Data were managed and analyzed using SPSS 17.

Results

A total of 100 elderly patients was seen over a period of one year, the mean age was 68,19 years (range: 60–86 years) and sex ratio was 1,81. Among the 100 patients, 45 were confirmed to have superficial mycosis by direct examination and culture on SDA medium. No correlation was found between socio-demographic characteristics and presence of fungi (Table 1). The most common associated morbidity was diabetes mellitus (71,1%), followed by arterial hypertension (15,6%). A statistical correlation was found between mycosis in elderly and onychia specially in fingernails ($p=0,041$) (Table 2)

On culture examination *Candida non albicans* (35,6%), *Trichophyton rubrum* (26,7%), followed by *Candida albicans* (22,2%) were the most recovered fungi (Table 3)



Figure 1: (A) onychomycosis of toe nail; (B) fungal elements on direct examination

Table 1: socio-demographic characteristics and prevalence of mycosis

Variables	result- /result+	Prevalence	p
Sex			
Male	16/16	50,0%	0,491
Female	39/29	42,6%	
Age			0,355
60-64	25/17	40,5%	
65-69	10/10	50,0%	
70-74	7/11	61,1%	
75 et +	13/7	35,0%	
Residence			0,888
Rural	8/7	46,7%	
Urban	47/38	44,7%	
Mycosis (entourage)			0,256
Absence	46/39	45,9%	
Presence	9/6	40,0%	
Bath place			0,826
Home	16/14	46,7%	
Public	39/31	44,3%	
Animal contact			0,611
Absence	47/40	46,0%	
Presence	8/5	38,5%	

Table 2: Clinical variables and prevalence of mycosis among elderly patients

Variables	result- /result+	Prevalence	p
IMC o* weight	24/28	53,8%	0,104
overweight	21/14	40,0%	
obesity	10/3	23,1%	
diabetes mellitus			0,246
Absence	22/13	37,1%	
Presence	33/32	49,3%	
HTA			0,001
Absence	30/38	55,9%	
Presence	25/7	21,9%	
previous treatment			0,3
Absence	52/40	43,5%	
Presence	3/5	62,5%	
onyxis			0,041
toenail	28/14	33,3%	
fingernail	4/10	71,4%	
skin disorders			0,503
Absence	33	42,1%	
Presence	22	48,8%	
signs duration			0,134
<5 years	30/25	45,5%	
5-9 years	15/6	28,6%	

o*=optimal

Table 3: Aetiological fungi isolated in elderly patients with mycosis

Mycological results	Number of isolates (%)
<i>Candida non albicans</i>	16 (35,6%)
<i>Trichophytonrubrum</i>	12 (26,7%)
<i>Candida albicans</i>	10 (22,2%)
<i>Aspergillusflavus</i>	3 (6,7%)
<i>Trichosporonsp</i>	1 (2,2%)
<i>Aspergillusniger</i>	1 (2,2%)
<i>Microsporumcanis</i>	1 (2,2%)
<i>Rhodotorulasp</i>	1 (2,2%)

Discussion

Population ageing is related to the increased life expectancy [5]. Prevalence of superficial mycosis among the elderly is 45%, similar frequencies have been reported in Algeria and Europe. A survey that included over 90 000 patients, the prevalence of fungal foot infections was 40,6% [6,7,8]. In this study, we observed a preponderance of men over women (2:1 approximately), that because 16% of our patients are still working as farmers, construction workers, and cleaning employee. Contrary to our selection, women were more predominant in other studies, probably because they show a greater interest seeking a diagnosis for unguinal and cutaneous pathology than men, who either do not attend hospital or refuse the examination [1].

Aging is the most common risk factor for mycosis in our sample, most likely due to poor peripheral circulation, longer exposure to pathogenic fungi, especially for men working outdoors, repeated nail trauma, suboptimal immune function, and slower nail growth [9].

Moreover, a predominance of onychomycosis and tinea pedis in older individuals has been reported in previous studies, in Algeria, Tunisia, and Europe [6,10,11,7,9].

Incidence of onychomycosis among the elderly is high. It is estimated to be at 13% among individuals with diabetes mellitus [1,12], which is in accordance with our findings, but there is no correlation observed in our investigation.

Onycholysis in the elderly and the humid environment created by shoes have been associated with filamentous non-dermatophytic infections [1,13]. The religious custom of washing the feet 5

times daily may be a cause of maceration facilitating fungal infection [10]. In addition, transmission of fungi can occur by walking on carpets, or bathroom floors or by sharing shoes [14]. Nevertheless, these factors contributing to fungal infections were not closely related to mycosis in our population, probably because they are shared by a large group of individuals. Other factors that need to be considered are animal contact and obesity. This suggests that unguinal and cutaneous changes are not only due to intrinsic factors such as sedentarism, age-related and poor circulation.

Our mycological results are consistent with other studies conducted in Algeria [6] and Tunisia [10]. The most commonly reported fungal isolates are *Candida parapsilosis*, *Candida albicans* for yeasts and *Trichophytonrubrum* for dermatophytes, in addition to *Aspergillus* for molds.

Furthermore, *Trichophytonrubrum* is the most common dermatophyte in foot mycosis in worldwide [7], which is in accordance with our results. In our study, *Candida non albicans* was the most frequent fungi. The adherence capacity of *Candida* and its ability to form biofilms may be important fungal virulence factors for all *Candida* species [15]. This may explain the high prevalence of *Candida* strains among our samples. The elderly population is particularly vulnerable to *Candida* infections: polypharmacy and high colonization rate are also suspected to trigger Mycosis in this population [16].

Older adults have a higher risk of achlorhydria than do younger individuals. They may so not predictably absorb oral antifungal drugs [17]. Furthermore, Oral hypoglycemic agents and phenytoin drugs are frequently prescribed for older individuals and can be increased by azoles [18].

Further studies are needed to uncover the epidemiology of superficial mycosis in elderly patients.

Conclusion

Superficial mycosis is relatively common in elderly individuals. Its incidence is expected to rise, mainly because of yeasts from *Candida*'s genus. A significant challenge remains with regard to education and prevention, especially for onychomycosis presentations in our population.

Conflicts of interest

No conflict of interest to disclose.

Acknowledgments

We would like to thank Professor HaietAdjmi-Hamoudi for her precious advices.

Funding

No funding to disclose.

References

1. Araiza-Santibáñez, J., Tirado-Sánchez, A., et al (2016). Onychomycosis in the elderly. A 2-year retrospective study of 138 cases. *Rev Med Hosp Gen Méx.* 79(1):5-10
2. Scherer, W.P., McCreary, J.P., et al. (2001). The diagnosis of onychomycosis in a geriatric population: a study of 450 cases in South Florida. *J Am Podiatr Med Assoc.* 91(9):456-64.
3. Vargas-Alvarado, A., Salinas-Martínez, R., et al (2009). Epidemiología de las dermatosis pacientes geriátricos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 47(3):285-9.
4. Hof, H. (2010). Mycoses in the elderly. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 29, 5–13.
5. Souissi, A., Zegloui, F., et al. (2006). Skin diseases in the elderly: a multicenter Tunisian study. *Ann Dermatol Ther*, 133(3):231
6. Djeridane, A., Djeridane, Y., et al. (2006). Epidemiological and aetiological study on tinea pedis and onychomycosis in Algeria. *Mycoses.* 49:190-6.
7. Roseeuw, D. (1999). Achilles foot screening project: preliminary results of patients screened by dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 12 Suppl. 1: S6- 9.
8. Merad, Y., Belmokhtar, Z., et al. (2019). Prevalence of superficial mycosis in breast cancer patients: A cross-sectional study. *Cancer Sci Res*, Vol 2 (4): 1-4
9. Elewski, B.E., Charif, M.A. (1997). Prevalence of onychomycosis in patients attending a dermatology clinic in Northeastern Ohio for other conditions. *Arch Dermatol.* 133: 1172-1173.
10. El Fekih, N., Belghitha, I. (2012). Epidemiological and Etiological Study of Foot Mycosis in Tunisia. *Actas Dermosifiliogr.* 103(6):520-524
11. Anane, S., Aoun, K., et al (2001). Onychomycoses dans la région de Tunis: données épidémiologiques et mycologiques. *Ann Dermatol Venereol.* 128:733-6.
12. Arenas, R. (1990) Las onicomicosis. Aspectos clínico-epidemiológicos, micológicos y terapéuticos. *Gac Med Mex.* 126(2):84-91.
13. Chen, W., Okumiya, K., et al. (2015). Social cohesion and health in old age; a study in southern Taiwan. *Int Psychogeriatr.* 25:1-9.
14. Marchisio, V.F, Preve, L., Tullio, V. (1996) Fungi responsible for skin mycoses in Turin (Italy). *Mycoses.* 39:141--50
15. Kuhn, DM., Chandra, J., et al. (2002). Comparison of biofilms formed by *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* on bioprosthetic surfaces. *Infect Immun.* 70: 88.
16. Barchiesi, F., Orsetti, E., et al. (2017). Candidemia in the elderly: What does it changes? *PLoS One* 12(5): e0176576.
17. Kauffman, C.A. (2001). Fungal infections in older adults. *Clinical Infectious Diseases* 33:550-55
18. Kauffman, C.A., Carver, P.L. (1997). Use of azole for systemic antifungal therapy. *Adv Pharmacol* 39:143-8



Disponible en ligne

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



Article Original

Profil épidémiologique et pathologique du cancer du sein chez la femme Sud-Algérienne (2015-2019)

Epidemiological and pathological profile of breast cancer in Southern Algerian women (2015-2019)

BOUAZIZ Hocine^{1,*}, NOUICER Adib¹, BOUSSOUF Nadir²

¹ Faculté de médecine de Ouargla

² Faculté de médecine de Constantine

RESUME

Introduction : Le cancer du sein (CS) est le cancer féminin le plus fréquent, à la fois dans les pays développés et dans les pays en développement, avec cependant une incidence 2 à 3 fois plus basse dans ces derniers. Si en général, l'incidence élevée des CS chez la femme jeune représente une réalité épidémiologique en Algérie, les données restent limitées dans le sud algérien. Cette étude visait à décrire le profil épidémiologique et pathologique du cancer du sein dans le sud algérien. **Matériel et Méthodes :** C'est une étude descriptive rétrospective basée sur les cas incidents de CS invasif enregistrés chez les femmes de Ouargla, par le registre du cancer durant la période 2015-2019. **Résultats:** Le nombre de cas de CS invasifs enregistrés est de 424, ce qui représente 45% des cancers féminins diagnostiqués durant cette période, avec une incidence standardisée moyenne de 41,6 pour 100.00 femmes. L'âge moyen est de 48 +/- 12,3 ans. Le carcinome canalaire infiltrant représente plus de 79% des différents types histologiques du CS. Les fréquences des tumeurs de grades II et III étaient de 42,9 % et 50 % respectivement. **Conclusion :** Le taux d'incidence standardisée moyen enregistré dans notre wilaya est largement inférieur aux taux des différentes wilayas du nord. L'importance du taux de la mortalité peut être expliquée par l'absence d'une stratégie de dépistage du CS, dont la détection précoce associée à un traitement adapté a permis l'amélioration de la survie dans les pays développés.

MOTS CLES: cancer du sein, registre du cancer, incidence, mortalité

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer (BC) is the most common female cancer, both in developed and developing countries, however with an incidence 2 to 3 times lower in the latter. While, in general, the high incidence of BC in young women is an epidemiological reality in Algeria, data remains limited in southern Algeria. This study aimed to describe the epidemiological and pathological profile of breast cancer in southern Algeria. **Material and Methods:** This is a retrospective descriptive study based on incident cases of invasive BC recorded in women living in the wilaya of Ouargla, by the cancer registry during 2015-2019. **Results:** The number of cases of invasive BC recorded was 424, which represents 45% of female cancers diagnosed during this period, with an average standardized incidence of 41.6 per 100,000 women. The average age is 48 +/- 12.3 years. Invasive Ductal Carcinoma represents more than 79% of the different histological types of BC. The frequencies of grade II and III tumors were 42.9% and 50%, respectively. **Conclusion:** The standardized incidence rate recorded in our wilaya is much lower than the rates of the various wilayas in the north. The high mortality rate can be explained by the lack of BC screening strategy. The early detection of BC combined with appropriate treatment has improved survival in developed countries.

KEYWORDS: breast cancer, cancer registry, incidence, mortality



Introduction

Le cancer du sein (CS) constitue un problème majeur de santé publique en raison de son incidence de plus en plus croissante dans le monde entier, avec près de 2 millions de nouveaux cas chaque année. C'est le cancer le plus souvent diagnostiqué chez la femme, suivi du cancer colorectal et du poumon. Il est ainsi la principale cause de décès par cancer, suivi par celui du poumon et le cancer colorectal [1]. La probabilité de développer un CS chez la femme au cours de sa vie est estimée à environ 1 sur 8 [2]. Le CS est le premier cancer chez la femme à la fois dans les pays développés et dans les pays en développement. Son incidence progresse dans le monde en développement du fait d'une plus longue espérance de vie, de l'augmentation de l'urbanisation et de l'adoption des modes de vie occidentaux [3]. En Algérie, le CS occupe chez la femme la première place en termes d'incidence et de mortalité standardisées, en comparaison aux autres types de cancers, soit respectivement 55,6 et 16,2 pour 100.000 femmes en 2018 [4], mais avec une certaine disparité selon le registre local considéré [5]. Il était responsable de plus de 40% des cancers féminins et plus de 25% des décès par cancer [4]. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'amélioration de la survie au CS grâce à une détection précoce reste la pierre angulaire de la lutte contre le CS [6]. Un stade précoce du diagnostic, combiné à des avancées thérapeutiques, a largement contribué à la forte réduction des taux de mortalité par CS au cours des deux dernières décennies dans la plupart des pays à revenu élevé [7].

L'absence d'informations fiables au sujet du cancer en général, dans la région, et du CS en particulier, nous a poussés à réaliser ce travail afin de déterminer l'ampleur de ce cancer et de fournir les données nécessaires pour définir des priorités et prendre des décisions pour la santé publique. L'objectif de cette étude basée sur le registre du cancer, réalisée pour la première fois dans le sud Algérien, était de décrire la situation épidémiologique et pathologique du CS dans la wilaya de Ouargla.

Matériels and Méthodes

Contexte : La wilaya de Ouargla, large territoire de 163 230 km², se situe au centre de la région Sud-est Algérien. Elle est limitée au Nord par les wilayas de Djelfa, Biskra et El-Oued ; au Sud par Illizi et Tamanrasset ; à l'Est par la Tunisie et à l'Ouest par la

wilaya de Ghardaïa. La population totale de la wilaya est estimée à plus de 692.000 habitants à la fin 2018, dont 340.000 femmes.

Méthode : Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive rétrospective basée sur les cas incidents de CS invasif enregistrés chez les femmes résidentes de la wilaya de Ouargla, par le registre du cancer durant la période allant du 01/01/2015 jusqu'au 31/12/2019. C'est un registre de population qui a été créé en octobre 2014, dont les sources de données essentielles sont les structures de prise en charge du CS dans la wilaya de Ouargla et celles des wilayas limitrophes, les laboratoires d'anatomie pathologique publics et privés ainsi que les certificats de décès. Tous les cas qui étaient déjà enregistrés et codés dans le registre, ont été revus, contrôlés et inclus pour cette étude. Les variables étudiées étaient (âge de diagnostic, côté atteint, siège de la tumeur, type histologique, et grade histopronostique de Scarff-Bloom-Richardson (SBR)).

Analyse statistique : Les résultats étaient exprimés en taux d'incidences et de mortalité, taux spécifiques par âge ainsi que des taux standardisés sur la population mondiale, en valeurs brutes (effectifs et pourcentages) pour les variables qualitatives et en moyenne \pm l'écart type pour les variables quantitatives. L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du logiciel CanReg v5 et MS Excel.

Résultats

Incidence et mortalité : Le nombre de cas de CS enregistrés chez les femmes de la wilaya de Ouargla entre 2015 et 2019 est de 434, ce qui représente 45% des cancers féminins diagnostiqués durant cette période. L'analyse histologique a révélé que 2,3% des tumeurs (soit 10 patientes) montrent un carcinome in situ (CIS) et 97,7% (soit 424 patientes) présentent un carcinome mammaire invasif.

Le nombre total des décès enregistrés durant la période de 2015 à 2019 est de 140 ce qui correspond à 41,3% des décès par cancer chez la femme (Figure 1).

Age de diagnostic: L'incidence du CS en fonction de l'âge était faible chez les femmes de moins de 30 ans, mais a ensuite augmenté atteignant un pic à 55–59 ans, puis a diminué rapidement jusqu'à l'âge de 74 ans pour augmenter légèrement après 75 (figure 2). Cette population est caractérisée par un âge jeune, avec un

âge médian de 47 ans, et des extrêmes allant de 19 à 95 ans. L'âge moyen est de 48 +/- 12,3 ans. En outre, 25 % ont moins de 39 ans et 75 % moins de 54 ans. Parmi ces cas, 106 (25 % des cas) étaient diagnostiqués chez des femmes jeunes (de moins de 40 ans).

Caractéristiques de la tumeur : On note une légère prédominance du côté droit (52,4%) ainsi qu'une prédominance de la localisation du quadrant supéro-externe (51,2%).

L'étude histologique a montré que le type histologique prédominant des tumeurs était le carcinome canalaire infiltrant (CCI) dans 79,2% des cas, suivi du carcinome lobulaire infiltrant (CLI 6,1 %), les autres types histologiques étaient plus rares (carcinome papillaire, carcinome métaplasique, carcinome indifférencié, carcinome colloïde, maladie de Paget et tumeur phyllode maligne). Les grades histologiques 2 et 3 étaient les plus enregistrés avec 42,9 % et 50 % respectivement, alors que le grade 1 n'était enregistré que dans 6,4 %.

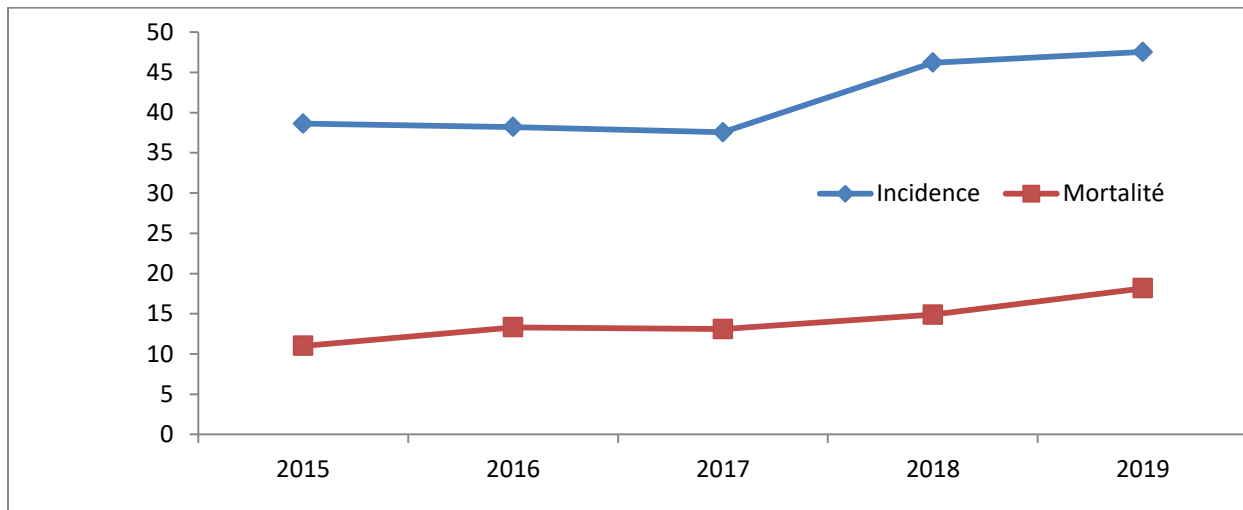


Figure 1: Évolution annuelle de l'incidence et de la mortalité du CS à Ouargla (2015-2019)

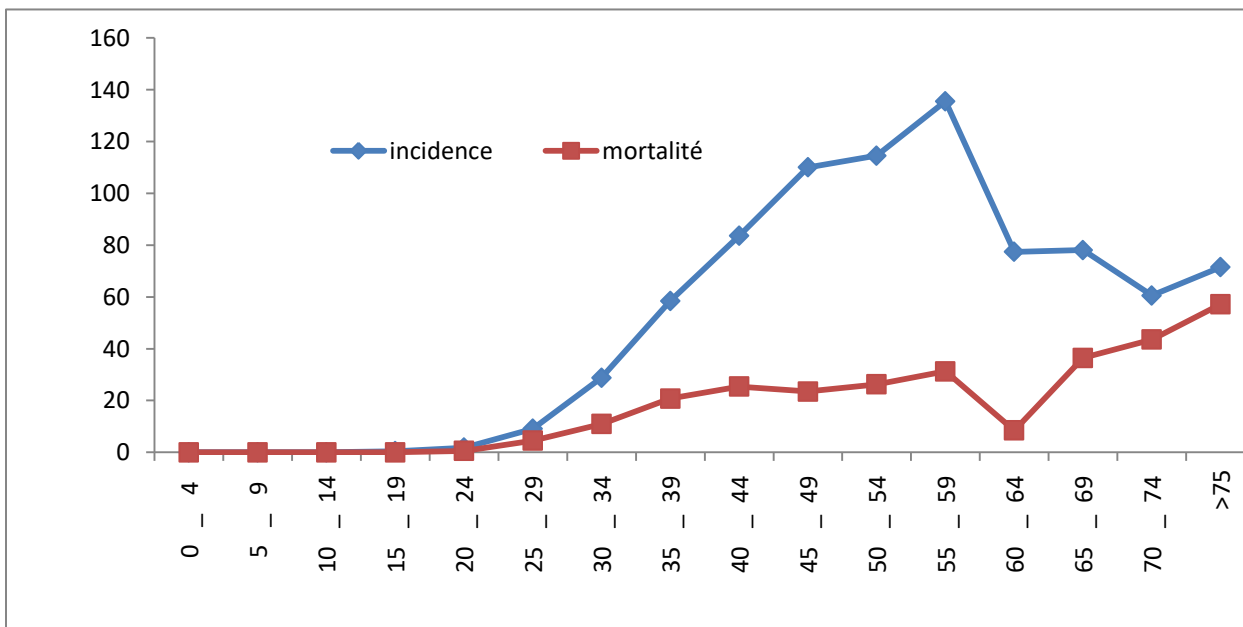


Figure 2: Répartition de l'Incidence et la mortalité du CS par âge à Ouargla (2015-2019)

Tableau 5: Caractéristiques topographiques et tumorales du CS à Ouargla (2015-2019)

Caractéristique		Effectif	%
Côté	Droit	183	52,44
	Gauche	160	45,85
	Bilatéral	6	1,72
	Inconnu	75	-
	Total	424	-
Siège de la lésion	mamelon/aréole	3	1,06
	région rétromamelonnaire	32	11,31
	Q supéro-interne	31	10,95
	Q inféro-interne	24	8,48
	Q supéro-externe	145	51,24
	Q inféro-externe	36	12,72
	prolongement axillaire	2	0,71
	région profonde du sein	3	1,06
	Lésion à localisations contiguës	7	2,47
	sein SAI	141	-
	Total	424	-
Type histologique	CCI	336	79,2
	CLI	26	6,1
	CCI+CLI	6	1,4
	Autres	56	13,2
	Total	424	100
Grade SBR	grade 1	25	7,06
	grade 2	152	42,94
	grade 3	177	50,00
	inconnu	70	-
	Total	424	-

Discussion

Dans cette étude, nous présentons une analyse de l'épidémiologie du CS à la wilaya de Ouargla entre 2015 et 2019. À notre connaissance, il s'agit de la première étude servant à analyser les taux d'incidence et de mortalité au niveau de cette région.

Durant la période 2015-2019 on a enregistré 424 nouveaux cas de CS invasifs chez les femmes résidant à la wilaya de Ouargla, avec une incidence standardisée allant de 38,6 pour 100.000 femmes en 2015 à 47,5 pour 100.000 femmes en 2019, ce qui correspond à une incidence standardisée moyenne de 41,6 cas pour 100.000 femmes. L'augmentation des taux d'incidence standardisée de 2015 à 2019 semble due essentiellement à une amélioration du recueil et la diversification des sources de données comme c'est le cas pour tout nouveau registre. Une estimation fiable du nombre de nouveaux cas nécessite leur enregistrement au sein de la population. Il est donc indispensable de disposer de données précises par l'amélioration des registres. L'OMS a appelé au développement des registres des

cancers basés sur la population, afin que des politiques efficaces de lutte contre le cancer puissent être fondées sur des données précises [8].

Le taux d'incidence standardisée du CS de l'année 2018 était de 46,2 cas pour 100.000 femmes, ce taux est inférieur au taux national estimé à 55,6 cas pour 100.000 femmes pour la même année [4], largement inférieur aux taux des différentes wilayas du nord, à savoir Alger (76,5 cas pour 100.000 femmes) Constantine et Sétif, même pour les années précédentes [9-11]. Par contre, notre taux est identique à celui de la région Sud Afrique (OMS) et proche de celui de la région Nord Afrique (OMS) (48,9 cas pour 100.000 femmes). Notre taux est évidemment très bas par rapport aux taux des pays développés, dont le taux le plus élevé (plus de 112 cas pour 100.000 femmes) a été observé en Belgique [4]. Cette baisse peut être liée à plusieurs facteurs, parmi eux la fertilité importante, l'âge bas de la conception et l'allaitement maternel [12,13], ce qui nous incite à étudier ces caractéristiques chez les femmes de cette région. Les taux d'incidence du CS les plus élevés continuent d'être observés dans

les pays à revenu élevé, y compris les pays d'Amérique du Nord, d'Australie et d'Europe du Nord et de l'Ouest, avec des taux intermédiaires en Europe centrale et orientale, en Amérique du Sud et dans les Caraïbes, et les taux d'incidence les plus faibles en Afrique de l'Est, en Asie centrale et orientale et en Amérique centrale [4,14].

L'augmentation annuelle des taux d'incidence standardisée se voit aussi bien dans les pays développés (Europe et États-Unis) que dans les pays en développement. Cette tendance reflète en grande partie l'adoption d'un mode de vie occidental, y compris des changements dans l'alimentation, l'activité physique et les modes de reproduction. On prévoit que la croissance démographique et le vieillissement de la population entraîneront encore une augmentation du fardeau mondial du CS, en particulier dans les pays à revenu faible et intermédiaire [15–19]. Cette augmentation d'incidence perdure aussi bien pour les femmes jeunes avant 40 ans, non concernées par le dépistage du CS, que pour les femmes des autres classes d'âge, dont celles âgées de 80 ans [15,20] du fait d'une plus longue espérance de vie, de l'augmentation de l'urbanisation et de l'adoption des modes de vie occidentaux [3].

En revanche, les taux de mortalité dans les deux régions (pays développés et pays en développement) sont presque identiques à environ 15 pour 100.000, ce qui pointe clairement le diagnostic tardif et une survie beaucoup moins bonne en Afrique de l'Est. Notre taux standardisé de mortalité par CS durant 2018 était 14,6 cas pour 100.000 femmes, légèrement inférieur au taux national estimé à 16,2 cas pour 100.000 femmes, et du taux de la région Nord Afrique estimé à 18,4 cas pour 100.000 femmes [4]. Contrairement aux tendances d'incidence, le taux de mortalité par CS décroît depuis, une trentaine d'années dans les pays les plus industrialisés, cette réduction a été attribuée à une détection précoce par mammographie et à une amélioration du traitement [14].

Notre population d'étude est caractérisée par un âge jeune, avec un âge médian de 47 ans, et un âge moyen de 48 ans. Cette moyenne est similaire à celle des pays du Maghreb et pays en transition épidémiologique, où la majorité des CS surviennent chez les femmes préménopausées et l'âge moyen des patientes est d'environ 50 ans, mais largement inférieur à celui des pays développés qui est supérieur à 60 ans [15,19,21,22]. L'évolution avec l'âge est parallèle à celle des pays industrialisés jusqu'à 40-45 ans, mais il existe ensuite un déficit en cancers post ménopausiques entraînant ainsi une moyenne d'âge globale plus jeune, interprétée à tort comme une apparition plus précoce de ces cancers dans ces pays [23,24].

Le taux d'incidence du CS préménopausique (< 50 ans) dans les pays en développement (PED) est en effet invariablement inférieur à celui des pays développés (PD). Cependant, la proportion de CS préménopausiques est nettement plus élevée dans les PED que dans les PD (47% vs 18,5%) [23,24]. Ainsi, parmi notre population, 25 % des cas étaient diagnostiqués chez des femmes jeunes (de moins de 40 ans). Cette proportion est presque quatre fois supérieure à celles des pays développés (estimée à moins de 7%) [15,19,25–27].

Sur le plan histologique, le CCI est le type de CS le plus fréquent chez les femmes de notre région, avec une fréquence similaire au niveau national, et même dans d'autres pays en Afrique et en Europe [28]. En outre, le grade 3 de SBR est enregistré chez la moitié de notre population, même fréquence observée dans les pays africains, contre seulement 15,8% dans les pays Européens où la plupart des femmes présentent une tumeur de grade 1 ou 2 [28]. Pour les cancers *in situ*, les données du registre montrent qu'ils représentaient près de 2,3 % des CS alors que dans la littérature ils représenteraient entre 5 à 15 % des CS [29], ce qui peut être expliqué par l'absence d'une stratégie de dépistage dans notre pays, responsable d'une mortalité relativement importante.

Une des forces de notre étude résidait dans son caractère original. Il s'agit de la première étude réalisée au niveau du sud Algérien, en utilisant un registre du cancer. Notre étude était rétrospective, ce qui ne peut exclure les limites inhérentes à ce type d'étude, des biais d'information (données manquantes pour certaines variables) liés à la qualité des dossiers médicaux ont été rencontrés dans notre étude.

Conclusion

Cette étude a permis de faire un état des lieux de la situation épidémiologique permettant aux décideurs de mettre en œuvre des stratégies scientifiques de prévention et de contrôle du CS. Il est indispensable de disposer de données précises par l'amélioration du registre du cancer pour une estimation fiable de la situation épidémiologique de la région. L'importance relative du taux de mortalité incite à adopter une stratégie de dépistage, dont la détection précoce associée à un traitement adapté a permis l'amélioration de la survie dans les pays développés.

Conflits d'intérêt

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Remerciement

Nous remercions toute l'équipe du registre de la wilaya de Ouragla pour leur contribution à la collecte des données.

Financement

Cette recherche n'a reçu aucun financement externe.

Références

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
2. Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol* 2016;59:651–72. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000239>.
3. OMS | Cancer du sein: prévention et lutte contre la maladie. WHO n.d. <https://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/fr/> (accessed February 12, 2020).
4. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. n.d. <http://gco.iarc.fr/today/home> (accessed November 25, 2019).
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012: Globocan 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359–86. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>.
6. Shah R, Rosso K, Nathanson SD. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer. *World J Clin Oncol* 2014;5:283–98. <https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i3.283>.
7. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival: analysis of individual records for 37,513,025 patients diagnosed with one of 18 cancers during 2000–2014 from 322 population-based registries in 71 countries (CONCORD-3). *Lancet Lond Engl* 2018;391:1023–75. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3).
8. Organisation mondiale de la santé. Prévention et lutte contre le cancer dans le contexte d'une approche intégrée: rapport du Secrétariat. Genève: OMS; 2016. n.d.
9. Abdelhak Lakehal. Rapport : Registre du cancer de population de la wilaya de Constantine; Algérie - Année 2014. ResearchGate n.d. https://www.researchgate.net/publication/322234958_Rapport_Registre_du_cancer_de_population_de_la_wilaya_de_Constantine_Algerie_-_Annee_2014 (accessed September 13, 2020).
10. Mokhtar HAMDI CHERIF. Premier Atlas Cancer 2014-2016. Réseau Est et Sud Est Des Registres du Cancer 2014 2016 n.d. http://www.ennoursetif.org/files/atlas_est_final_new.pdf (accessed September 13, 2020).
11. Hammouda D. Registre des Tumeurs de la wilaya d'Alger. INSP 2020:28.
12. Corbex M, Bouzbid S, Boffetta P. Features of breast cancer in developing countries, examples from North-Africa. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2014;50:1808–18. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.03.016>.
13. Corbex M, Harford JB. Perspectives on breast cancer in Arab populations. *Lancet Oncol* 2013;14:e582. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70503-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70503-5).
14. DeSantis CE, Bray F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Anderson BO, Jemal A. International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates. *Cancer Epidemiol Prev Biomark* 2015;24:1495–506. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0535>.
15. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al., SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim n.d. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud> (accessed September 6, 2020).
16. Baeyens-Fernández JA, Molina-Portillo E, Pollán M, Rodríguez-Barranco M, Del Moral R, Arribas-Mir L, et al. Trends in incidence, mortality and survival in women with breast cancer from 1985 to 2012 in Granada, Spain: a population-based study. *BMC Cancer* 2018;18. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4682-1>.

17. Li T, Mello-Thoms C, Brennan PC. Descriptive epidemiology of breast cancer in China: incidence, mortality, survival and prevalence. *Breast Cancer Res Treat* 2016;159:395–406. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3947-0>.
18. Cronin KA, Lake AJ, Scott S, Sherman RL, Noone A-M, Howlander N, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer* 2018;124:2785–800. <https://doi.org/10.1002/cncr.31551>.
19. Lagacé F, Ghazawi FM, Le M, Rahme E, Savin E, Zubarev A, et al. Analysis of incidence, mortality trends, and geographic distribution of breast cancer patients in Canada. *Breast Cancer Res Treat* 2019;178:683–91. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05418-2>.
20. Lanta Q, Arveux P, Asselain B. Épidémiologie et spécificités socioculturelles de la femme jeune atteinte de cancer du sein. *Bull Cancer (Paris)* 2019;106:S4–9. [https://doi.org/10.1016/S0007-4551\(20\)30041-2](https://doi.org/10.1016/S0007-4551(20)30041-2).
21. Ginsburg O, Bray F, Coleman MP, Vanderpuye V, Eniu A, Kotha SR, et al. The global burden of women's cancers: an unmet grand challenge in global health. *Lancet Lond Engl* 2017;389:847–60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31392-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31392-7).
22. American Cancer Society. *Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020* n.d.:44.
23. H. Sancho-Garnier, Quels objectifs pour quelles maladies? Les cancers du sein dans le monde, 30es journées de la SFSPM, La Baule, novembre 2008 n.d.
24. Ghiasvand R, Adami H-O, Harirchi I, Akrami R, Zendejdel K. Higher incidence of premenopausal breast cancer in less developed countries; myth or truth? *BMC Cancer* 2014;14:343. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-343>.
25. Sancho-Garnier. *Épidémiologie des cancers du sein*. Presse Médicale 2019;48:1076–84. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.09.022>.
26. Fleurier C, Pilloy J, Chas M, Cirier J, Jourdan ML, Arbion F, et al. Cancer du sein chez les patientes de moins de 40 ans : présentation et caractéristiques évolutives. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie* 2018;46:105–11. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2017.12.012>.
27. Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast cancer before age 40 years. *Semin Oncol* 2009;36:237–49. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2009.03.001>.
28. Ganiy Opeyemi Abdulrahman J. Epidemiology of Breast Cancer in Europe and Africa. *J Cancer Epidemiol* 2012;2012. <https://doi.org/10.1155/2012/915610>.
29. Davidson A, Chia S, Olson R, Nichol A, Speers C, Coldman AJ, et al. Stage, treatment and outcomes for patients with breast cancer in British Columbia in 2002: a population-based cohort study. *CMAJ Open* 2013;1:E134–41. <https://doi.org/10.9778/cmajo.20130017>.

Case Report

Troubles conductifs après administration de l'Hydroxychloroquine chez une patiente atteinte de l'infection COVID19

Cardiac conduction disorders after Hydroxychloroquine administration in patient with corona virus disease 19

ZOUZOU Hanane, MAHDJOUR Houria, ALLOUNE Imed

Université Batna

ABSTRACT

The viral infection linked to coronavirus 19 is a pandemic. Some countries such as Algeria have adopted therapeutic protocols such as hydroxychloroquine, the effects of which on the cardiovascular system are diverse, the literature notes some cases of cardiotoxicity. We report the case of a 78-year-old patient with COVID 19, referred to our center for cardiac conduction disorders, four days after the administration of hydroxychloroquine. She developed severe bradycardia and the surface EKG showed 2: 1 atrioventricular block, with full right bundle branch block for the conducted P waves. The hydroxychloroquine was stopped immediately, the administration of Atropine was ineffective, and the patient refused the insertion of a temporary stimulation lead. After two weeks of hospitalization, her clinical condition improved, her EKG showed intermittent 2nd degree Mobitz 1 ventricular atrial block, and after three weeks, the atrioventricular block completely regressed, but the right bundle branch block full persisted. Hydroxychloroquine can cause blockage at various levels of the cardiac conduction system. If the administration of hydroxychloroquine is recommended, continuous monitoring of the heart rate is necessary, especially in elderly patients with a medical history.

KEYWORDS: Atrio-Ventricular Block, Right Bundle Branch Block, Corona Virus Disease 19, Hydroxychloroquine

RESUME

L'infection virale liée au coronavirus 19 est une pandémie. Certains pays comme l'Algérie ont adopté des protocoles thérapeutiques tels que l'hydroxychloroquine dont les effets sur le système cardiovasculaire sont divers, la littérature note certains cas de cardiotoxicité. Nous rapportons le cas d'une patiente âgée de 78 ans avec atteinte COVID 19, orientée vers notre centre pour des troubles de la conduction cardiaque, quatre jours après l'administration de l'hydroxychloroquine. Elle a développé une bradycardie sévère et l'électrocardiogramme de surface a montré un bloc auriculo-ventriculaire 2 pour 1, avec un bloc de branche droit complet pour les ondes P conduites. L'hydroxychloroquine a été arrêtée immédiatement, l'administration de l'Atropine n'était pas efficace et la patiente a refusé l'insertion d'une sonde de stimulation temporaire. Après deux semaines d'hospitalisation, son état clinique s'est s'amélioré, son électrocardiogramme a montré un bloc auriculaire ventriculaire 2 me degré Mobitz 1 intermittent, et après trois semaines, le bloc auriculo ventriculaire a compl tement régressé, mais le bloc de branche droit complet a persisté. L'hydroxychloroquine peut provoquer un blocage à différents niveaux du système de conduction cardiaque. Si l'administration d'hydroxychloroquine est recommandée, une surveillance continue du rythme cardiaque est nécessaire, en particulier chez les patients âgés ayant des antécédents médicaux.

MOTS CLES : Bloc auriculo-ventriculaire, bloc de branche droit, coronavirus 19, hydroxychloroquine

* Auteur Correspondant. Tel.: +213 7 73 24 33 36
Adresse E-mail : hanane_zouzou@yahoo.fr

Received on : 10/06/2021
Accepted on: 05/12/2021
DOI : 10.5281/zenodo.6025365

Introduction

Corona virus disease 19 is a pandemic viral infectious disease. First cases were recorded in China, in December 2019, and then spread globally all over the world. The disease was announced as pandemic by the World Health Organization in March 2020.

Some countries such as Algeria have adopted therapeutic protocols including Hydroxychloroquine. This drug was first developed for treatment and prophylaxis of malaria. Its effects on the cardiovascular system are diverse. Despite its anti-inflammatory effects and potential antithrombotic action, the literature notes some cases of cardio toxicity.

Several degrees of cardiac conduction disturbances were reported in the setting of corona virus disease 19, but not related to Hydroxychloroquine.

Case report

We report the case of a 78 year-old female patient, with past medical history of hypertension on Irbesartan and Aspirin treatment, lower limb lymphoedema, and obesity (BMI: 50).

She initially presented fever, dry cough and shortness of breath. Because of pandemic COVID-19 infection, she was treated at home with Azithromycin (500 mg the first day, followed by 250 mg per day for four days), Vitamin C and Zinc.

Four days after starting treatment, she was hypoxic with an oxygen saturation of 75 % on room air, so she was admitted in the infectious disease department for more investigation and treatment.

Chest radiography revealed interstitial pulmonary syndrome (Figure 1). High-resolution chest computed tomography scan showed severe lung damage with multiple patchy ground glass opacities (GGO) (Figure 2). CT severity index of COVID-19 pulmonary infection was more than 50 %. She had inflammatory test abnormalities (elevated erythrocytes sedimentation rate: 100, C reactive protein: 24.43 mg/l, Fibrinogen 6.07g/l). High-sensitivity Troponin-T and electrolytes were within normal limits.

COVID-19 nasal swab reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) tested positive for the infection.

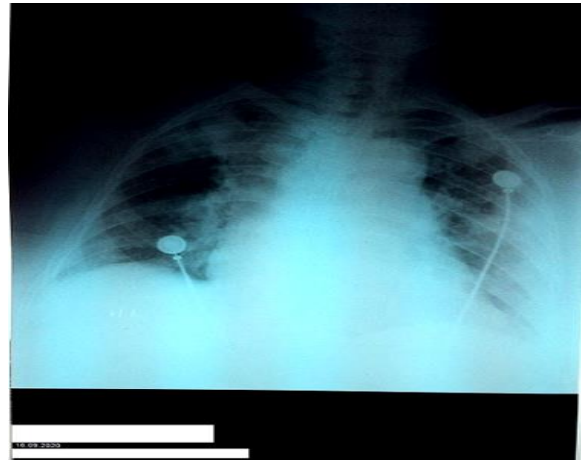


Figure 1: Chest radiography

On September 5, the diagnosis of COVID-19 infection has been maintained. ECG tracing performed before administration of Hydroxychloroquine (Plaquenil) treatment, showed normal sinus rhythm, with narrow QRS complexes; however, PR interval was 200 msec (Figure3).

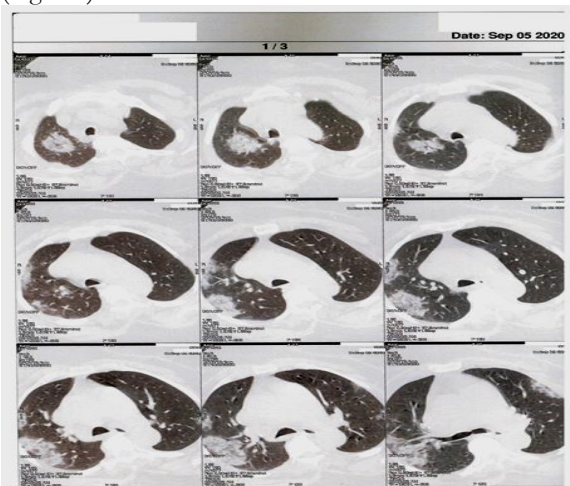


Figure 2: High-resolution chest computed tomography scan



Figure 3: ECG before administration of Hydroxychloroquine treatment

In addition to oxygen therapy, Plaquenil (200 mg three times daily) was started on the fifth day (last day) of Azythromicin treatment. Therefore, there was a slight overlap between the two drugs.

Four days after Plaquenil administration, she developed heart rhythm bradycardia, and surface ECG showed 2/1 atrio-ventricular block (AVB) with complete right bundle branch block (RBBB) for conducted P waves (Figure 4). So, she was referred to our cardiology department on September 9 for therapeutic management. She was conscious, but presented dizziness.

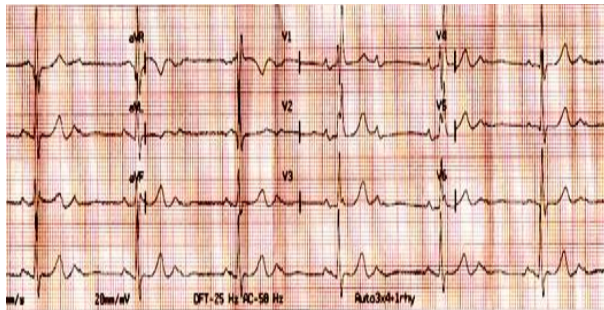


Figure 4: Surface ECG of patient four days after administration of Hydroxychloroquine treatment

Despite low echogenicity, her echocardiography showed normal left ventricular ejection fraction (Left ventricle ejection fraction about 58 %, with maximal velocity of tricuspid regurgitation less than 2.8 m/s) (Figure 5). Plaquenil was stopped immediately with continuous rhythm monitoring. Despite prescription of 0.25 mg of subcutaneous atropine every 6 hours, the rhythm has remained the same, so we stopped atropine administration. She also refused insertion of temporary trans venous ventricular pacemaker.

During hospitalization, serology tests for COVID 19 were positive (IgG > 40.62 AU/ml and IgM > 1.99 AU/ml).

On September 27, her clinical status began improving, her surface ECG showed intermittent second degree Mobitz type 1 AVB with persistent complete RBBB (Figures 6, 7, 8), so we concluded to nodal second degree AVB associated with complete RBBB. AVB resolved completely with persistent complete RBBB (Figure 9) and the patient was discharged from the hospital on October 5, 2020.

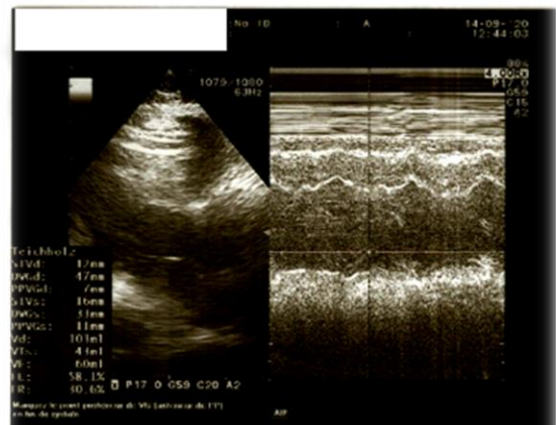
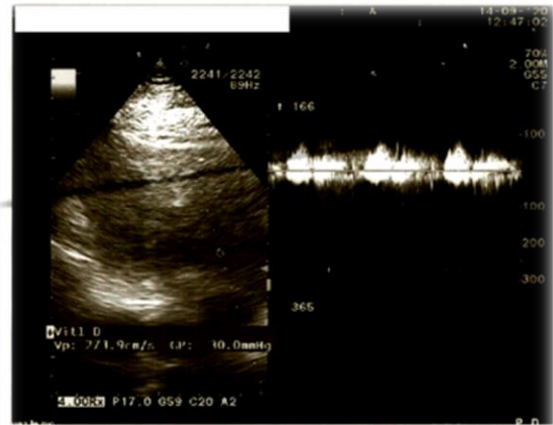


Figure 5: Echocardiography Doppler

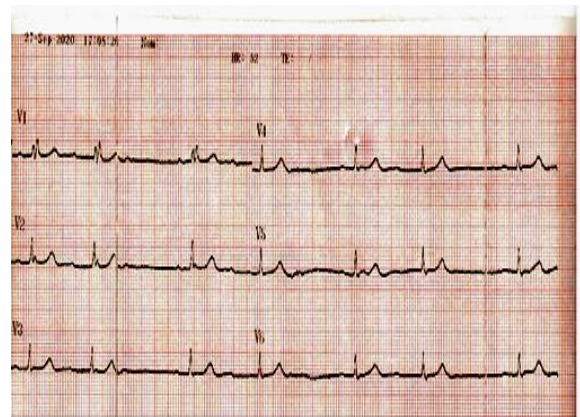


Figure 6: Surface ECG on September 27

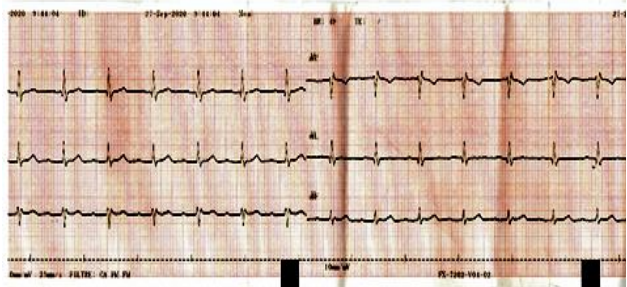


Figure 7: Surface ECG on September 27

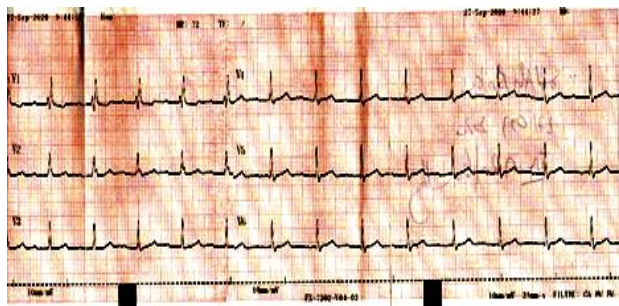


Figure 8: Surface ECG on September 27

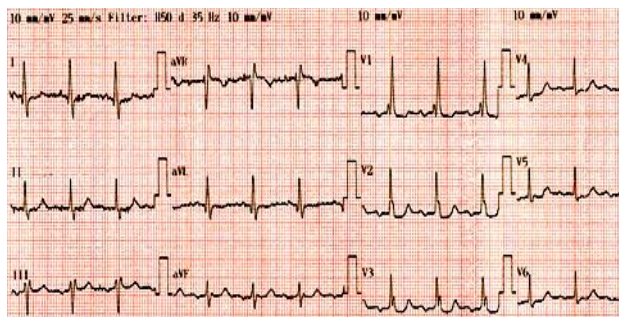


Figure 9: Surface ECG in the 5th of October

Discussion

COVID-19 is a pandemic viral infectious disease. First cases were recorded in China, in December 2019 [1] and then spread globally all over the world. The disease was announced as pandemic by the World Health Organization in March 2020.

It's caused by SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome corona virus) and MERS (Middle East respiratory syndrome corona virus), that can cause severe respiratory disease in human.

Several organ damage have been reported in COVID-19 infection, including kidney failure, liver and heart injury, implying multiple organ involvement [2, 3, 4].

Cardiac damage has been reported in up to 19.7% of patients with COVID-19 [4, 5], arrhythmia has been noted in 16.7% of patients [6].

The new onset AV block, have been reported [7, 8, 9, 10] but the mechanisms are not clear.

In general population, the most common causes of AV block include degeneration of conduction system, infection, ischemia, inflammation, electrolytes abnormalities, and medications.

In the setting of SARS-CoV-2 infection, several causes are possible, such as hypoxemia, micro embolism, electrolytes abnormalities, drugs, and inflammatory surge from the cytokine storm or direct invasion of system conduction by COVID-19 virus, via Human angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) that provides a direct binding site for the S proteins of the SARS-CoV-2, and facilitates its cell entry [11].

Our patient has been on Irbesartan, an angiotensin receptor blocker with no effect on the cardiac conduction system; also neither Troponin elevation nor ventricular dysfunction was associated with second degree AV block, so we eliminated myocarditis or cardiac damage caused by corona virus.

In this patient, hypoxemia and inflammatory surge are unlikely causes of conduction disorders, because conduction disorders have appeared late and exactly 4 days after administration of Plaquenil.

Azithromycin is also known by its cardio toxicity and prolongation of QT interval, but second degree AVB with complete RBBB occurred three days after stopping this drug.

Second degree AVB and complete RBBB were not reversible after atropine administration; so enhanced vagal tone is unlikely cause of conduction disorders.

Plaquenil intoxication was the most likely cause of those conduction disorders, the second degree AVB was reversible, but complete RBBB persisted, this latter could be related to preexisting conduction disturbances revealed by Plaquenil administration.

The terminal half-life of Plaquenil ranges from 40 to 50 days which explains the progressive and delayed regression of those conduction disorders.

Chloroquine and hydroxychloroquine, were first developed for treatment and prophylaxis of malaria. These drugs were developed before modern drug safety surveillance programs. Their effects on the cardiovascular system are diverse, despite their anti-inflammatory effects and potential antithrombotic action, the literature notes some cases of cardio toxicity. Indeed, Chloroquine and hydroxychloroquine bind to cardiac sodium, calcium, and potassium channels (IKr) and cause QRS widening and conduction abnormalities [12]. They can also prolong the QT interval that could potentially initiate ventricular arrhythmias including torsades de pointes.

Conclusion

Cardiac conduction disorders during COVID-19 infection could be related to several mechanisms; in this case the most likely mechanism is

Hydroxychloroquine treatment, the second degree AVB was reversible, but not the complete RBBB which may also be related to preexisting conduction disorders. Hydroxychloroquine may induce block in different level of cardiac conduction system, if its administration is recommended, Continuous monitoring of cardiac rhythm is required, especially in elderly patients with past medical history.

Patient Consentement

Not applicable

Références

1. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323:1061–1069.
2. Cheng, Y.; Luo, R.; Wang, K.; Zhang, M.; Wang, Z.; Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients. medRxiv 2020.
3. Guan, G.W.; Gao, L.; Wang, J.W.; Wen, X.J.; Exploring the mechanism of liver enzyme abnormalities in patients with novel coronavirus-infected pneumonia. *Chin. J. Hepatol.* 2020, 28, E002.
4. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020; e200950.
5. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult In patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054–1062.
6. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17: 259–260.
7. Tala Eneizat Mahdawi, Haoyang Wang, Faris I. Haddadin, and all. Heart block in patients with coronavirus disease 2019: A case series of 3 patients infected with SARS-CoV-2
8. Faris I. Haddadin , Tala Eneizat Mahdawi, Laith Hattar and all A case of complete heart block in a COVID-19 infected patient *Journal of Cardiology Cases* 23 (2021) 27–30
9. Azarkish M, Laleh Far V, Eslami M, Mollazadeh R. Transient complete heart block in a patient with critical COVID-19. *Eur Heart J* 2020;41: 2131.
10. El Assaad I, Hood-Pishchany MI, Kheir J, Mistry K, Dixit A, Halyabar O, et al. Complete heart block, severe ventricular dysfunction and myocardial inflammation in a child with COVID-19 infection. *JACC Case Rep* 2020.
11. Yuefei Jin , Haiyan Yang , Wangquan Ji, Review Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses* 2020, 12, 372.
12. Timothy J. Kamp, Mohamed H. Hamdan and Craig T. January, Chloroquine or Hydroxychloroquine for COVID-19: Is Cardiotoxicity a Concern? *Journal of the American Heart Association.* 2020;9:e 016887



Disponible en ligne

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


Case Report

Association rare d'une Anorexie Mentale, Trouble Bipolaire et Trouble Obsessionnel Compulsif chez une adolescente

A rare case of association of Anorexia Nervosa, Bipolar Disorder and Obsessive Compulsive Disorder in a female adolescent

+* KADDOURI Sihem¹, + AOUAR Kenza¹, AOUADI Djihane^{1,2}, NEDJARI Mohamed^{1,2}

¹ University of Algiers Faculty of Medical Sciences, 02 Didouche Mourad St, Algiers, Algeria

² Drid Hocine Specialized Hospital Center of Psychiatry, 3 Mohamed Bonider St, Kouba, 16208, Algiers, Algeria

ABSTRACT

The association of Anorexia Nervosa (AN), Bipolar Disorder (BD), and Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) is extremely rare. The objective of this paper is to highlight the complex therapeutic approach and rich clinical presentation of the combination of the three disorders.

We herein report a case of a 19 years old female adolescent with an unusual association of BD, OCD, and AN. The patient had several traumatic events in her childhood that contributed to the appearance of OCD, the first disorder. Later, the patient developed AN and BD. The patient made seven suicide attempts, the last one led her to our psychiatry care center. The patient was depressed with obsessional thoughts, and ritualistic behaviours, all of which met the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V) diagnostic criteria for AN, BD, and OCD. The wide range of treatment options available for the management of the three disorders separately showed to be insufficient to treat their association in our case.

This article reveals the complex clinical presentation and challenging medical management of the association of OCD, AN, and BD and encourages future research to investigate the common pathophysiological basis of the three conditions.

KEYWORDS: anorexia nervosa, bipolar disorder, obsessive-compulsive disorder, association, rare

RESUME

L'association de l'Anorexie mentale (AM), du Trouble Bipolaire (TB) et du Trouble Obsessionnel Compulsif (TOC) est extrêmement rare. L'objectif de notre article est de décrire la symptomatologie clinique riche et la prise en charge thérapeutique complexe qui caractérisent l'association des trois maladies.

Nous rapportons le cas d'une adolescente de 19 ans qui présente une association atypique de l'AM, TB et TOC. La patiente a vécu des événements traumatisants pendant l'enfance qui ont contribué à l'apparition du TOC, le premier trouble, suivi de l'AM et du TB. La patiente a commis sept tentatives de suicide dont la dernière a motivé son admission à notre niveau. La patiente était dépressive avec des idées obsessionnelles et comportement ritualisé. Les symptômes présentés par la patiente correspondent aux critères diagnostiques du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, cinquième édition (DSM-V) de l'AM, TB et le TOC.

Les traitements pharmacologiques recommandés pour la prise en charge de l'AM, le TB ou le TOC s'avèrent être insuffisants dans notre cas. Notre article encourage les recherches futures à investiguer les bases physiopathologiques communes aux trois maladies.

MOTS CLES: anorexie mentale, trouble bipolaire, trouble obsessionnel compulsif, association, rare



Introduction

Obsessive-Compulsive Disorder (OCD), Bipolar Disorder (BD), and Anorexia Nervosa (AN) are chronic psychiatric disorders that can cause serious behavioural, mood, and eating impairment respectively. Previous reviews showed that AN is highly comorbid with OCD (10-40%) [1], and less commonly with BD [2], but no simultaneous association of the three disorders has been reported.

The co-occurrence of the three disorders raises questions about possible common pathophysiological mechanisms, risk factors and potential treatment options.

Altered monoaminergic signalling, specifically the serotonergic and dopaminergic ones, is found in AN, OCD, and BD which may suggest the pathophysiological involvement of these systems in the genesis of the three diseases [3, 4, 5, 6, 7]. In addition, psychosocial risk factors, such as childhood trauma, have been commonly reported for the three conditions [8, 9, 10].

In terms of treatment options, Olanzapine is the most promising drug for patients with AN as studies have proved [11], whereas Serotonin Reuptake Inhibitors [12] and Cognitive-Behavioural Therapy [13] are both considered as first-line treatment of OCD. Selected atypical antipsychotics are largely used for the management of depressive episodes of BD instead of mood stabilizers [14]. For manic episodes, Risperidone, Olanzapine, and Haloperidol should be considered as among the best of the available options [15].

In addition to reporting a rare case of OCD, BD and AN association, this article aims to investigate possible beneficial effects of the combination of the different drugs used to treat the three disorders separately.

Case presentation

We report a case of a 19 year-old female who had suffered from school bullying for years and difficulty with building social relationships.

When she turned 13 years old, her childhood was disrupted by her father's incarceration, verbal/physical abuse in school against her escalated and her grades dropped profoundly. The patient developed increased

anxiety, insomnia, poor concentration and suicidal ideation.

After the release of her father, the patient started specific rituals such as organizing her books in a particular order and washing her body with bleach. The rituals were taking around 8 hours/day and caused marked anxiety.

Between 16 and 18 years old, the patient presented two episodes of psychomotor hyperactivity that lasted 3 months each and included: psychomotor agitation, high-uncontrolled energy and her sleep didn't exceed 2h. During the second episode (at age 17), the patient decided to adopt a healthier diet free from meat, sugar and pasta and ended up eating rice cake only with water.

From age 14 to today, the patient made 7 suicide attempts (one by defenestration, three by superficial phlebotomy, 2 by drug overdose and one by attempted hanging) that were all planned at least one week in advance.

In autumn 2020, the patient presented to our care center with complaints of suicide attempt by phlebotomy 5 days earlier, depressed mood, significant weight loss, fatigue and loss of energy, insomnia, loss of appetite, obsessional thoughts and ritualistic behaviours.

Mental examination revealed depressed patient with whom contact was possible but remained superficial. Her speech focused on three main ideas: the strong desire to die, the feeling of guiltiness towards her family and consistent beliefs of incurability; she repeated sentences such as "I've lost the taste of life, nothing makes me happy". Attention and concentration were sustained with good temporospatial orientation.

On admission, the patient was pale, short and thin with a body weight of 37,5kg (BMI=15kg/m²) and who could barely stand up. Physical examination revealed no abnormalities despite a three-week history of constipation. Complete blood count, lipid profile, renal function, and liver function tests were within normal limits. Beta HCG and COVID19 tests were negative.

The mental and physical examination findings met the DSM-V diagnostic criteria for AN, OCD, and BD, and the patient was hospitalized.

The patient scored 34 on the Hamilton Depression Rating Scale (severe depression), 22 on The Beck Scale for Suicide Ideation (strong intention), 38 on The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (severe), 52 on the Eating Attitudes Test 26 (severe). The level of insight was 6 (bad insight).

At admission, the target weight was fixed at 45kg (BMI =18, 5 kg/m²). The patient was initially treated with Sertraline 100 mg/day, an initial dose of 50 mg /day of Quetiapine that escalated to 200 mg/day and Clorazepate 20 mg/day. After 10 days, the patient developed Quetiapine intoxication that required the immediate cessation of the treatment and her transfer to intensive care unit where she spent 24hours. The measurements taken were: rehydration, placement of a nasogastric tube for three weeks, therapeutic cessation, strict surveillance and blood test control after 10 days. Blood tests showed no abnormalities and the treatment was then re-initiated using different molecules: Olanzapine 10 mg/day, Fluoxetine 20 mg/day and Clorazepate 20 mg/day. The patient responded very well with noticeable mood improvement, she was discharged after two months of hospitalization and was prescribed the same previous treatment except for Fluoxetine (that was replaced by Escitalopram 10 mg/day) because of its relatively high manic switch rate. The patient reached the target weight of 45kg and began menstruating again after 2months. Her eating habits and negative thoughts remarkably improved (figure 1); OCD symptoms, however, persisted. Rapidly, the patient's state of health started declining again with significant weight loss and frequent major depressive episodes.

During the first 10 days of hospitalization, the patient was treated with Sertraline, Quetiapine and Clorazepate, her weight increased slightly and mood switched from major depression to hypomania. On the 11th day of hospitalization, the patient was admitted to the ICU after she presented Quetiapine intoxication. The treatment was then adjusted for the remaining days using Olanzapine, Fluoxetine and Clorazepate, the target weight was achieved progressively with remarkable mood improvement.

Discussion

To our Knowledge, the literature on the association of mood (BD) anxiety (OCD) and eating disorders (AN) refers almost exclusively to the association of two disorders but never to the three of them. Although no such association has been reported, some studies investigated possible common neuroimaging and genetic features between the three conditions. Evidence has shown a high genetic correlation between AN and OCD [16, 17] and other findings suggest genetic overlap between OCD and BD that needs to be further explored [18]. Several imaging techniques have been used to investigate brain changes in patients with OCD, AN or BD. The most altered common regions between the three conditions are frontal, temporal and limbic regions [19 – 27]. The above suggests that the association of OCD, AN and BD may respond to a somewhat similar set of interventions.

For our case, the three conditions presented by our patient overlap making the medical and psychological management challenging. On one hand, the patient has been experiencing frequent major depressive episodes with a decrease in appetite that worsens her AN symptoms. On the other hand, her obsessive behaviors have expanded to her eating habits: the patient feels the need to count her meal calories before eating and consistently checks her weight after. Such finding is consistent with recent studies that showed that obsessions seen in OCD was the most related cognitive-behavioral aspect to AN symptoms [28].

The childhood traumatic events experienced by the patient appear to play a major role in the development of OCD and AN. Her OCD symptoms started after her father's incarceration which negatively impacted the patient's mental health and led to chronic anxiety and feeling of danger. Her cleaning and organization compulsions were the primary symptoms of OCD and helped the patient control her fear and anxiety. In addition, she suffered from school bullying that caused deep low self-esteem and a negative body image.

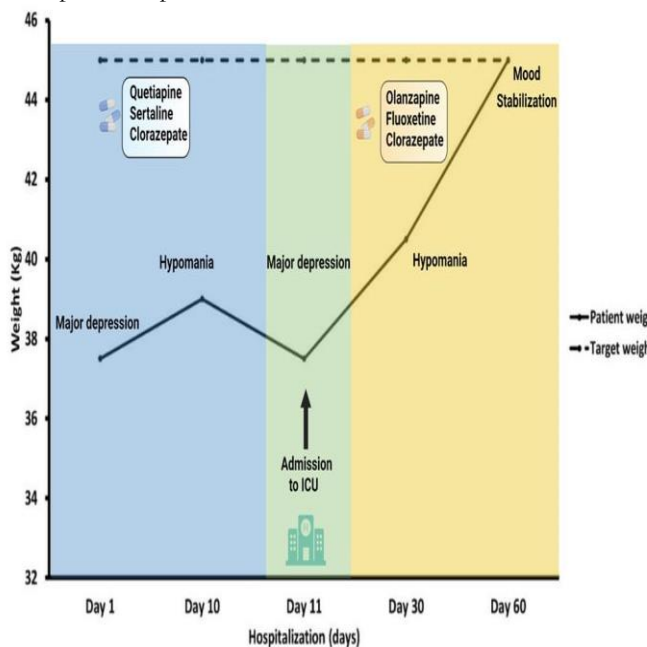


Figure 01 : Evolution of patient weight and mood during hospitalization

Throughout the years, the patient has developed a distorted perception of her own body, she feels today powerless and losing weight is a way for her to take back control. Both experiences endorse studies that emphasize the role of childhood traumatic events in the appearance of AN, OCD, and BD [8, 9, 10].

Unhealthy family dynamic is noticeable. The early symptoms presented by the patient, including suicide attempts, were considered by the parents as attention-seeking behaviors, such position was reinforced by socio-cultural beliefs and expectations. For our case, engaging the patient's parents in therapy is crucial.

The patient has a rapid cycling BD type 1 (more than 4 episodes per year) which confirms the severity of her disorder. In addition, her OCD symptoms slightly improved during her hospitalization. Clinical samples have demonstrated similar patterns: patients with AN and a family/personal history of BD tend to have numerous hospitalization, more suicide attempts and more psychiatric comorbidities [29] and patient with primary OCD and BD comorbidity showed greater severity of OCD measured by the Yale–Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) [30]. The patient underwent several treatment plan changes with poor clinical improvement showing the difficulties faced to find a suitable therapeutic association.

7. Conclusion

Our case report opens a debate about the nature of the relationship between BD, OCD, and AN whether it is causality or co-morbidity relationship, in other words, identifying whether there is a clear causal pathway between the three coexisting disorders or a mutual influence that increases the severity of each disorder. We encourage researchers to explore the nature of the relationship that exists between the three disorders.

8. Consent for publication

Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and accompanying images.

9. Competing interests

The authors report no conflict of interest.

10. Funding

Not applicable.

11. References

1. Levinson, C. A., Zerwas, S. C., Brosof, L. C., Thornton, L. M., Strober, M., Pivarunas, B., Crowley, J. J., Yilmaz, Z., Berrettini, W. H., Brandt, H., Crawford, S., Fichter, M. M., Halmi, K. A., Johnson, C., Kaplan, A. S., La Via, M., Mitchell, J., Rotondo, A., Woodside, D. B., ... Bulik, C. M. (2019). Associations between Dimensions of Anorexia Nervosa and Obsessive-Compulsive Disorder: An Examination of Personality and Psychological Factors in Patients with Anorexia Nervosa. *European eating disorders review: the journal of the Eating Disorders Association*, 27(2), 161-172. <https://doi.org/10.1002/erv.2635>
2. Álvarez Ruiz, E. M., & Gutiérrez-Rojas, L. (2015). Comorbidity of bipolar disorder and eating disorders. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental (English Edition)*, 8(4), 232-241. <https://doi.org/10.1016/j.rpsmen.2015.05.001>
3. Kaye, W. (2008). Neurobiology of Anorexia and Bulimia Nervosa Purdue Ingestive Behavior Research Center Symposium Influences on Eating and Body Weight over the Lifespan: Children and Adolescents. *Physiology & behavior*, 94(1), 121-135. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.11.037>
4. MANJI, H. K., QUIROZ, J. A., PAYNE, J. L., SINGH, J., LOPES, B. P., VIEGAS, J. S., & ZARATE, C. A. (2003). The underlying neurobiology of bipolar disorder. *World Psychiatry*, 2(3), 136-146.
5. Frank, G. K., Bailer, U. F., Henry, S. E., Drevets, W., Meltzer, C. C., Price, J. C., Mathis, C. A., Wagner, A., Hoge, J., Ziolkowski, S., Barbarich-Marsteller, N., Weissfeld, L., & Kaye, W. H. (2005). Increased dopamine D2/D3 receptor binding after recovery from anorexia nervosa measured by positron emission tomography and [11c]raclopride. *Biological Psychiatry*, 58(11), 908-912. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.05.003>
6. Nikolaus, S., Antke, C., Beu, M., & Müller, H.-W. (2010). Cortical GABA, striatal dopamine and midbrain serotonin as the key players in compulsive and anxiety disorders—Results from in vivo imaging studies. *Reviews in the Neurosciences*, 21(2), 119-139. <https://doi.org/10.1515/revneuro.2010.21.2.119>
7. Ashok, A. H., Marques, T. R., Jauhar, S., Nour, M. M., Goodwin, G. M., Young, A. H., & Howes, O. D. (2017). The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: The state of the art and implications for treatment. *Molecular Psychiatry*, 22(5), 666-679. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.16>

8. Aas, M., Henry, C., Andreassen, O., Bellivier, F., Melle, I., & Etain, B. (2016). The role of childhood trauma in bipolar disorders. *International journal of bipolar disorders*, 4, 2. <https://doi.org/10.1186/s40345-015-0042-0>
9. Mathews, C. A., Kaur, N., & Stein, M. B. (2008). Childhood trauma and obsessive-compulsive symptoms. *Depression and Anxiety*, 25(9), 742-751. <https://doi.org/10.1002/da.20316>
10. Vanderlinden, J., & Palmisano, G. (2018). *Trauma and the eating disorders: The state of the art (chapter 2, pp 13-30)*. In A. Seubert & P. Virdi: *Trauma-informed Approaches to Eating Disorders*. (p. 13-30).
11. Attia, E., Steinglass, J. E., Walsh, B. T., Wang, Y., Wu, P., Schreyer, C., Wildes, J., Yilmaz, Z., Guarda, A. S., Kaplan, A. S., & Marcus, M. D. (2019). Olanzapine Versus Placebo in Adult Outpatients With Anorexia Nervosa: A Randomized Clinical Trial. *American Journal of Psychiatry*, 176(6), 449-456. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18101125>
12. Nazeer, A., Latif, F., Mondal, A., Azeem, M. W., & Greydanus, D. E. (2020). Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: Epidemiology, diagnosis and management. *Translational Pediatrics*, 9(S1), S76-S93. <https://doi.org/10.21037/tp.2019.10.02>
13. Simpson, H. B., Foa, E. B., Liebowitz, M. R., Huppert, J. D., Cahill, S., Maher, M. J., McLean, C. P., Bender, J., Marcus, S. M., Williams, M. T., Weaver, J., Vermes, D., Meter, P. E. V., Rodriguez, C. I., Powers, M., Pinto, A., Imms, P., Hahn, C. G., & Campeas, R. (2013). Cognitive-behavioral therapy vs risperidone for augmenting serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 70(11), 1190-1198. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1932>
14. Post, R. M. (2016). Treatment of Bipolar Depression. *Psychiatric Clinics of North America*, 39(1), 11-33. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2015.09.001>
15. Cipriani, A., Barbui, C., Salanti, G., Rendell, J., Brown, R., Stockton, S., Purgato, M., Spineli, L. M., Goodwin, G. M., & Geddes, J. R. (2011). Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: A multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*, 378(9799), 1306-1315. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60873-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60873-8)
16. Cederlöf, M., Thornton, L. M., Baker, J., Lichtenstein, P., Larsson, H., Rück, C., Bulik, C. M., & Mataix-Cols, D. (2015). Etiological overlap between obsessive-compulsive disorder and anorexia nervosa: A longitudinal cohort, multigenerational family and twin study. *World Psychiatry*, 14(3), 333-338. <https://doi.org/10.1002/wps.20251>
17. Eating Disorders Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Tourette Syndrome/Obsessive-Compulsive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Yilmaz, Z., Halvorsen, M., Bryois, J., Yu, D., Thornton, L. M., Zerwas, S., Micali, N., Moessner, R., Burton, C. L., Zai, G., Erdman, L., Kas, M. J., Arnold, P. D., Davis, L. K., Knowles, J. A., Breen, G., Scharf, J. M., Nestadt, G., ... Crowley, J. J. (2020). Examination of the shared genetic basis of anorexia nervosa and obsessive-compulsive disorder. *Molecular Psychiatry*, 25(9), 2036-2046. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0115-4>
18. Cederlöf, M., Lichtenstein, P., Larsson, H., Boman, M., Rück, C., Landén, M., & Mataix-Cols, D. (2015). Obsessive-Compulsive Disorder, Psychosis, and Bipolarity: A Longitudinal Cohort and Multigenerational Family Study. *Schizophrenia Bulletin*, 41(5), 1076-1083. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu169>
19. Frank, G. K., Shott, M. E., Hagman, J. O., & Mittal, V. A. (2013). Alterations in brain structures related to taste reward circuitry in ill and recovered anorexia nervosa and in bulimia nervosa. *The American Journal of Psychiatry*, 170(10), 1152-1160. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12101294>
20. Frank, G. K. W., Shott, M. E., Hagman, J. O., & Yang, T. T. (2013). Localized Brain Volume and White Matter Integrity Alterations in Adolescent Anorexia Nervosa. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 52(10), 1066-1075.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.07.007>
21. de Wit, S. J., Alonso, P., Schwersen, L., Mataix-Cols, D., Lochner, C., Menchón, J. M., Stein, D. J., Fouche, J.-P., Soriano-Mas, C., Sato, J. R., Hoexter, M. Q., Denys, D., Nakamae, T., Nishida, S., Kwon, J. S., Jang, J. H., Busatto, G. F., Cardoner, N., Cath, D. C., ... van den Heuvel, O. A. (2014). Multicenter voxel-based morphometry mega-analysis of structural brain scans in obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 171(3), 340-349. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13040574>
22. Hibar, D. P., Westlye, L. T., Doan, N. T., Jahanshad, N., Cheung, J. W., Ching, C. R. K., Versace, A., Bilderbeck, A. C., Uhlmann, A., Mwangi, B., Krämer, B., Overs, B., Hartberg, C. B., Abé, C., Dima, D., Grotegerd, D., Sprooten, E., Bøen, E., Jimenez, E., ... Andreassen, O. A. (2018). Cortical abnormalities in bipolar disorder: An MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Molecular*

- Psychiatry*, 23(4), 932-942. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.73>
23. Castro-Fornieles, J., Caldú, X., Andrés-Perpiñá, S., Lázaro, L., Bargalló, N., Falcón, C., Plana, M. T., & Junqué, C. (2010). A cross-sectional and follow-up functional MRI study with a working memory task in adolescent anorexia nervosa. *Neuropsychologia*, 48(14), 4111-4116. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.10.003>
 24. Thorsen, A. L., Hagland, P., Radua, J., Mataix-Cols, D., Kvale, G., Hansen, B., & van den Heuvel, O. A. (2018). Emotional Processing in Obsessive-Compulsive Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis of 25 Functional Neuroimaging Studies. *Biological Psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 3(6), 563-571. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2018.01.009>
 25. Vocks, S., Herpertz, S., Rosenberger, C., Senf, W., & Gizewski, E. R. (2011). Effects of gustatory stimulation on brain activity during hunger and satiety in females with restricting-type anorexia nervosa: An fMRI study. *Journal of Psychiatric Research*, 45(3), 395-403. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.07.012>
 26. Wagner, A., Aizenstein, H., Venkatraman, V. K., Fudge, J., May, J. C., Mazurkewicz, L., Frank, G. K., Bailer, U. F., Fischer, L., Nguyen, V., Carter, C., Putnam, K., & Kaye, W. H. (2007). Altered reward processing in women recovered from anorexia nervosa. *The American Journal of Psychiatry*, 164(12), 1842-1849. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07040575>
 27. Bischoff-Grethe, A., McCurdy, D., Grenesko-Stevens, E., Irvine, L. E. Z., Wagner, A., Yau, W.-Y. W., Fennema-Notestine, C., Wierenga, C. E., Fudge, J. L., Delgado, M. R., & Kaye, W. H. (2013). Altered brain response to reward and punishment in adolescents with Anorexia nervosa. *Psychiatry Research*, 214(3), 331-340. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.07.004>
 28. Levinson, C. A., Brosnoff, L. C., Ram, S. S., Pruitt, A., Russell, S., & Lenze, E. J. (2019). Obsessions are strongly related to eating disorder symptoms in anorexia nervosa and atypical anorexia nervosa. *Eating Behaviors*, 34, 101298. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2019.05.001>
 29. M, V., L, R., J, D., F, C., & N, G. (2019). [Bipolar disorders and anorexia nervosa: A clinical study]. *L'Encephale*, 45(1). <https://doi.org/10.1016/j.encep.2017.10.005>
 30. Dell'Osso, B., Vismara, M., Benatti, B., Cirnigliaro, G., Grancini, B., Fineberg, N. A., Ameringen, M. V., Hollander, E., Stein, D. J., Menchon, J. M., Rodriguez, C. I., Nicolini, H., Lanzagorta, N., Pallanti, S., Grassi, G., Lochner, C., Marazziti, D., Hranov, G., Karamustafalioglu, O., ... Zohar, J. (2020). Lifetime bipolar disorder comorbidity and related clinical characteristics in patients with primary obsessive compulsive disorder: A report from the International College of Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders (ICOCS). *CNS Spectrums*, 25(3), 419-425. <https://doi.org/10.1017/S1092852919001068>

Cas Clinique

Syndrome de Bardet-Biedl : à propos d'un cas

Bardet Biedl Syndrome : a case report

GHEDJATI Nadir

Faculté de Médecine de Ouargla - Algérie

RESUME

Introduction : Le syndrome de Bardet-Biedl (SBB) est une affection dégénérative héréditaire, caractérisée par une dystrophie rétinienne périphérique, conduisant le plus souvent à une cécité légale à plus ou moins longue échéance. **Observation :** Nous rapportons le cas d'un patient âgé de 24 ans, suivi pour une malvoyance depuis l'âge de 5 ans. Dans ses antécédents, on retrouvait aussi une obésité sévère, une poly-syndactylie, une cryptorchidie et une insuffisance rénale chronique compliquée d'une hypertension artérielle. On objectivait une rétinopathie pigmentaire atypique au fond d'œil et une altération centrale et diffuse de la sensibilité rétinienne au champ visuel. L'électro-oculogramme (EOG) était altéré aux deux yeux, de même que l'électro-rétinogramme (ERG) scotopique. Par contre, l'ERG photopique était normal. Il s'agissait bien d'un tableau complet de SBB. **Discussion :** le SBB est une ciliopathie héréditaire autosomique récessive rare, entraînant une atteinte multiviscérale. L'atteinte oculaire inclut principalement une dystrophie rétinienne mixte associant une rétinite pigmentaire et une dégénérescence maculaire. L'atteinte rénale représente la première cause de mortalité dans cette pathologie. **Conclusion :** Le syndrome de Bardet-Biedl est une pathologie potentiellement cécitante. Son diagnostic précoce est important, basé essentiellement sur le bilan électrophysiologique visuel. Le conseil génétique reste indispensable.

MOTS-CLES : Syndrome de Bardet-Biedl, héréditaire, dystrophie rétinienne, cécitante, bilan électrophysiologique

ABSTRACT

Introduction : Bardet-Biedl syndrome (BBS) is an inherited degenerative disease characterized by peripheral retinal dystrophy, most often leading to legal blindness in longer or shorter term. **Case presentation :** We report a 24-year-old patient followed for low vision since he was 5 years old. His medical history was also marked by severe obesity, poly-syndactyly, cryptorchidism and chronic renal failure with hypertension. We found an atypical retinopathy pigmentosa at fundus and a central and diffuse alteration of retinal sensitivity in visual field examinations. The electro-oculogram (EOG) was altered in both eyes as well as scotopic electro-retinogram (ERG). Nevertheless, photopic ERG was normal. It was a complete case of BBS. **Discussion :** Bardet Biedl syndrome is a rare hereditary autosomal recessive ciliopathy, leading to multi-visceral involvement. Ocular involvement mainly includes mixed retinal dystrophy combining retinitis pigmentosa and macular degeneration. Kidney damage is the leading cause of death in this pathology. **Conclusion :** BBS is a potentially blinding pathology. Its early diagnosis is important, based essentially on the visual electro-physiological assessment. Genetic counseling remains essential.

KEY-WORDS : Bardet-Biedl, hereditary, retinal dystrophy, blinding, electrophysiological assessment

* Auteur Corredpondant. Tel.: +213 6 61 31 44 91
Adresse E-mail : nadirghedjati@hotmail.com

Date de réception: 25/10/2021
Date d'acceptation: 11/12/2021

DOI : 10.5281/zenodo.6025734

Introduction

Le syndrome de Bardet-Biedl ou « *Bardet-Biedl syndrome* » (BBS) est une ciliopathie rare, liée à des anomalies géniques, et responsable de manifestations multiviscérales [1]. C'est un syndrome héréditaire autosomique récessif, avec un déterminisme génétique complexe [1, 2]. Plusieurs mutations impliquant différents gènes BBS ont été mises en évidence ; avec 8 gènes BBS identifiés en 2005 [2], 12 en 2008 [3] et 20 en 2016 [4]. Le 21^{ème} gène a été identifié par une équipe Russe [5].

Cliniquement, le BBS se caractérise par une combinaison de signes et de symptômes, dont beaucoup ne deviennent manifestes qu'après plusieurs années [1]. Les signes oculaires sont représentés essentiellement par la rétinopathie pigmentaire (toujours) typique ou atypique (avant 10 ans) avec une atteinte maculaire prédominante, une baisse d'acuité visuelle (BAV) progressive et une cécité légale vers l'âge de 20 ans. Les principaux signes de la maladie sont l'obésité (95 %), les anomalies des extrémités (80 %), l'hypogonadisme (50 %), les troubles cognitifs (70 %), le retard de croissance, les anomalies cardio-vasculaires et les atteintes de la fonction rénale [1]. Nous rapportons le cas d'un syndrome de Bardet-Biedl typique, de découverte assez tardive.

Observation

Il s'agit d'un patient âgé de 24 ans reçu en consultation pour une baisse de l'acuité visuelle bilatérale, évoluant depuis l'âge de 5 ans. Né à terme et benjamin d'une fratrie de 4, il est issu d'un mariage consanguin de 1^{er} degré. Il présente une malvoyance depuis l'âge de 5 ans, des difficultés scolaires et des troubles du langage.

A l'interrogatoire, on retrouve une notion d'obésité installée dès la petite enfance (poids de 125 kg à l'âge de 15 ans), une poly-syndactylie aux deux mains et au pied gauche opérées à l'âge pré-scolaire (Figure 2), une cryptorchidie gauche opérée et une insuffisance rénale chronique au stade d'hémodialyse compliquée d'une hypertension artérielle (HTA).

A l'examen clinique, la meilleure acuité visuelle corrigée était de 2/10 non améliorable aux deux yeux. Au fond d'œil, on retrouvait une rétinopathie pigmentaire atypique (Figure 3). L'étude du champ visuel mettait en évidence une altération centrale et diffuse de la sensibilité rétinienne (Figure 4).

L'électro-oculogramme (EOG) était altéré aux deux yeux, de même que l'électrorétinogramme (ERG) scotopique est altéré. L'ERG photopique, lui, était normal.



Figure 2. Poly-syndactylie opérée (Pr. N. Ghedjati)

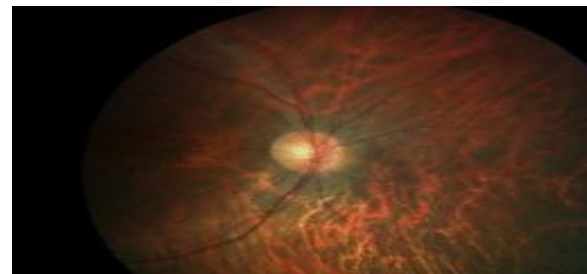


Figure 3. Fond d'œil : Rétinopathie pigmentaire atypique (Pr. N. Ghedjati)

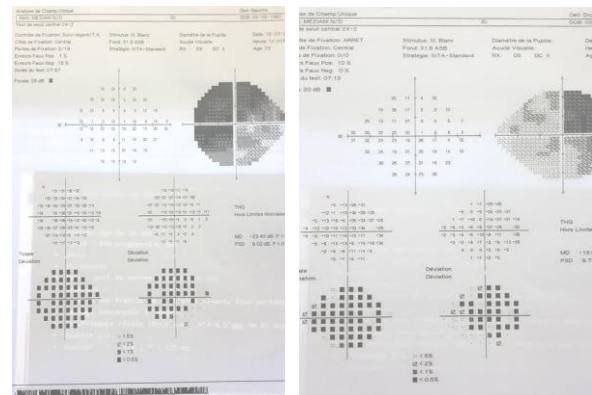


Figure 4. Champ visuel : Altération centrale et diffuse de la sensibilité rétinienne aux deux yeux (Pr. N. Ghedjati)

Discussion

La prévalence du BBS est difficile à apprécier en raison de la rareté de la maladie. Sa prévalence en Europe est comprise entre 1/125 000 [6] et 1/175 000 [7]. Le premier cas en Afrique fut décrit en 1991 au Zimbabwe mais la forme génique n'était pas précisée [8].

Le diagnostic du BBS est clinique, défini par l'association de quatre critères majeurs ou de trois critères majeurs et deux critères mineurs d'après Beales et al [9] (Tableau I).

Tableau 6: Critères de Beales [9]

Critères majeurs	Critères mineurs
Polydactylie	Troubles du langage
Obésité	Strabisme/cataracte/astigmatisme
Troubles de l'apprentissage	Brachydactylie/syndactylie
Hypogonadisme (hommes)	Retard du développement psychomoteur
Anomalies rénales	Diabète insipide néphrogène Diabète sucré
Dystrophie rétinienne type redcône	Ataxie/spasticité des membres inférieurs
	Malformations dentaires/palais ogival
	Hypertrophie ventriculaire gauche Cardiopathie congénitale
	Fibrose hépatique

L'atteinte oculaire inclut principalement une dystrophie rétinienne mixte, associant une rétinite pigmentaire et une dégénérescence maculaire, tel que pour notre patient. La dégénérescence rétinienne résulte de la diminution du transport antérograde de rhodopsine à travers le cil des photorécepteurs, ce qui provoque son accumulation dans le corps cellulaire et la mort cellulaire [10]. Des troubles de la vision des couleurs et des troubles de la réfraction sont aussi décrits. Le syndrome de Bardet Biedl peut ainsi conduire à la cécité [2, 11].

L'obésité observée chez notre patient, a été décrite par les parents comme étant apparue vers l'âge de 4 ans. Elle est quasi constante (72 à 96 % selon les séries) et de type génétique, précoce et très difficile à traiter [7, 9, 12]. En effet, les gènes responsables du syndrome de Bardet-Biedl ont une action sur la maturation des cellules adipocytaires [13]. Au cours de leur différenciation, les cellules adipocytaires portent transitoirement un cil qui serait associé aux voies de régulation du métabolisme des graisses. Ce cil transitoire est défectueux dans le syndrome de Bardet-

Biedl, provoquant ainsi une maturation anticipée des adipocytes. Ceci leur donne une capacité prématurée pour accumuler les graisses et favoriser l'obésité [2].

Les anomalies des extrémités constituent un signe majeur dans le diagnostic de BBS (95 % des cas). Elles se caractérisent par une polydactylie, une syndactylie ou une brachydactylie. Selon Dollfus et al [2], la présence de polydactylie atteste du rôle des gènes impliqués dans le BBS au cours du développement. Dans tous les cas, une association polydactylie-obésité chez un enfant doit faire systématiquement rechercher un BBS.

L'atteinte rénale représente la première cause de mortalité dans le BBS [14]. Dans cette pathologie, il existe une atteinte rénale morphologique et fonctionnelle, qui se complique d'une insuffisance rénale chronique [15]. Environ 10 % à 15 % des patients avec ce syndrome sont candidats à une transplantation rénale [16]. Chez notre patient, l'insuffisance rénale est irréversible, avec une atrophie rénale bilatérale à l'échographie.

Le retard de développement psychomoteur est très variable et souvent modéré. Les sujets atteints de BBS peuvent être parfaitement normaux sur le plan intellectuel. Les individus se caractérisent souvent par une grande lenteur qui rend difficile l'intégration scolaire. Ces anomalies étaient retrouvées dans 28% des cas de la série de Beales, ainsi que pour le cas rapporté au Zimbabwe [12]. Des anomalies endocriniennes telles qu'une insulino-résistance, un hypogonadisme hypogonadotrope (dans le sexe féminin), un hypogonadisme (dans le sexe masculin) [12] sont également possibles, de même que d'autres anomalies (neurologiques ou autres (surdité, etc)) [12].

Selon Felah et al [17], le pronostic vital dépend essentiellement du degré de la dysfonction rénale et souligne l'importance du dépistage précoce des uropathies. Le pronostic social est fortement affecté par le handicap visuel (presque tous les patients sont légalement aveugles avant l'âge de 30 ans), le déficit intellectuel, le profil comportemental particulier, l'hypomimie et l'obésité [9, 18, 19]. Chez notre patient, aucune exploration génétique n'a été réalisée.

Conclusion

Alors que la clinique du BBS semble bien définie, le déterminisme génétique de ce syndrome reste complexe. Il y a une nécessité d'établir le diagnostic précocement afin de lui permettre un meilleur suivi à la fois médical et social.

Consentement du patient

Le consentement éclairé du patient a été recueilli au début de ce travail.

Conflits d'intérêt

"Je ne déclare aucun conflit d'intérêt".

Financement

"Cette recherche n'a reçu aucun financement externe"

Références.

1. Sylla, F. et al. Le Syndrome de Bardet-Biedl : à propos de trois observations. *Health Sci. Dis* : Vol 18 (4) October – November – December 2017.
2. Dollfus, H., Verloes, A., Bonneau, D., Cossee, M., Perrin-Schmitt, F., Brandt, C., *et al.* Update on Bardet-Biedl syndrome. *J Fr Ophthalmol* 2005 ; 28 : 106 – 12.
3. Rooryck, C., Lacombe, D. Le syndrome de Bardet-Biedl. *Annales d'Endocrinologie*. 2008 ; 69 : 463-471.
4. Schaefer, E., Stoetzel, C., Scheidecker, S., Geoffroy, V. et al. Identification of a novel mutation confirms the implication of IFT172 (BBS20) in Bardet-Biedl syndrome. *Journal of Human Genetics*. 2016 ; 61 : 447-45.
5. Evgeny, N.S., Evgeny, N.I. Bardet-Biedl Syndrome. *Mol Syndromol*. 2016 ; 7 : 62–71.
6. Dollfus, H., Muller, J., Stoetzel, C., Laurier, V., Bonneau, D., Mégarbané, A., Poch, O., Mandel, J.L. Syndrome de Bardet-Biedl : une famille unique pour un gène majeur (*BBS10*). *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 901–904.
7. Forsythe, E., Beales, P.L. : Bardet-Biedl syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2013 ; 21 : 8–13.
8. Wolf, B. Bardet-Biedl syndrome in a Zimbabwean child. *Cent Afr J Med*. 1991 ; 37 (10) : 341-2.
9. Beales, P.L., Ecioglu N, Woolf AS. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrom. *Philipp J. Ophthalmol* 2004 ; 29 (2) : 94-95.
10. Tobin, J.L. Bardet-Biedl Syndrom : beyond the cilium. *Pediatr Nephrol* 2007 ; 22 : 926-36.
11. Kristne, T., Juancho, R., et al. Manifestations of Bardet-Biedl syndrom. *Philipp J. Ophthalmol* 2004 ; 29 (2) : 94-95.
12. Bonneau, D., Lacombe, D. Le syndrome de Bardet-Biedl. *Encyclopédie Orphanet*. Octobre 2003 : <http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-BBS>.
13. Peraldi, P., Forcioli Conti, N., Plaisant, M. et al. Cil primaire et différenciation adipocytaire. *Diabète & Métabolisme*. 2013 ; 39(1) : A13-4.
14. Forsythe, E., Sparks, K., Best, S., Borrows, S., al. Risk Factors for Severe Renal Disease in Bardet-Biedl Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2016. Doi : 10.1681/ASN.2015091029.
15. Gargah, T., Charbi, Y., Ben Moussa, M., Lakhoua, M.R. Uropathie et néphropathie dans le syndrome BBS. *La Tunisie Médicale*. 2010 ; 88(10) : 737-741.
16. Harnett, J.D., Green, J.S., Cramer, B.C. The spectrum of renal disease in Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome. *N Engl J Med* 1988 ; 319 : 615-18.
17. Felah, E., Barbouch, S., Harzallah, A., et al. Atteinte rénale au cours du syndrome de Bardet-Biedl. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2016 ; 12 (5) : 371.
18. Ingster-Moati, I., Rigaudière, F., Choltus-de Petigny, M.C. et al. Exploration fonctionnelle visuelle dans le syndrome de Bardet-Biedl. *J. Fr. Ophthalmol*. 2000 ; 23 (8) : 802-8.
19. Velizarova, R., Ruppert, E., Stoll, N. Caractérisation de la qualité du sommeil, de la respiration nocturne et du chronotype chez les patients atteints d'un syndrome de Bardet-Biedl. *Médecine du Sommeil*. 2016 ; 13 (1): 47.

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-considération de toute soumission ultérieure provenant de l'auteur.

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

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/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/press/2010/s101022.htm). Published October 22, 2010 Accessed February 1, 2012.

5. 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 04 (Décembre 2021) • AJHS N°9 • 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.atrss.dz>



Volume 03 • Numéro 4 (Décembre 2021) • AJHS N°9 • 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.atrss.dz>