Directeur de la revue
Pr. BOUAMRA Abderrezak
Directeur de l'Institut National de Santé Publique

Rédacteur en chef
Dr. MISSOUM Mohamed Fawzi Karim

Comité de Lecture

Dr. HANOUN Djoher
Dr. BOUTEKDJIRAT Lila
Dr .TOUAMI Samia
Dr. KAOUADJI Nadera
Dr. BOUCHAIB Sana
Dr. KARTOBI Insaf Nafissa
Mme. SOUFANE Leila
Pr. BOUSSOUF Nadir
Pr. HAIL Kamel
Pr. BOUTAGHANE Nourredine
Pr. AMAR BOUDJELAL Hanane
Dr. MELZI Aymen

Comité Scientifique

Pr. BOUAMRA Abderrezak
Dr. KAOUADJI Nadera
Dr .TOUAMI Samia
Dr. HANOUN Djoher
Dr. BOUTEKDJIRAT Lila
Dr. MISSOUM Mohamed Fawzi Karim
Dr. BOUCHAIB Sana
Pr. ACHOUR Nassima
Pr. BOUGUERMOUH Yacine
Pr. AOUDIA Yazid
Pr. HAIL Kamel
Pr. BACHIR CHERIF Abdelghani
Pr. MEDDAH Souad
Pr. AMAR BOUDJELAL Hanane

Institut National de Sante Publique

INSP :04 Chemin EL Bakr El Biar-Alger.
Email : insp@insp.dz
Tel : +231(023) 08 29 02
Fax : +213(023) 08 29 03

Ministère de la Santé
Institut National de Santé Publique

Revue Algérienne de Santé Publique

Revue Scientifique Semestrielle

Vol: 00 - N°:00
Décembre 2023

ISSN: 2992-1147

Préface Ministre de la Santé
Monsieur Abdelhak SAIHI

Editorial Directeur Générale de l'Institut National de la Santé Publique
Monsieur Aberrezak BOUAMRA

Botulisme maladie potentiellement mortelle à ne pas oublier
N. ACHOUR, A .BOUAMRA, H.BOUCHAIB, N. OUARAS

Dépistage du cancer colorectal : Les perspectives
K. HAIL, A.BOUAMRA, K. BELHOCINE, D.BEKHOUKHA, L.KHELIFI

La diphtérie toujours d'actualité
A.BOUAMRA, N. ACHOUR, F.Z AISSAT, N. OUARAS

La neurorickettsiose maladie émergente et curable à ne pas méconnaitre.
H.BOUCHAIB, N. ACHOUR, P.PAROLA

Résultats préliminaires de l'enquête nationale relative à la description de l'état bucco dentaire des étudiants universitaires en Algérie
F. BOUCHOUCHI, C. CHERID, H. AMMAR BOUDJELAL, Z. BELAMBRI, S. AMRIT, H. BRAHIMI

La mortalité néonatale intrahsopitaliére au CHU de Nefissa Hamoud d'Alger
N. BOUTAGHANE, F. BOUAKAZE, A. MAOUDJ

Ostéochimionécrose spontanée chez une patiente édentée non appareillée sous Dénosumab : A propos d'un cas.
H. AMMAR BOUDJELAL, A. BOUAMRA, M. A. MELZI, R. BARECHE, S. MAOUENE, S. MEDDAH

Ministère de santé

Institut National de Sante Publique

Revue Algérienne de Santé Publique

Revue Scientifique Semestrielle

publiée par l'Institut National de Santé Publique

I.N.S.P.

INSP :04 Chemin EL Bakr El Biar-Alger.
Email : insp@insp.dz
Tel : +231(023)08-29-02
Fax : +213(023)08-29-03

P R E F A C E

C'est avec un grand honneur et une profonde conviction que je rédige la préface pour le tout premier opus de la Revue de Santé Publique, éditée par l'Institut de Santé Publique. En ma qualité de Ministre de la Santé, je bénéficie quotidiennement du privilège de témoigner des enjeux, des occasions, et de l'indiscutable primordialité de la santé publique pour notre nation.

La sphère de la santé publique transcende bien davantage qu'une simple discipline académique ou une série de directives gouvernementales ; elle incarne une philosophie plaçant la santé et le bien-être de nos compatriotes au cœur de notre mission. Elle englobe la prévention des pathologies, la promotion de la santé, l'assurance d'un accès équitable à des soins de qualité, ainsi que de multiples autres éléments essentiels qui dictent la qualité de vie au sein de nos communautés.

Ce numéro pionnier de la Revue de Santé Publique marque une étape significative dans notre quête conjointe d'une société plus saine et plus équitable. Il inaugure une tribune où chercheurs, praticiens, décideurs et fervents défenseurs de la santé publique peuvent librement échanger leurs idées, leurs découvertes et leurs expériences pour le bénéfice de tous.

L'Institut de Santé Publique a réussi à agréger, dans ce numéro zéro, une compilation fascinante d'articles, de recherches et d'analyses qui illustrent la diversité et la richesse du domaine de la santé publique. Des questions cruciales, à l'instar de la prévention des maladies, de l'accès aux soins de santé, de la promotion de modes de vie sains, et de l'impact des déterminants sociaux sur la santé, sont scrutées avec la plus haute rigueur académique et une pertinence pratique indéniable.

Cette revue ne saurait être complète sans la précieuse contribution d'un grand nombre de chercheurs et d'experts partageant une vision commune de la santé publique en tant que bien collectif à protéger et à valoriser. Je tiens à exprimer, de tout cœur, ma gratitude envers tous ceux qui ont activement participé à l'élaboration de ce numéro inaugural.

En qualité de Ministre de la Santé, je suis pleinement persuadé que la recherche et l'innovation continueront d'occuper un rôle vital dans l'amélioration de la santé et du bien-être de notre population. Cette revue offre une plateforme indispensable pour la diffusion des connaissances et le partage d'idées, qui ne manqueront pas d'influer sur l'élaboration de notre politique de santé et sur la direction de nos actions à venir.

Je vous convie donc avec chaleur à vous plonger dans les pages de cette revue, à vous laisser inspirer par les découvertes qui y sont consignées, et à vous engager activement dans la promotion de la santé publique. Par une collaboration unie, nous pouvons contribuer à façonner un avenir où chaque citoyen aura l'opportunité de vivre une existence saine et épanouissante.

Je vous exprime ma gratitude pour votre engagement indéfectible envers la santé publique, et je trépigne d'impatience à l'idée de découvrir les prochaines contributions de cette revue à l'amélioration de la santé de notre nation.

Avec tout mon respect et ma profonde reconnaissance.

Monsieur Abdelhak SAIHI
Ministre de la Santé

EDITORIAL

Quelles perspectives ouvre la numérisation du système de santé ?

Dans le domaine de la santé, les évolutions des mentalités et des outils de régulation progressent lentement, tandis que le monde numérique connaît une avancée fulgurante dans la prestation des soins médicaux. Cela nous expose à des enjeux significatifs tout en créant de nouvelles opportunités pour des changements indispensables au sein du système de santé.

Indubitablement, notre système de santé se trouve sous l'égide de nombreuses contraintes. Une croissance démographique soutenue et une augmentation des coûts dans le secteur médical mettent à rude épreuve la stabilité du financement des soins. De plus, les usagers exercent une pression de nature consumériste, exprimant le désir de services instantanés, préférablement accessibles via des appareils mobiles. Parallèlement, le monde professionnel connaît une mutation profonde.

Ces évolutions exigent une réflexion approfondie sur les rôles et les valeurs ajoutées de chaque profession de santé.

Grâce à la numérisation et à la dématérialisation des processus, de nouvelles formes d'organisation sont envisageables, reposant notamment sur la capacité à transférer les connaissances et les informations sans nécessité de déplacer les acteurs de la santé, qu'ils soient professionnels ou patients. C'est ce que l'on appelle le "task shifting", ou délégation de tâches.

Tous ces défis représentent autant d'opportunités pour une médecine numérique axée sur la personnalisation, la participation, la prédiction et la prévention.

Face à ces enjeux, un projet ambitieux a été lancé par le ministère de la Santé, basé sur la numérisation. Ce projet vise non seulement à collecter, organiser et exploiter les données générées par notre système de santé pour développer des algorithmes adaptés à la population, mais également à faire progresser les démarches qualité, la surveillance sanitaire ainsi que les politiques de santé et de soins.

La numérisation permet de retracer de manière détaillée et exhaustive les parcours de soins de l'ensemble de la population algérienne. Cette base de données, issue de la numérisation, représente un précieux patrimoine et offre la possibilité de suivre l'évolution sur une longue période, sans perdre de vue le parcours de chaque patient.

La convergence des révolutions numériques ouvre la voie au développement d'une médecine plus participative, personnalisée, prédictive et préventive, aussi bien pour les individus que pour les populations. Cela contribue à relever les nombreux défis de nos systèmes de santé actuels.

Monsieur Abderrezak BOUAMRA
Directeur de l'Institut National de Santé Publique (INSP)

SOMMAIRE

Préface Ministre de la Santé
Monsieur Abdelhak SAIHI

Editorial Directeur de L'Institut Nationale de Santé Publique
Monsieur Abderrezak BOUAMRA

Botulisme maladie potentiellement mortelle à ne pas oublier.....01-06
N. ACHOUR, A. BOUAMRA, H. BOUCHAIB, N. OUARAS

Dépistage du cancer colorectal : Les perspectives.....07-18
K. HAIL, A. BOUAMRA, K. BELHOCINE, D. BEKHOUKHA, L. KHELIFI

La diphtérie toujours d'actualité 19-26
A. BOUAMRA, N. ACHOUR, F.Z. AISSAT; N. OUARAS

La neurorickettsiose maladie émergente et curable à ne pas méconnaitre..... 27-33
H. BOUCHAIB, N.ACHOUR, P. PAROLA

Résultats préliminaires de l'enquête nationale relative à la description de l'état bucco-dentaire des étudiants universitaires en Algérie 35-39
F. BOUCHOUCHI, C. CHERID, H. AMMAR BOUDJELAL, Z. BELAMBRI, S. AMRIT, H. BRAHIMI

La mortalité néonatale intrahsopitaliére au CHU de Nefissa Hamoud d'Alger 41-47
N. BOUTAGHANE, F. BOUAKAZE, A. MAOUDJ

Ostéochimionécrose spontanée chez une patiente édentée non appareillée sous dénosumab: A propos d'un cas 49-53
H. AMMAR BOUDJELAL, A. BOUAMRA, M. A. MELZI, R. BARECHE, S. MAOUENE, S. MEDDAH

Revue Algérienne de Santé Publique

Botulisme maladie potentiellement mortelle à ne pas oublier

Botulism: a potentially fatal disease to remember

N. ACHOUR* [1], A. BOUAMRA[2], H. BOUCHAIB[3], N. OUARAS[1]

[1] Faculté de médecine d'Alger, université d'Alger 1. Algérie

[2] Institut National de Sante Publique d'Algérie (INSP)

[3] Faculté de médecine, université Mouloud Maameri, Tizi-Ouzou, Algérie

Mots clés:
Botulisme; Santé publique ; Clostridium botulinum ; Contamination alimentaire; Neurotoxine (BoNT); Sporulation; thérapeutique.

Résumé:
Le botulisme est une toxi-infection, à déclaration obligatoire, rare mais grave, humaine et animale. Les cas de botulisme d'origine alimentaire sont généralement sporadiques (uniques, non liés), mais l'apparition de deux ou plusieurs cas peut se produire. Cette infection est causée par des neurotoxines protéiques (BoNTs) libérées par une bactérie anaérobie stricte sporulée du genre *Clostridium* appelée *Clostridium botulinum*, et dans de rares cas par *C.butyricum* et *C.baratii* . Les BoNTs provoquent une neuroparalysie de type flasque avec paralysie des neurones cholinergiques périphériques, comme elles peuvent affecter les neurones cholinergiques centraux. Aujourd'hui encore, elle reste un défi en santé publique, une urgence médicale décrite à tout âge. Le diagnostic étant souvent présomptif, il impose la précocité de l'administration de l'anatoxine qui, conditionne le pronostic évolutif de la maladie. Bien que le pronostic soit généralement bénin, le taux de mortalité n'est pas négligeable.

Keywords:
Botulism; Public health; Clostridium botulinum; Food contamination; Neurotoxin (BoNT); Sporulation; treatment.

Abstract:
Botulism is a rare but serious notifiable food-borne illness in humans and animals. Cases of foodborne botulism are generally sporadic (single, unrelated), but two or more cases may occur. This infection is caused by protein neurotoxins (BoNTs) released by a spore-forming strict anaerobic bacterium of the genus Clostridium called Clostridium botulinum, and in rare cases by C.butyricum and C.baratii . BoNTs cause a flaccid-type neuroparalysis with paralysis of peripheral cholinergic neurons, just as they can affect central cholinergic neurons. Even today, it remains a public health challenge, a medical emergency described at any age. Since the diagnosis is often presumptive, it is essential to administer the toxoid as soon as possible, which determines the prognosis of the disease. Although the prognosis is generally benign, the mortality rate is not negligible.

Reçu le, …/…/2023 ; Accepté le, …/…/ 2023.
Vol : 00 / N° : 00
ISSN : 2992-1147

Introduction

Le botulisme est une maladie potentiellement grave, mais également relativement rare. Elle est due à la production, la multiplication et la libération dans des conditions spécifiques de toxines puissantes par une bactérie anaérobie à Gram positif qui est principalement le *Clostridium botulinum.* C'est une maladie non contagieuse, où les symptômes sont la conséquence d'une production de toxine. Le botulisme, en l'absence d'un diagnostic rapide et d'un traitement immédiat (antitoxine précoce et soins respiratoires intensifs), peut être fatal dans 5 à 10 % des cas. Son incidence est faible, mais le taux de mortalité associé est élevé. (1)

En 1735, la maladie a été associée pour la première fois à la consommation de saucisses et en 1870, John Muller, la nomme botulisme. Pour rappel, l'Algérie a connu par le passé une intoxication collective au botulisme en 1998 dans sept wilayas de l'est du pays, avec notification de 244 cas et 38 décès ; en 2015, les décès de deux personnes âgées respectivement de11 et 66 ans à Batna ont été notifiés et en juillet 2023, plusieurs cas ont été rapportés au CHU Ben Badis de Constantine.

Clostridium Botulinum

Est un agent bactérien Gram positif, anaérobie stricte et sporulé. Il est naturellement présent dans différents endroits tels que le sol et les sédiments marins, et est aisément isolé de la surface des fruits de mer, fruits et légumes. Il fabrique des spores à rôle de barrières protectrices qui dans des conditions extrêmes lui permettent de survivre dans l'environnement, sauf si ce dernier est pauvre ou sans oxygène, à faible teneur en sel ou en acidité (2) . À des températures basses, les spores qui habituellement ne produisent pas de toxines germent, dans des conditions d'anaérobie, en formes végétatives et produisent des toxines. Ces dernières se rendent dans les terminaisons nerveuses et bloquent les signes normaux de la contraction musculaire en 6 à 72 heures, il s'ensuit des paralysies des muscles qui commandent la vision, la déglutition et la respiration , voire la mort (2).

Sur la base des spécificités antigéniques, huit BoNTs distinctes ont été identifiées, dénommées sérotypes A, B, C1, C2, D, E, F et G (2). Seuls quatre sérotypes A, B, E et rarement F provoquent des cas de botulisme chez l'homme. Ces protéines se distinguent comme étant l'agent causal à des pourcentages différents dans la majorité des épidémies notifiées dans le monde. (5,6,7,8,9,10). La gravité de la maladie est rattachée à la quantité de toxine circulante et au sérotype impliqué.

Modes de contamination

Rapportés varient en fonction des types de botulisme et des sources d'infections, permettant ainsi de déterminer le type de personnes à risque.

Le botulisme alimentaire est le plus rapporté, il est secondaire à la consommation d'aliments faits maison, mal préparés, conservés ou fermentés. Bien que rares, certains aliments achetés en magasin peuvent également être contaminés par la toxine botulique.

Le botulisme contracté par blessure peut être particulièrement dangereux avec des signes locaux et systémiques faisant suite à la pénétration de spores *C.botulinum* et le développement de toxines botuliques au niveau de la plaie(11).

Cette infection est notamment rapportée chez les personnes qui s'injectent des drogues et/ou dans les suites d'une intervention chirurgicale.

Quant au botulisme infantile, il s'observe chez les nourrissons, chez qui la production de toxine est due à l'immaturité de leur système digestif et à leur incapacité à éliminer efficacement les spores ingérées de l'environnement ou à inhiber la croissance de la bactérie (12).

On rapporte que l'usage abusif de toxine botulique à des fins cosmétiques (esthétiques) ou médicales peut entrainer une exposition excessive à cette dernière et provoquer des symptômes similaires à ceux du botulisme, on parle alors de botulisme iatrogène. (13)

D'autres modes de contaminations sont rapportés bien que plus rares, comme le botulisme de

toxémie intestinale de l'adulte, similaire à celui du nourrisson et ne s'observant que chez les porteurs d'affections intestinales graves. D'autres modes de contamination peuvent être cités comme le botulisme par inhalation dans la guerre biologique…

Après avoir été absorbée, la toxine entre dans la circulation sanguine via la muqueuse du jéjunum ou de l'iléon et se répand dans la synapse cholinergique du système nerveux parasympathique et les jonctions neuromusculaires (5, 6). Elle bloque de façon spécifique et irréversible la transmission neuromusculaire en empêchant le relargage de l'acétylcholine.

Le type de la neurotoxine détermine la durée du blocage de la transmission neuromusculaire qui peut aller de quelques semaines à quelques mois. La récupération des patients est secondaire à l'absence de lésions cellulaires lors du blocage synaptique. La toxine ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique donc pas d'atteinte du système nerveux central.

Elle est sélective aux récepteurs présynaptiques, aux motoneurones et aux nerfs cholinergiques autonomes, entrainant des paralysies des muscles qui commandent la vision, la déglutition et la respiration (14, 15).

Diagnostic

Le botulisme est essentiellement **clinique**, ainsi que la décision d'appliquer le traitement antidotique spécifique. La présentation classique du botulisme d'origine alimentaire se démarque par la diversité de symptômes peu spécifiques et d'expression variable rendant le diagnostic difficile. Les signes neurologiques cardinaux du botulisme peuvent ne pas être au premier plan.

L'incubation varie de 18 à 36 heures avec des extrêmes de 5 à 8 jours. Si celle-ci est courte, l'atteinte est d'autant plus intense. Ce sont principalement des symptômes gastro-intestinaux précoces et non spécifiques (nausées ,vomissements, douleurs abdominales et diarrhée) dans un contexte apyrétique (19,20,21) qui inaugurent le tableau de botulisme d'origine alimentaire .Une revue systématique de la littérature a montré que les nausées étaient signalées dans 36 % des cas, les vomissements étaient rapportés 50 % du temps alors que l'atteinte des nerfs crâniens est rapportée chez 93 % des patients à l'admission, ce qui souligne la fréquence de l'atteinte neurologique (22,26).

Il s'ensuit des signes précoces et spécifiques à ce type de troubles oculaires par paralysie des muscles intrinsèques (trouble de l'accommodation, abolition du réflexe photomoteur) puis extrinsèques (diplopie, mydriase, ptosis) et des signes neurologiques marqués par l'atteinte des paires crâniennes, des troubles de la déglutition, abolition du réflexe nauséeux, dysarthrie et bouche sèche sont rapportées. (22)

- puis installation d'une paralysie flasque, aiguë, symétrique, descendante généralement du tronc et des membres supérieurs aux membres inférieurs sans atteinte sensitive. (18).

-En conséquence, des difficultés respiratoires peuvent s'installer et être liées à une paralysie diaphragmatique, voire une atteinte des voies respiratoires supérieures ou les deux, nécessitant des mesures respiratoires, une intubation ou une ventilation mécanique (15,20,21,22)

Un début aigu d'une paralysie oculomotrice bilatérale, une dilatation pupillaire fixe et une faiblesse descendante en l'absence de fièvre est typique du botulisme.

L'évolution est généralement favorable avec une récupération neurologique lente, mais complète.

Il est donc crucial de reconnaître rapidement l'éventuel diagnostic de botulisme dans les 6 à 36 heures après l'ingestion d'un aliment contaminé, l'apparition de signes neurologiques et respiratoires peut conditionner le pronostic qui est habituellement bénin.

Pour ce qui est du diagnostic, plusieurs jours sont nécessaires à la croissance et l'identification de l'agent pathogène. Ce dernier peut se faire dans le sérum, les selles, les vomissements ou dans la source alimentaire contaminée. Différentes méthodes sont utilisées,

comme les tests immunologiques basés sur la détection des antigènes de la toxine botulinique dans les échantillons ou la mise en évidence de la toxine par immun essai (ELISA). La PCR est d'un apport considérable pour la détection de l'ADN spécifique de la bactérie ou de sa toxine, et une analyse génétique avec séquençage peut être réalisée. La culture sur milieu spécifique prend du temps pour isoler et identifier le *Clostridium botulinum* à partir des selles, des tissus d'une plaie ou de l'aliment contaminé. Une technique analytique par spectrométrie de masse permet une identification plus rapide et plus précise de la toxine.

Le botulisme est une urgence médicale qui repose sur un diagnostic présomptif pour l'administration précoce de l'antitoxine. Tout retard peut conditionner le pronostic vital. (23). Souvent sous-diagnostiqués, les symptômes initiaux du botulisme peuvent être confondus avec des affections cliniques plus courantes comme l'accident vasculaire cérébral, le syndrome de Guillain-Barré ou la myasthénie grave. (15). Aucun bénéfice d'aucune modalité de traitement autre que l'antitoxine n'a encore fait ses preuves (24).

Traitement

Le traitement du botulisme dépend de la gravité des symptômes et de la rapidité avec laquelle le diagnostic est porté. La principale option thérapeutique est l'antitoxine et la décision de son administration doit reposer sur la présomption du diagnostic clinique. Pour neutraliser la toxine botulinique dans le courant circulatoire, il est vital d'administrer cette dernière précocement en intraveineux pour limiter les effets de la toxine en bloquant son action au niveau des récepteurs nerveux. Néanmoins, elle n'inverse pas les dommages déjà causés.

L'antitoxine botulique, heptavalente, sérique, équine (HBAT), contient des anticorps (IgG) dirigés contre sept des huit types connus de toxine botulique (A à G). Un flacon (20 ml) doit être administré lentement par voie intraveineuse après dilution au 1/10 dans une solution saline normale. On administre la perfusion pendant au moins 30 minutes à un débit de 0,5 ml/minute. Si elle est bien tolérée, la perfusion peut être augmentée toutes les 30 minutes à débit double jusqu'à un débit maximal de 2 ml/minute (25).

D'autres mesures accompagnatrices peuvent être assurées en milieu hospitalier, telles que l'hydratation et l'assistance respiratoire.

Les antibiotiques ne trouvent d'indication que dans le cas du botulisme par blessure.

Il existe un vaccin contre le botulisme, mais il est rarement utilisé, car son efficacité n'a pas été pleinement évaluée et il présente des effets indésirables prouvés.

L'administration précoce d'antitoxine réduit à la fois les conséquences respiratoires et la mortalité par rapport à une administration tardive. On ne rapporte pas de spécificité particulière liée au genre, l'âge ou le terrain sous-jacent qui influencerait le résultat de l'administration de l'anatoxine, seule est retenue la précocité de son administration.

La prévention dans le contrôle du botulisme repose essentiellement sur : les mesures d'hygiène lors de la manipulation et la préparation appropriée des aliments, la sensibilisation aux risques liés à des produits à base de toxine botulinique et la vigilance dans les pratiques médicales et cosmétiques.

Actuellement, des vaccins sont en cours de développement, mais aucun n'est largement utilisé pour lutter contre le botulisme. Leur indication se limite au besoin : aux militaires exposés à des menaces biologiques potentielles ou aux personnes à haut risque.

Conclusion

Il faut savoir évoquer rapidement l'éventuel diagnostic de botulisme même s'il est rare. Parfois les symptômes neurologiques ne sont pas au premier plan, il faut y penser devant un ensemble de signes présomptifs et administrer précocement l'anatoxine. C'est une urgence de santé publique, le prévenir exige des mesures de sécurité

alimentaire adéquates telles que la manipulation prudente des aliments, l'utilisation adéquate des produits à base de toxine botulinique et la vigilance face aux sources potentielles de contamination.

Références

(1). Organisation Mondiale de la Sante 2018

(2). Alexandre M Rawson, Andrew W. Dempster, Christopher M Humphreys Nigel P Minton Pathogénicité et virulence de *Clostridium botulinum* Virulence .2023 déc;14(1):2205251. doi : 10.1080/21505594.2023.2205251.

(3).Li H, Guo Y, Tian T, Guo W, Liu C, Liang X, Liu J, Li W, Fu P Analyse épidémiologique des épidémies de botulisme d'origine alimentaire - Chine, 2004-2020. Chine CDC Wkly. 2022 sept. 2;4(35):788-792. doi : 10.46234/ccdcw2022.114.PMID : 36284604

(4). Sobel J. (2005). Botulisme. *Clin. Infecter. Dis.* 41 1167–1173.

(5). Karsen H, Ceylan MR, Bayındır H, Akdeniz H Botulisme d'origine alimentaire en Turquie,1983 à 2017..Infect Dis (Londres). 2019 février;51(2):91-96. doi : 10.1080/23744235.2018.1524582.

(6) . Shapiro RL, Hatheway C, Swerdlow DL. Botulisme aux États-Unis: une revue clinique et épidémiologique.Ann Stagiaire Med. 1er août 1998; 129(3):221-8. doi: 10.7326/0003-4819-129-3-199808010-00011.PMID: 9696731

(7). Sobel J, Tucker N, Sulka A, McLaughlin J, Maslanka S.Botulisme d'origine alimentaire aux États-Unis, 1990-2000.Urgence Infect Dis. 2004 septembre;10(9):1606-11. doi :10.3201/eid1009.030745. PMID : 15498163

(8). Czerwiński M, député Czarkowski, Kondej B.Botulisme d'origine alimentaire en Pologne en 2014. Przegl Epidémiol. 2016;70(2):217-223.PMID : 27779837

(9). Leclair D, Fung J, Isaac-Renton JL, Proulx JF, May-Hadford J, Ellis A, Ashton E, Bekal S, Farber JM, Blanchfield B, Austin JW Botulisme d'origine alimentaire au Canada, 1985-2005. .Urgence Infect Dis. 2013 juin;19(6):961-8. doi : 10.3201/eid1906.120873. PMID : 23735780

(10). Hammer TH, Jespersen S, Kanstrup J, Ballegaard VC, Kjerulf A, Gelvan A. A Épidémie mortelle de botulisme au Groenland..Infect Dis (Londres). 2015 mars; 47(3): 190-4. doi : 10.3109/00365548.2014.979434. Publication en ligne le 22 janvier 2015.PMID : 25622940

(11). Mohd Tamrin MI.Le dilemme du diagnostic de botulisme par plaie chez un nourrisson : un cas rare de paralysie avec application topique de miel. Int J Infect Dis. 2020 juin;95:157-159. doi : 10.1016/j.ijid.2020.03.044. Publication en ligne le 24 mars 2020.PMID : 32220630

(12). M Rossi C Durrleman M Hayat, CJ Roux, M Kossorotoff, C Gitiaux, C Mazuet, François Moulin, C Collignon· Botulisme infantile : déclaration d'un cas trompeur et messages clés importants Arc Pédiatre .juil. 2022;29(5):395-397. doi : 10.1016/j.arcped. 2022.05.012. Publication en ligne le 27 mai 2022.

(13). Friedman O, Singolda R, Mehrabi JN, Artzi O, Boggio RF, Bento Utilisation actuelle de la neurotoxine botulique dans la pratique esthétique - Guide clinique et revue.AM.J Cosmet Dermatol. 2021 juin; 20 (6): 1648-1654. doi : 10.1111/jocd.14152. Publication en ligne du 3 mai 2021.

(14). Van Kessel R. Botulisme. Dans : Milieu RvVe, éditeur. 2019. https://lci.rivm.nl/richtlijnen/botulisme#literatuur

(15). Rao AK, Sobel J, Chatham-Stephens K, Luquez C. Lignes directrices cliniques pour le diagnostic et le traitement du botulisme, 2021. MMWR Recomm Rep. 2021;70(2):1

(16). Pirazzini M, Montecucco C, Rossetto O. Toxicologie et pharmacologie des neurotoxines botulique et tétanique : une mise à jour. Arch Toxicol. 2022;96(6):1521–39.

(17). Kumar R, Dhaliwal HP, Kukreja RV, Singh BR. La toxine botulique comme agent thérapeutique : structure moléculaire et mécanisme d'action dans les systèmes moteurs et sensoriels. Sémin Neurol. 2016;36(1):10–9.

(18). Bleck T. *Clostridium botulinum* (botulisme). Dans : Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, éditeurs. Principes et pratiques des maladies infectieuses. 6e éd. Philadelphie : Churchill Livingstone ; 2005. p. 2822.

(19). Delbos V, Abgueguen P, Fanello S, Brenet O, Alquier P, Granry JC, **Pichard E** Botulism, a clinical diagnosis..Presse Med. 2005 Mar 26;34(6):449-54.

(20). Chatham-Stephens K, Fleck-Derderian S, Johnson SD, Sobel J, Rao AK, Meaney-Delman D. Caractéristiques cliniques du botulisme d'origine alimentaire et par plaie : une revue systématique de la littérature, 1932–2015. Clin Infect Dis. 2018;66(suppl_1): S 11–6.

(21). Sobel J, Malavet M, John S. Épidémie de botulisme cliniquement bénin de type E causée par du poisson salé à la maison chez des patients présentant des symptômes principalement gastro-intestinaux. Clin Infect Dis. 2007;45(2):e14–6.

(22).Varma JK, Katsitadze G, Moiscrafishvili M, Zardiashvili T, Chokheli M, Tarkhashvili N, *et al* . Signes et symptômes prédictifs de décès chez les patients atteints de botulisme d'origine alimentaire - République de Géorgie, 1980–2002. Clin Infect Dis. 2004;39(3):357–62.

(23). Fagan RP, McLaughlin JB, Middaugh JP. Persistance de la toxine botulique dans le sérum des patients : Alaska, 1959–2007. J Infect Dis. 2009;199(7):1029–31

(24). O'Horo JC, Harper EP, El Rafei A, Ali R, DeSimone DC, Sakusic A, *et al* . Efficacité de la thérapie antitoxine dans le traitement des patients atteints de botulisme d'origine alimentaire : une revue systématique et une méta-

analyse de cas, 1923-2016. Clin Infect Dis. 2018;66(suppl_1):S43–56.
(25). Corp C. BAT (antitoxine botulique heptavalent)(A, B, C, D, E, F, G)-(équin). Solution stérile pour injection. 2013.
(26). M Gendrot , A Passeron , A Michon , J Pouchot. Botulism: A case report and literature review. Rev Med Interne 2020 Jul;41(7):485-488. doi: 10.1016/j.revmed.2020.01.006. Epub 2020 Feb 12.

Revue Algérienne de Santé Publique

Dépistage du cancer colorectal : Les perspectives

Colorectal cancer screening: the way forward

K. HAIL[1], A. BOUAMRA[2], K. BELHOCINE[1], D.BEKHOUKHA[1], L. KHELIFI[1]

1 Faculté de médecine d'Alger, université d'Alger 1. Algérie
2 Institut National de Santé Publique d'Algérie (INSP)

Mots clés:
Dépistage;
Cancer colorectal;
Perspectives.

Résumé:
Le cancer colorectal (CCR) est en augmentation à l'échelle mondiale et demeure une cause significative de mortalité. Il est souvent mortel lorsqu'il est diagnostiqué à un stade avancé, mais il est également l'un des cancers les plus évitables par le dépistage précoce. Étant donné les défis associés à la mise en œuvre de changements majeurs de style de vie pour prévenir le CCR, le dépistage est une approche de santé publique puissante pour réduire sa mortalité. Cependant, les méthodes de dépistage actuelles ont leurs limites, et de nombreuses personnes éligibles au dépistage ne le font pas. Dans cette revue, nous examinons les méthodes de dépistage établies et émergentes du CCR, ainsi que les stratégies potentielles pour surmonter les limitations actuelles. Il existe un potentiel considérable pour améliorer la prévention du CCR en développant de nouvelles stratégies de dépistage. Cependant, il est tout aussi important d'optimiser l'utilisation des méthodes de dépistage actuelles pour obtenir les meilleurs résultats tout en utilisant efficacement les ressources disponibles.

Key words:
Screening;
Colorectal cancer;
Prospects

Abstract:
Colorectal cancer (CRC) is on the increase worldwide and remains a significant cause of death. It is often fatal when diagnosed at an advanced stage, but it is also one of the most preventable cancers through early detection. Given the challenges associated with implementing major lifestyle changes to prevent CRC, screening is a powerful public health approach to reducing its mortality. However, current screening methods have their limitations, and many people eligible for screening do not undergo it. In this review, we examine established and emerging CRC screening methods, as well as potential strategies to overcome current limitations. There is considerable potential to improve CRC prevention by developing new screening strategies. However, it is equally important to optimise the use of current screening methods to achieve the best outcomes while making efficient use of available resources.

Reçu le, …/…/2023 ; Accepté le, …/…/ 2023.
Vol : 00 / N° : 00
ISSN : 2992-1147

Introduction

Le cancer colorectal (CCR) est un problème de santé publique majeur à l'échelle mondiale, représentant environ 9,7 % de tous les cas de cancer dans le monde (1-5). Il touche près de 746 000 hommes (environ 10 % de tous les cas de cancer) et 614 000 femmes (environ 9,2 % de tous les cas de cancer), dont un peu plus de la moitié de ces cas surviennent dans les pays développés (3,6). Au cours des dernières décennies, il a été observé une augmentation de l'incidence du cancer colorectal, principalement due à des facteurs tels que le mode de vie, les changements environnementaux et le vieillissement de la population (7,8). Par ailleurs, il subsiste des défis considérables dans la gestion de cette maladie. Dans certains pays européens, le taux de survie global à cinq ans pour le cancer colorectal est de 58,4 %, ce qui est inférieur aux 60 à 65 % observés en Amérique du Nord (9), où le taux de survie est resté relativement stable lors de la dernière décennie (10). Ces défis sont aggravés par le vieillissement de la population et les diagnostics tardifs de la maladie (11). En effet, les patients âgés de plus de 75 ans représentent 44 % des nouveaux cas de cancer colorectal, et environ 20 à 25 % des cas de CCR sont diagnostiqués à un stade métastatique, avec un pourcentage supplémentaire de 25% de patients développant des métastases au fil de l'évolution de leur maladie (5,12).

En conséquence, le cancer colorectal est responsable de 8,5 % des décès liés au cancer dans le monde, ce qui en fait la deuxième cause de décès la plus courante liée au cancer. Bien que la survie dépende largement du stade au moment du diagnostic, avec une survie de 92 % au stade I par rapport à seulement 10 % au stade IV, des améliorations ont été observées dans la survie chez les patients âgés de 60 à 69 ans, en grande partie grâce au dépistage précoce (5). Ces constatations soulignent l'importance cruciale d'un dépistage précoce pour faire face à ce défi persistant que représente le cancer colorectal, dont la tendance à la hausse devrait se poursuivre, avec une estimation alarmante de 2,2 millions de nouveaux cas et 1,1 million de décès prévus dans le monde d'ici 2030 (13).

Rapport dépistage et efficacité des traitements

Une diminution de la mortalité due aux améliorations a été démontrée grâce à la détection précoce par le biais du dépistage et à un traitement efficace (14-17). Le traitement du cancer colorectal est une démarche complexe qui nécessite une évaluation minutieuse du stade de la maladie qui est déterminé en utilisant la classification TNM et de la santé générale du patient, ce qui joue un rôle central dans la décision thérapeutique (11,18-20).

Les principales options thérapeutiques des CCR peuvent inclure, la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie et l'Immunothérapie. La décision sur le traitement à suivre est hautement individualisée et dépendra de la situation particulière de chaque patient, outre le stade de la maladie, la marge de résection circonférentielle, la présence d'emboles vasculaires, l'invasion périnerveuse et les caractéristiques génétiques de la tumeur, sont des éléments qui contribueront à déterminer si un traitement adjuvant est nécessaire et, le cas échéant, quel type de traitement serait le plus approprié pour chaque patient (21,22).

Dans les stades avancés et métastatiques du cancer colorectal, la chimiothérapie à base de Fluorouracile (5-FU) est couramment utilisée dans le cadre de protocoles de traitement tels que FOLFOX (association d'acide folinique et d'Oxaliplatine) ou FOLFIRI (association d'acide folinique et d'Irinotécan). Cette approche thérapeutique a démontré une amélioration significative de la survie globale sans maladie et de la survie sans progression (19, 22-24). Cependant, il est

important de noter que chez les patients présentant une instabilité des microsatellites (MSI), la 5-FU est associée à une toxicité accrue et à une réponse clinique réduite (25-29).

Dans le cas du cancer colorectal de stade II, l'utilisation de la 5-FU a montré une amélioration modeste de la survie sans maladie à cinq ans, généralement de l'ordre de 2 à 4 % (30.A.35). Cependant, il est intéressant de noter que des études antérieures ont révélé qu'un pourcentage significatif de patients atteints d'un cancer du côlon de stade II sans atteinte ganglionnaire négative présentait une récurrence de la maladie dans les cinq ans suivant le traitement, soit environ 20 à 25 % (31,32).

Dans les CCR métastatiques, l'identification de la mutation du gène KRAS est devenue cruciale dans le traitement. En effet, il a été observé que les médicaments ciblant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) tel que le Cetuximab et ceux ciblant le récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR) comme le Bevacizumab sont plus efficaces chez les patients dont le gène KRAS est non muté, c'est-à-dire dans sa version dite "sauvage". En revanche, chez les patients porteurs de mutations KRAS, ces médicaments montrent une efficacité réduite (33,34).

Ces aspects de prise en charge démontrent clairement l'importance d'un diagnostic précoce de la maladie, qui aurait pour compte l'amélioration du pronostic des cancers colorectaux. Pour ce faire, des progrès peuvent être réalisés en déployant les modalités de dépistage des CCR disponibles de manière à optimiser les résultats tout en faisant un usage judicieux des ressources.

Moyens de dépistage

Au cours des dernières décennies, on a observé une diminution significative de l'incidence et de la mortalité associées au cancer colorectal (CCR) (35). Cette tendance à la baisse est largement attribuée à l'efficacité du dépistage (36), qui permet à la fois d'éradiquer les polypes précancéreux et de détecter précocement les cas de CCR (37). Il est important de noter que le CCR reste le seul type de cancer pour lequel des preuves solides démontrent que le dépistage réduit la mortalité, tant chez les hommes que chez les femmes présentant un risque moyen de développer la maladie. Plusieurs méthodes de dépistage sont actuellement disponibles, chacune ayant ses propres avantages et ses propres limites. Cependant, la qualité des preuves scientifiques étayant ces différentes méthodes de dépistage est variable en fonction des séries.

a) Test à base de guaïac (gFOBT) :

Le gFOBT (test de recherche de sang occulte dans les selles) fonctionne en détectant l'activité de la péroxydase de l'hème, ce qui permet de repérer la présence de sang dans les selles. Pour assurer l'exactitude des résultats, il est recommandé d'apporter des modifications alimentaires et d'éviter la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ainsi que la vitamine C (38). Ces précautions visent à éviter respectivement les résultats erronément positifs et négatifs. Les individus qui réalisent ce test sont encouragés à recueillir trois échantillons de selles à des moments différents lors de chaque série de dépistage. Le dépistage du CCR à l'aide du gFOBT effectué tous les deux ans a montré une réduction de la mortalité due à ce cancer, variant de 9% à 22% dans différentes séries d'études (39-44). Une étude comparant le dépistage annuel au dépistage tous les deux ans par gFOBT a révélé que le dépistage annuel entraînait une réduction plus importante de la mortalité due au CCR (32% contre 22%) (41). Sur une période de suivi de 18 ans, le dépistage annuel a réduit l'incidence du CCR de 20%, tandis que le dépistage biennal l'a réduite de 17% (45). Il convient de noter que le gFOBT utilisé dans ces études (Hemoccult II) présente une sensibilité inférieure par rapport aux gFOBT disponibles

actuellement, qui ont une sensibilité de 62% à 79% et une spécificité de 87 % à 96 % (46,47).

b) Test immunochimique fécal (FIT)

C'est un test de dépistage du cancer colorectal qui vise à détecter la présence de sang occulte dans les selles. Contrairement au gFOBT (test de recherche de sang occulte dans les selles par la méthode du gaïac), le FIT repose sur une réaction immunochimique spécifique pour détecter l'hémoglobine humaine provenant du tractus gastro-intestinal inférieur. Ce testest devenu la méthode de dépistage privilégiée par rapport au gFOBT (48) en raison de plusieurs avantages significatifs. Le FIT repose sur la détection de l'hémoglobine humaine à l'aide d'anticorps spécifiques, ce qui le rend indépendant de l'alimentation. De plus, il ne nécessite qu'un seul échantillon de selles, ce qui le rend plus pratique pour les patients, effectivement des études ont montré que les personnes sont plus enclines à se conformer au FIT par rapport au gFOBT, ce qui en fait une option de dépistage plus attrayante. De plus, une étude a révélé que la mise en place précoce du dépistage par FIT, par rapport à un démarrage tardif, a conduit à une réduction significative de la mortalité due au cancer colorectal (49). Les études de cohorte observationnelles ont également montré une réduction de l'incidence du cancer colorectal et une importante réduction de la mortalité attribuable au cancer colorectal grâce au FIT (50). Une méta-analyse des caractéristiques du test a confirmé que le FIT détecte le cancer colorectal avec une sensibilité élevée de 79% et une spécificité de 94 % (51).

En raison de ses caractéristiques de test supérieures, de l'absence de nécessité de modifier son alimentation ou de prendre des médicaments, ainsi que de son taux d'adhérence plus élevé, le FIT annuel est recommandé plutôt que le gFOBT pour le dépistage du cancer colorectal (52).

c) Endoscopie

Souvent effectuée sous sédation, la coloscopie est une procédure de dépistage recommandée après que des tests de sang dans les selles ont indiqué des résultats positifs. Contrairement aux tests fécaux, la coloscopie est plus invasive et nécessite une préparation spécifique, y compris une modification de l'alimentation ainsi que des lavements coliques.

Diverses études, notamment des études de cohortes et des études cas-témoins, ont mis en évidence une association entre la coloscopie et une réduction significative de la mortalité et de l'incidence du cancer colorectal (53-63). Par exemple, une vaste étude de cohorte prospective chez des professionnels de la santé a révélé que la coloscopie était liée à une réduction de 68% (IC-95%), (55%-76%) de la mortalité spécifique au cancer colorectal par rapport à l'absence de coloscopie (58). De plus, les individus ayant subi une coloscopie associée à une résection de polypes ont présenté une réduction significative de 43% de l'incidence du cancer colorectal par rapport à ceux qui n'avaient pas bénéficié de coloscopie. Il est important de noter que même la coloscopie, bien qu'elle soit considérée comme une méthode de dépistage très efficace, peut ne pas détecter certaines lésions. Des études comparant la coloscopie à la tomodensitométrie colique, ou à la coloscopie complétée par le scanner colique, ont montré que la sensibilité par personne variait de 89,1% à 94,7% pour les adénomes ≥ 10 mm, et de 74,6% à 92,8% pour les adénomes de ≥ 6 mm (44).

La sigmoïdoscopie est une méthode qui permet de visualiser directement la partie distale du côlon, généralement qui ne nécessite pas de sédation. Une méta-analyse a révélé que la sigmoïdoscopie réduisait la mortalité due au cancer colorectal de 27% (IC-95%), (18% - 34%) par rapport à l'absence de dépistage dans les analyses en intention de dépistage (44). De

plus, l'incidence du cancer colorectal était réduite de 21% (IC-95%), (15% - 25%) grâce à la sigmoïdoscopie par rapport à l'absence de dépistage. Dans les analyses en per-protocole, la sigmoïdoscopie flexible a entraîné des réductions de 38% à 43% de la mortalité due au cancer colorectal et de 31% à 33% de l'incidence des cancers colorectaux (64-65). Néanmoins il convient de noter que la réduction de la mortalité et de l'incidence du cancer colorectal était significative principalement pour le cancer colorectal distal, avec un rapport de taux d'incidence de 0,63% (IC-95 %), (0,49 - 0,84), par rapport à 0,90% (IC-95%), (0,77 - 1,04) pour le cancer colorectal proximal (44). Ainsi, la sigmoïdoscopie est recommandée tous les 5 ans.

d) Coloscopie virtuelle par tomodensitométrie

C'est une méthode d'imagerie qui permet également de visualiser l'ensemble du côlon, pour l'effectuer, une préparation intestinale est généralement nécessaire et une insufflation d'air est effectuée à l'aide d'un ballonnet rectal. Cette technique permet d'obtenir des images détaillées du côlon et est utilisée dans le cadre du dépistage du cancer colorectal, néanmoins elle est principalement utilisée après une coloscopie incomplète et chez les individus à haut risque pour la coloscopie, mais certains centres l'utilisent pour le dépistage primaire. Le risque de radiation associé aux protocoles contemporains est probablement minime, mais l'équilibre entre les avantages et les inconvénients de la détection des découvertes extracoliques reste incertain.

Dans une méta-analyse comparant la coloscopie virtuelle par tomodensitométrie à la coloscopie traditionnelle, la sensibilité par personne de la première pour la détection d'adénomes ≥10 mm variait de 66,7% à 93,5%, avec des valeurs de spécificité allant de 96,0% à 97,9% (44). Pour les adénomes ≥6 mm, sa sensibilité variait de 72,7% à 98,0%, avec une spécificité allant de 79,6% à 93,1%. Dans le cadre d'un essai randomisé contrôlé comparant la tomodensitométrie à la coloscopie pour le dépistage de la population, la première détectait significativement moins de lésions sessiles et à haut risque (présentant une dysplasie et/ou ≥10 mm) par rapport à la coloscopie (0,8% contre 4,3%) (66).

e) Marqueurs de mutation de l'ADN fécal

Ils sont conçus pour identifier des anomalies dans les cellules exfoliées récupérées des selles en utilisant un panel d'ADN comprenant 21 mutations, dont 3 dans Kras, 10 dans APC et 8 dans P53, ainsi que le marqueur MSI (67). Deux études majeures multicentriques cas-témoins ont évalué les performances du test de l'ADN fécal multitarget (MT-sDNA). Ce test a montré une sensibilité de 87% pour la détection du CCR à un stade précoce, et une sensibilité de 54% à 92% pour la détection des adénomes, en fonction de leur taille (68). Une version plus récente et plus sophistiquée du test automatisé MT-sDNA affiche une sensibilité de 95% à 97% pour la détection des CCR et une sensibilité de 57% à 83% pour la détection des adénomes, en fonction de leur taille (69). Sur le plan clinique, le MT-sDNA surpasse le gFOBT/FIT, mais il est significativement plus coûteux. À l'heure actuelle, il n'existe pas de recommandations claires concernant la gestion des patients qui obtiennent des résultats positifs au MT-sDNA mais dont la coloscopie ne révèle aucune anomalie.

f) Tests de protéines et d'ARN dans les selles

L'utilisation de protéines et d'ARN dans les selles en tant que marqueurs pour la détection précoce et la prédiction de l'évolution du CCR a suscité un intérêt croissant. Certaines protéines fécales, comme la calprotectine et la pyruvatekinase tumorale M2 (M2-PK), ont été examinées en tant que marqueurs potentiellement utiles pour le CCR (70-73). Cependant, aucune de ces protéines n'a démontré une supériorité par rapport au FIT

dans les études menées, ce qui signifie qu'elles en sont encore au stade de preuve potentielle (74).

g) Dysbiose microbienne intestinale

Un déséquilibre pathologique de la flore intestinale, également connu sous le nom de dysbiose, a été suggéré comme un facteur potentiellement impliqué dans la formation de tumeurs coliques. Des études ont révélé que la composition bactérienne du tractus intestinal des individus atteints de CCR présentait des différences significatives par rapport à celle des individus en bonne santé (75,76). Par exemple, certaines espèces bactériennes telles que Fusobacterium, Bacteroides, Parvimonas et Solobacterium semblaient être plus fréquentes et interconnectées chez les patients atteints de CCR, suscitant ainsi l'intérêt pour le rôle potentiel de ces micro-organismes dans la maladie (77,78). Des études menées sur un modèle animal de cancer du côlon induit par la colite ont apporté des preuves d'une relation causale entre les modifications continues du microbiome intestinal et le développement du CCR (79).

Cependant, il est essentiel de noter que malgré ces résultats prometteurs, les mécanismes précis sous-jacents aux interactions entre l'hôte et les bactéries demeurent largement mal compris et nécessitent une recherche approfondie, sur ce fait il n'existe actuellement aucun consensus quant à celui à utiliser dans le dépistage du CCR.

h) Tests sanguins :

Un test sanguin cliniquement efficace pour le dépistage du cancer colorectal (CCR) représenterait une avancée majeure. Un tel test pourrait être effectué avec un risque minimal pour les patients et aurait potentiellement une meilleure acceptation. De plus, il permettrait de réduire la dépendance excessive liée à la coloscopie, qui reste une procédure coûteuse et plus risquée. Cependant, le défi principal réside dans l'identification de molécules suffisamment sensibles et spécifiques pour la détection précoce du CCR.

Contrairement aux tests basés sur les selles, qui détectent des marqueurs en utilisant des cellules exfoliées dans les selles, la détection de cellules anormales et de marqueurs associés dans la circulation sanguine est plus complexe. Effectivement, des tests sanguins positifs seraient en fait dus soit à un envahissement des vaisseaux sanguins (généralement associé aux cancers à un stade avancé), soit à une phagocytose par des cellules inflammatoires de marqueurs issus du néoplasie.

- **Marqueurs de l'ADN**

Le marqueur SEPT9 méthylé est l'un des marqueurs fréquemment examinés pour le dépistage du cancer colorectal. Ce gène fait partie de la famille des septines, qui jouent un rôle dans la régulation du cycle cellulaire. En ce qui concerne la détection du cancer colorectal, ce marqueur présenterait une sensibilité de 77% et une spécificité de 80 % (80), ce qui ne le rend pas supérieur au FIT, qui avait des performances comparables (81).

Dans une étude, il a été montré qu'une combinaison de mBCAT1 et de mIKZF1 détectait le CCR avec une sensibilité de 77% (plus élevée que l'une ou l'autre seule) et une spécificité combinée de 92,4%. Parce que les gènes BCAT1 et IKZF1 sont tous deux impliqués dans la croissance et l'invasivité tumorales, le degré de leur hyperméthylation et la fréquence de leur détection combinée correspondaient étroitement aux stades du CCR I à IV, à 50%, 68%, 87% et 100%, respectivement (82)

- **Marqueurs de l'ARN**

Plusieurs types d'ARN, notamment l'ARN messager (ARNm), les microARN (miARN) non codants et les ARN longs non codants (ARNlnc), sont exceptionnellement stables même lorsqu'ils sont à l'extérieur des cellules. Ils peuvent être extraits, conservés en toute sécurité et analysés dans divers fluides

corporels. Dans le contexte du cancer, l'expression de l'ARN subit des dysrégulations majeures, ce qui en fait une cible privilégiée pour les études de profilage.

Dans une étude, Tsouma (83) avait fourni la preuve que les transcriptions issues de l'antigène carcinoembryonnaire (CEA), de la cytokeratine 20 et du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), extraites des patients atteints de cancer colorectal, peuvent servir d'indicateurs du stade de la maladie et de son pronostic. Marshall dans son étude (84) a identifié 7 gènes marqueurs d'ARNm dans le sang pour évaluer le risque de cancer colorectal. Ces 7 gènes (ANXA3, CLEC4D, LMNB1, PRRG4, TNFAIP6, VNN1 et IL2RB) ont été sélectionnés en utilisant à la fois des échantillons de patients atteints de cancer colorectal à différents stades de la maladie et des individus en bonne santé. Le test présente une sensibilité de 78% et une spécificité de 66%, et il établit une échelle permettant d'évaluer le risque relatif actuel d'une personne de développer un cancer colorectal en fonction de la signature génique.

Pratiquement tous les types de cancer présentent un profil distinct de miARN, certains étant régulés à la hausse tandis que d'autres le sont à la baisse. Cette particularité fait des miARN des candidats prometteurs en tant que biomarqueurs pour le cancer (85-87). Certains miARN peuvent agir comme des suppresseurs de tumeurs, tandis que d'autres ont un rôle d'oncogènes, voire les deux à la fois. Parmi ces miARN, on trouve le miR-17-3p, le miR-92, le miR-92a, le miR-29a, le miR-141 et le miR-21, qui ont été associés au cancer colorectal avancé et à un pronostic défavorable (88).

i) Endoscopie couplée aux marqueurs

L'identification endoscopique des lésions surélevées dans le côlon est généralement facile. Cependant, repérer les polypes plans dans des conditions de lumière blanche peut s'avérer plus compliqué, en particulier lorsque la muqueuse intestinale est chroniquement enflammée, comme c'est le cas dans les colites. Il existe deux principales approches pour améliorer la détection de ces anomalies : la chromoendoscopie topique, qui consiste à appliquer directement des colorants pour mettre en évidence les variations de la muqueuse, et la chromoendoscopie virtuelle, où un logiciel de traitement de la lumière intégré aux endoscopes haute définition accomplit une tâche similaire.

La chromoendoscopie standard a récemment été recommandée comme l'approche privilégiée pour le dépistage des patients atteints de colite ulcéreuse (89). Cependant, son adoption généralisée suscite des interrogations. En revanche, la mise en œuvre de la chromo endoscopie virtuelle semble plus simple. Néanmoins, les preuves concernant son efficacité par rapport à l'endoscopie haute définition standard pour la détection des polypes sont jusqu'à présent mitigées (90,91).

D'autres techniques endoscopiques exploitent différentes propriétés de la lumière utilisée pour éclairer la muqueuse intestinale. Par exemple, certaines longueurs d'onde lumineuse peuvent provoquer une autofluorescence ou stimuler une réponse fluorescente à partir de substances fluorescentes introduites de l'extérieur (92) Les variations dans les motifs de fluorescence entre la muqueuse intestinale normale et anormale, y compris les changements liés à la néoplasie, ont été bien décrites. Bien que ces techniques d'imagerie moléculaire suscitent un intérêt considérable en recherche, elles n'ont pas encore abouti à des avantages cliniques significatifs.

Conclusion

Les moyens associés au dépistage du cancer colorectal (CCR) sont nombreux et variables aux différents stades de leur développement. Certains biomarqueurs très prometteurs ont déjà atteint le stade

commercial, ce qui ouvre la porte à de nouvelles opportunités de dépistage et de gestion du CCR. L'identification des tests appropriés pour la stratification des risques est cruciale, car cela pourrait potentiellement augmenter le taux de dépistage du CCR. En effet, disposer de biomarqueurs fiables permettrait d'offrir des alternatives attrayantes aux stratégies de dépistage traditionnelles, principalement basées sur la détection de sang dans les selles et la coloscopie. Cependant, il est important de noter que ces tests doivent être rigoureusement évalués pour déterminer leur valeur prédictive dans des contextes cliniques spécifiques. Leur utilisation clinique dépendra de leur sensibilité, spécificité et de leur capacité à détecter le CCR à différents stades de la maladie. En fin de compte, l'objectif est d'améliorer la prévention, la détection précoce et la prise en charge du CCR, ce qui pourrait avoir un impact significatif sur la réduction de la mortalité due à cette maladie.

Références

1. George, A.T.; Aggarwal, S.; Dharmavaram, S.; Menon, A.; Dube, M.; Vogler, M.; Foden, P.; Field, A. Regional variations in UK colorectal cancer screening and mortality. Lancet 2020, 392, 277–278. Available online: http://www.ncbi.nlm.nih.gov /pubmed/ 30064645 (accessed on 30 June 2020). (CrossRef)

2. Siegel, R.L.; Miller, K.D.; Jemal, A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J. Clin. 2019, 69, 7–34. (CrossRef) (PubMed)

3. Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Dikshit, R.; Eser, S.; Mathers, C.; Rebelo,. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int. J. Cancer 2015, 136, E359–E386. (CrossRef) (PubMed)

4. Ferlay, J.; Colombet, M.; Soerjomataram, I.; Dyba, T.; Randi, G.; Bettio, M.; Gavin, A.; Visser, O.; Bray, F. Cancer Incidence and Mortality Patterns in Europe: Estimates for 40 Countries and 25 Major Cancers in 2018. Eur. J. Cancer 2018, 103, 356–387. (CrossRef) (PubMed)

5. CRUK. Cancer Research UK. Bowel Cancer Statistics. 2015–2017. 2017. Available online: https://www. Cancer research uk .org/ health-profession (accessed on 30 June 2020).

6. Ferlay, J.; Colombet,M.; Soerjomataram, I.; Mathers, C.; Parkin, D.M.; Piñeros,M.; Znaor, A.; Bray, F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. Int. J. Cancer 2019, 144, 1941–1953. (CrossRef) (PubMed)

7. Yang, T.; Li, X.; Montazeri, Z.; Little, J.. Gene-environment interactions and colorectal cancer risk: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. Int. J. Cancer 2019, 145, 2315–2329. Available online: http://www. ncbi. nlm.nih.gov/pubmed/30536881 (accessed on 30 June 2020). (CrossRef) Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 5311 11 of 20

8. Hughes, L.A.E.; Simons, C.C.J.M.; van den Brandt, P.A.; van Engeland, M.; Weijenberg, M.P. Lifestyle, Diet, and Colorectal Cancer Risk According to (Epi)genetic Instability: Current Evidence and Future Directions of Molecular Pathological Epidemiology. Curr. Colorectal Cancer Rep. 2017, 13, 455–469. (CrossRef)

9. Patel, J.N; Fong, M.K.; Jagosky, M. Colorectal cancer biomarkers in the era of personalized medicine. J. Pers. Med. 2019, 9, 3. (CrossRef)

10. Cancer Stat Facts: Colorectal. 2020. Available online: https://seer.cancer.gov/statfacts /html/ colorect .html (accessed on 30 June 2020)

11. Chong, R.C.; Ong, M.W.; Tan, K.Y. Managing elderly with colorectal cancer. J. Gastrointest. Oncol. 2019, 10, 1266–1273. Available online: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31949947 (accessed on 30 June 2020). (CrossRef)

12. Malvezzi, M.; Bertuccio, P.; Levi, F.; La Vecchia, C.; Negri, E. European cancer mortality predictions for the year 2011. Ann. Oncol. 2011, 22, 947–956. Available online: http://www.ncbi. nlm.nih.gov/pubmed/ 24759568 (accessed on 30 June 2020). (CrossRef) (PubMed)

13. Arnold, M.; Sierra, M.S.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.; Bray, F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. Gut 2017, 66, 683–691. Available online: http://www.ncbi.nlm. nih.gov/pubmed/ 26818619 (accessed on 30 June 2020). (CrossRef)

14. McGeoch, L.; Saunders, C.L.; Griffin, S.J.; Emery, J.D.; Walter, F.M.; Thompson, D.J.; Antoniou, A.C.; Usher-Smith, J.C. Risk prediction models for colorectal cancer incorporating common genetic variants: A systematic review. Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. 2019, 28, 1580–1593. (CrossRef) (PubMed)

15. Brenner, H.; Stock, C.; Hoffmeister, M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. BMJ 2014, 9, 348. (CrossRef) (PubMed)

16. Hardcastle, J.D.; Chamberlain, J.O.; Robinson, M.H.E.; Moss, S.M.; Amar, S.S. Randomised controlled

trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. Lancet 1996, 348, 1472–1477. (CrossRef)
17. Lindholm, E.; Brevinge, H.; Haglind, E. Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. Br. J. Surg. 2008, 95, 1029–1036. (CrossRef)
18. Akagi, T.; Inomata, M. Essential Updates 2018/2019: Essential advances in surgical and adjuvant therapies for colorectal cancer. Ann. Gastroenterol. Surg. 2020, 4, 39–46. Available online: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ pubmed/ 32021957 (accessed on 30 June 2020). (CrossRef) (PubMed)
19. Keller, D.S.; Berho, M.; Perez, R.O.; Wexner, S.D.; Chand, M. The multidisciplinary management of rectal cancer. Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. Nat. Res. 2020. Available online: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32203400 (accessed on 30 June 2020).
20. Xie, Y.H.; Chen, Y.X.; Fang, J.Y. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. Signal Transduct. Target. Ther. 2020, 5, 22. Available online: http://www.ncbi.nlm .nih.gov/pubmed/32219002 (accessed on 30 June 2020). (CrossRef) (PubMed) Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 5311 12 of 20
21. Figueredo, A.; Coombes, M.E.; Mukherjee, S. Adjuvant therapy for completely resected stage II colon cancer. Cochrane Database Syst. Rev. 2008. (CrossRef) (PubMed)
22. Bender, U.; Rho, Y.S.; Barrera, I.; Aghajanyan, S. Adjuvant therapy for stages II and III colon cancer: Risk stratification, treatment duration, and future directions. Curr. Oncol. 2019, 26, S43–S52. (CrossRef) (PubMed)
23. Benson, A.B.; Schrag, D.; Somerfield, M.R.; Cohen, A.M.et al. American Society of Clinical Oncology Recommendations on Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colon Cancer. J. Clin. Oncol. 2004, 22, 3408–3419. Available online: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2004.05.063 (accessed on 30 June 2020). (CrossRef)
24. Venook, A.P.; Niedzwiecki, D.; Lenz et al. Effect of first-line chemotherapy combined with cetuximab or bevacizumab on overall survival in patients with KRAS wild-type advanced or metastatic colorectal cancer a randomized clinical trial. JAMA J. Am. Med. Assoc. 2017, 317, 2392–2401. Available online: http://jama.jamanetwork.com/ article. aspx? doi=10.1001/jama.2017.7105 (accessed on 30 June 2020). (CrossRef)
25. Patel, J.N. Application of genotype-guided cancer therapy in solid tumors. Pharmacogenomics 2014, 15, 79–93. Available online: http://www.ncbi. nlm.nih.gov/pubmed/24329193 (accessed on 30 June 2020). (CrossRef)
26. Gill, S.; Loprinzi, C.L.; Sargent, D.J.et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: Who benefits and by how much? J. Clin. Oncol. 2004, 22, 1797–1806. (CrossRef)
27. Zaanan, A.; Taieb, J. Predictive and prognostic value of MSI phenotype in adjuvant colon cancer: Who and how to treat? Bull. Cancer 2019, 106, 129–136. (CrossRef)
28. Zaanan, A.; Cuilliere-Dartigues, P.; Guilloux, A.; Parc, Y et al. Impact of p53 expression and microsatellite instability on stage III colon cancer disease-free survival in patients treated by 5-fluorouracil and leucovorin with or without oxaliplatin—ScienceDirect. Ann. Oncol. 2010, 772–780. Available online: https://www. Science direct. com/ science/article/pii/ S09237534193 89367 (accessed on 30 June 2020). (CrossRef)
29. Bertagnolli, M.M.; Niedzwiecki, D.; Compton, C.C.; Hahn, H.P et al. Microsatellite instability predicts improved response to adjuvant therapy with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in stage III colon cancer : Cancer and leukemia group B protocol 89803. J. Clin. Oncol. 2009, 10, 1814–1821. (CrossRef) (PubMed)
30. Reimers, M.S.; Zeestraten, E.C.M.; Kuppen, P.J.K.; Liefers, G.J.; van de Velde, C.J.H. Biomarkers in precision therapy in colorectal cancer. Gastroenterol. Rep. 2013, 1, 166–183. (CrossRef) (PubMed)
31. Chen, S.L.; Bilchik, A.J. More extensive nodal dissection improves survival for stages I to III of colon cancer: A population-based study. Ann. Surg. 2006, 244, 602–610. Available online: http://www. ncbinlm. nih.gov/ pubmed/16998369 (accessed on 30 June 2020). (CrossRef)
32. Davies, M.; Arumugam, P.J.; Shah, V.I.; Watkins, A.; Morgan, A.R.; Carr, N.D.; Beynon, J. The clinical significance of lymph node micrometastasis in stage I and stage II colorectal cancer. Clin. Transl. Oncol. 2008, 10, 175–179. (CrossRef) (PubMed)
33. Hurwitz, H.I.; Yi, J.; Ince, W.; Novotny, W.F.; Rosen, O. The Clinical Benefit of Bevacizumab in Metastatic Colorectal Cancer Is Independent of K- ras Mutation Status: Analysis of a Phase III Study of Bevacizumab with Chemotherapy in Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. Oncologist 2009, 14, 22–28. (CrossRef) (PubMed)
34. Lièvre, A.; Bachet, J.B.; Le Corre, D.; Boige, V.; Landi, B.; Emile, J.F.et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. Cancer Res. 2006, 66, 3992–3995. Available online: www.aacrjournals.org (accessed on 30 June 2020). (CrossRef) (PubMed)
35. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA: a cancer journal for clinicians 2019;69:7-34.

36. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. Cancer 2010;116:544-73.
37. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. The New England Journal of Medicine 2012;366:687-696.
38. Ransohoff DF, Lang CA. Screening for colorectal cancer with the fecal occult blood test: a background paper. American College of Physicians (see comments). Annals of Internal Medicine 1997;126:811-22.
39. Kronborg O, Jorgensen OD, Fenger C, et al. Randomized study of biennial screening with a faecal occult blood test: results after nine screening rounds. Scand J Gastroenterol 2004;39:846-51.
40. Scholefield JH, Moss SM, Mangham CM, et al. Nottingham trial of faecal occult blood testing for colorectal cancer: a 20-year follow-up. Gut 2012;61:1036-40.
41. Shaukat A, Mongin SJ, Geisser MS, et al. Long-Term Mortality after Screening for Colorectal Cancer. New England Journal of Medicine 2013;369:1106-1114.
42. Lindholm E, Brevinge H, Haglind E. Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. The British Journal of Surgery 2008;95:1029-1036.
43. Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, et al. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. Gastroenterology 2004;126:1674-1680.
44. Lin JS, Piper MA, Perdue LA, et al. Screening for Colorectal Cancer: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 135. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2015.
45. Mandel JS, Church TR, Bond JH, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. New England Journal of Medicine 2000;343:1603- 1607.
46. Allison JE, Tekawa IS, Ransom LJ, et al. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. N Engl J Med 1996;334:155-9.
47. Levi Z, Birkenfeld S, Vilkin A, et al. A higher detection rate for colorectal cancer and advanced adenomatous polyp for screening with immuno chemical fecal occult blood test than guaiac fecal occult blood test, despite lower compliance rate. A prospective, controlled, feasibility study. Inter national Journal of Cancer 2011;128:2415-2424. 27
48. Vart G, Banzi R, Minozzi S. Comparing participation rates between immunochemical and guaiac faecal occult blood tests: a systematic review and meta-analysis. Preventive Medicine 2012;55:87-92.
49. Zorzi M, Fedeli U, Schievano E, et al. Impact on colorectal cancer mortality of screening programmes based on the faecal immunochemical test. Gut 2015;64:784- 90.
50. Chiu HM, Chen SL, Yen AM, et al. Effectiveness of fecal immunochemical testing in reducing colorectal cancer mortality from the One Million Taiwanese Screening Program. Cancer 2015;121: 3221-9.
51. Lee JK, Liles EG, Bent S, et al. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Annals of Internal Medicine 2014;160:171.
52. Robertson DJ, Lee JK, Boland CR, et al. Recommendations on Fecal Immunochemical Testing to Screen for Colorectal Neoplasia: A Consensus Statement by the US MultiSociety Task Force on Colorectal Cancer. Gastroenterology 2017;152:1217-1237 e3.
53. Kahi CJ, Imperiale TF, Juliar BE, et al. Effect of screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:770-5; quiz 711.
54. Manser CN, Bachmann LM, Brunner J, et al. Colonoscopy screening markedly reduces the occurrence of colon carcinomas and carcinoma-related death: a closed cohort study. Gastrointest Endosc 2012;76:110-7.
55. Doubeni CA, Corley DA, Quinn VP, et al. Effectiveness of screening colonoscopy in reducing the risk of death from right and left colon cancer: a large community-based study. Gut 2018;67:291-298.
56. Kahi CJ, Pohl H, Myers LJ, et al. Colonoscopy and Colorectal Cancer Mortality in the Veterans Affairs Health Care System: A Case-Control Study. Annals of Internal Medicine 2018.
57. Brenner H, Chang-Claude J, Jansen L, et al. Reduced risk of colorectal cancer up to 10 years after screening, surveillance, or diagnostic colonoscopy. Gastroenterology 2014;146:709-17.
58. Nishihara R, Wu K, Lochhead P, et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. The New England Journal of Medicine 2013;369:1095-1105.
59. Baxter NN, Warren JL, Barrett MJ, et al. Association between colonoscopy and colorectal cancer mortality in a US cohort according to site of cancer and colonoscopist specialty. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology 2012;30:2664-2669.
60. Singh H, Nugent Z, Demers AA, et al. The reduction in colorectal cancer mortality after colonoscopy varies by site of the cancer. Gastroenterology 2010;139:1128-37.
61. Doubeni CA, Weinmann S, Adams K, et al. Screening colonoscopy and risk for incident late-stage

colorectal cancer diagnosis in average-risk adults: a nested casecontrol study. Ann Intern Med 2013;158:312-20.
62. Cotterchio M, Manno M, Klar N, et al. Colorectal screening is associated with reduced colorectal cancer risk: a case-control study within the population-based Ontario Familial Colorectal Cancer Registry. Cancer Causes Control 2005;16:865-75.
63. Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF, et al. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. Ann Intern Med 2009;150:1-8.
64. Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, et al. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian Randomized Controlled Trial--SCORE. Journal of the National Cancer Institute 2011;103:1310-1322.
65. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2010;375:1624-33.
66. Ijspeert JEG, Tutein Nolthenius CJ, Kuipers EJ, et al. CT-Colonography vs. Colonoscopy for Detection of High-Risk Sessile Serrated Polyps. The American Journal of Gastroenterology 2016;111: 516-522
67. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Fecal DNA versus occultblood for colorectal cancer screening in an average-risk population. N Engl J Med 2004;351:2704–2714.
68. Ahlquist DA, Zou H, Domanico M, et al. Next-generationstool DNA test accurately detects colorectal cancer and large adenomas. Gastro enterology2012;142:248–256.
69. Lidgard GP, Domanico MJ, Bruinsma JJ, et al. Clinical performance of an automatedstool DNA assay for detection of colorectal neoplasia. Clin Gastroenterol Hepatol2013;11:1313–1318.
70. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Multitargets tool DNA testing for colorectal-cancer screening. N Engl J Med 2014;370:1287–1297.
71. Hoff G, Grotmol T, Thiis-Evensen E, et al. Testing for faecalcal protectin (PhiCal) in the Norwegian Colorectal Cancer Prevention trial on flexible sigmoidoscopy screening: comparison with an immunochemical test for occultblood (FlexSure OBT). Gut 2004;53:1329–1333.
72. Li R, Liu J, Xue H, Huang G. Diagnostic value of fecaltumor M2-pyruvate kinase for CRC screening:asystematicreview and meta-analysis. Int J Cancer 2012;131:1837–1845.
73. Leen R, Seng-Lee C, Holleran G, et al. Comparison of faecal M2-PK and FIT in a population-based bowel cancer screening cohort. Eur J Gastroenterol Hepatol2014;26:514–518.
74. Robertson DJ, Imperiale TF. Stooltesting for colorectal cancer screening. Gastroenterology 2015;149:1286–1293.
75. Flemer B, Lynch DB, Brown JM, et al. Tumour-associated and non-tumour associated microbiota in colorectal cancer. Gut 2016;0:1–11.
76. Dulal S, Keku TO. Gut microbiome and colorectal adenomas. Cancer J 2014;20:225–231.
77. Yu J, Feng Q, Wong SH, et al. Metagenomicanalysis of faecal microbiome as a tooltowardstargeted non-invasive biomarkers for colorectal cancer (published online ahead of print September 25, 2015). Gut, doi: 10.1136/ gutjnl-2015- 309800.
78. Zeller G, Tap J, Voigt AY, et al. Potential of fecalmicrobiota for early-stage detection of colorectal cancer. Mol SystBiol2014;10:766.
79. Zackular JP, Baxter NT, Iverson KD, et al. The gutmicrobiomemodulates colon tumorigenesis. MBio2013;4:e00692-13.
80. Payne SR. Fromdiscovery to the clinic: the novel DNA methylation biomarker mSEPT9 for the detection of colorectal cancer in blood. Epigenomics 2010;2:575–585.
81. FDA Executive Summary. Prepared for the March 26, 2014 meeting of the Molecular and Clinical Genetics Panel on Epi proColon. Availableat: http://www.fda.gov/downloads/ Advisory Committees /Committees Meeting Materials/MedicalDevices/ Medical Devices Advisory Committee /Molecularand Clinical Genetics Panel/ UCM390221.pdf. AccessedJune 27, 2016.
82. Pedersen SK, Baker RT, McEvoy A, et al. A two-geneblood test for methylated DNA sensitive for colorectal cancer. PLoS One 2015;10:e0125041.
83. Tsouma A, Aggeli C, Lembessis P, et al. Multiplex RT-PCR-baseddetections of CEA, CK20 and EGFR in colorectal cancer patients. World J Gastroenterol 2010; 16: 5965–5974.
84. Marshall KW, Mohr S, Khettabi FE, et al. A blood-based biomarker panel for stratifying current risk for colorectal cancer. Int J Cancer 2010; 126:1177–1186.
87. Cortez MA, Bueso-Ramos C, Ferdin J, et al. MicroRNAs in body fluids the mix of hormones and biomarkers. Nat Rev Clin Oncol2011;8:467– 477.
88. Schetter AJ, Leung SY, Sohn JJ, et al. MicroRNA expression profiles associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma. JAMA 2008;299:425–436.
89. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, et al. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. Gastroenterology2015;148:639–651.e28.
90. Hoffman A, Sar F, Goetz M, et al. High definition colonoscopy combinedwith i-Scan issuperior in the

detection of colorectal neoplasias compared with standard videocolonoscopy:a prospective randomized controlled trial. Endoscopy 2010;42:827–833.
91. Adler A, Pohl H, Papanikolaou IS, et al. A prospective randomisedstudy on narrow-band imaging versus conventional colonoscopy for adenoma detection: doesnarrow-band imaging induce a learning effect? Gut 2008;57:59–64.
92. van den Broek FJ, Fockens P, Van Eeden S, et al. Clinical evaluation of endoscopic trimodal imaging for the detection and differentiation of colonicpolyps. Clin Gastroenterol Hepatol 2009 ;7:288–295.

Revue Algérienne de Santé Publique

La diphtérie toujours d'actualité

Diphtheria still a topical issue

A. BOUAMRA[1] ; N. ACHOUR[2]; F.Z AISSAT[3]; N. OUARAS[1]

[1] Institut National de Santé Publique d'Algérie (INSP)
[2] Faculté de Médecine d'Alger, université d'Alger 1, Algérie
[3] Etablissement Hospitalier Spécialisé en Infectiologie Elhadi Flici d'Alger, Algérie

Mots clés:
Diphtérie ; C. diphtheriae ; Complications toxiniques ; Urgence médicale ; Vaccination

Résumé:
La diphtérie, une maladie grave et quelque peu oubliée, est l'exemple même d'une infection toxique hautement contagieuse et à courte latence médiée par *Corynebacterium diphtheriae* (bacille de KLEBS LOEFFLER). Peut être également due à *C. ulcerans*, *C. pseudo-tuberculoses*. Autrefois fréquente, elle est devenue beaucoup plus rare grâce à la vaccination universelle obligatoire. En raison de sa rareté, son extrême gravité ne doit pas être ignorée sans un diagnostic et un traitement précoces. L'homme est le seul réservoir de bactéries. La transmission se fait principalement par voie aérienne via des gouttelettes de salive, mais rarement indirectement par des objets souillés. Cliniquement, elle se caractérise par la présence de pseudomembranes dans lesquelles les bactéries se développent et des manifestations générales liées à la libération d'exotoxines, produits de gènes acquis à partir d'une lysogénisation par le phage lambda.
Le diagnostic est essentiellement clinique, confirmé par l'isolement et l'identification du germe en culture, par la PCR et par les tests toxiniques. Urgence médicale, reposant sur une sérothérapie antidiphtérique et une antibiothérapie qui doit être instaurée dès la suspicion du diagnostic, sans attendre la confirmation microbiologique. La vaccination est obligatoire et le respect des rappels du calendrier vaccinal, reste la meilleure prévention.

Keywords:
Diphtheria; C. diphtheriae; Toxin complications; Medical emergency; Vaccination.

Abstract:
Diphtheria, a serious and somewhat forgotten disease, is the epitome of a highly contagious, short-latency toxic infection mediated by Corynebacterium diphtheriae (KLEBS LOEFFLER bacillus). Can also be caused by C. ulcerans, C. pseudotuberculosis. Once common, it has become much rarer thanks to compulsory universal vaccination. Because of its rarity, its extreme seriousness should not be ignored without early diagnosis and treatment. Humans are the only reservoir of bacteria. Transmission is mainly by air via droplets of saliva, but rarely indirectly via soiled objects. Clinically, it is characterised by the presence of pseudomembranes in which the bacteria develop and general symptoms linked to the release of exotoxins, gene products acquired from lysogenisation by the lambda phage.
Diagnosis is essentially clinical, confirmed by isolation and identification of the germ in culture, PCR and toxin tests. It is a medical emergency, requiring anti-diphtheria serotherapy and antibiotic therapy to be started as soon as the diagnosis is suspected, without waiting for microbiological confirmation. Vaccination is compulsory, and the best way to prevent the disease is to keep to the vaccination schedule.

Reçu le, …/…/2023 ; Accepté le, …/…/ 2023.
Vol : 00 / N° : 00
ISSN : 2992-1147

Introduction

La définition d'un cas suspect, un cas probable ou un cas confirmé repose sur des critères cliniques, des résultats bactériologiques et des données épidémiologiques pertinentes afin d'évaluer, de gérer les cas de manière appropriée, de guider la prise en charge médicale et d'assurer les mesures de santé publique en cas de suspicion ou de confirmation de diphtérie.

Un cas suspect est défini par la présence de symptômes cliniques compatibles avec la maladie, même en l'absence de preuves de laboratoire. La présence d'une dysphagie, fièvre et de fausses membranes est suspect de diphtérie

Un cas probable est généralement basé sur la présence de signes cliniques avec des résultats de laboratoires qui suggèrent fortement la présence de *C. diphtheriae* ou de sa toxine. Cependant, ne remplis pas tous les critères nécessaires pour être confirmé.

Un cas confirmé est établi lorsque la bactérie est isolée (culture, détection du gène spécifique à la toxine diphtérique par technique PCR) ou sa toxine avec présence de symptômes compatibles avec la maladie.

L'agent bactérien responsable est le *Corynebacterium diphtheriae*, un Gram positif, immobile, non capsulé, sans spores. Il est aéro-anaérobie facultatif, se développe à une température optimale de 36 à 37° C et à un pH optimal de 7,4 à 7,6. Sa croissance est meilleure et accélérée sur des milieux additionnés de sérum ou de sang contenant de nombreux facteurs de croissance. Le milieu de Loeffler au sérum de bœuf coagulé est le milieu d'isolement le plus propice.

Son pouvoir pathogène est la résultante de deux facteurs: la virulence et la toxinogenèse. En diffusant dans l'organisme, la toxine provoque des lésions viscérales du système nerveux, le myocarde et les nerfs périphériques.

L'obstruction respiratoire aiguë, la toxicité systémique aiguë, la myocardite et les complications neurologiques sont les causes habituelles de la mort. (1)

L'homme représente le seul réservoir de germes, même si le bacille diphtérique a parfois été isolé chez l'animal. Sa transmission se fait par voie aérienne : **directe** par les gouttelettes de Flügge et plus rarement, **indirecte** à partir d'objets, de la poussière et de l'alimentation et ce du fait de la résistance du germe dans le milieu extérieur (plusieurs mois). La voie cutanée est un mode de transmission qui se voit dans les pays pauvres. L'infection cutanée diphtérique y constitue le réservoir du germe et un important facteur d'immunisation. Plus rarement, elle peut affecter les muqueuses d'autres sites non respiratoires, comme les parties génitales et conjonctives. (3)

La diffusion de l'infection se fait à partir des malades même après guérison (porteurs convalescents), mais surtout à partir des porteurs sains qui représentent 98 % des sources d'infection, dont la plupart sont des enfants. La durée de portage est variable : de 3 à 4 semaines chez les porteurs sains, de 4 à 6 semaines en moyenne chez les porteurs convalescents.

Il est important de retenir qu'il n'existe pas d'immunité antimicrobienne, l'immunité est uniquement antitoxique. C'est à dire qu'un sujet même correctement vacciné peut-être porteur de germes et donc transmettre la maladie. Celle-ci est typique de l'enfance, à l'âge préscolaire entre 2-5 ans et a vu son incidence s'élever chez les adultes. Elle se présente sous forme de quelques cas sporadiques, ou sous forme de petite épidémie avec un déplacement de saison observé ces dernières années. (3,4)

En 1881, Bretonneau fait la première description de la diphtérie et en 1883, Klebs découvre le bacille responsable. En 1884, Loeffler isole le germe, en 1890: Kitasato découvre l'antitoxine et en 1924: Ramon met

au point la vaccination. La diphtérie reste une préoccupation mondiale en matière de santé publique. La pandémie de la covid-19 a impacté les efforts de la vaccination; on assiste à une réémergence de la maladie dans de nombreux pays. L'OMS notifie la réémergence de la diphtérie en Europe de l'Ouest, où les cas importés augmentent chez les migrants et les réfugiés dont la vaccination a fait défaut. Dans les pays à faibles revenus: elle est toujours très répandue, avec 50 000-100 000 cas/an, surtout chez les 3-6 ans avec une mortalité avoisinant les 5-10 %. Chaque année, on rapporte des épidémies en Asie, Afrique et Amérique Latine. (2)

Malgré la généralisation et l'obligation de la vaccination antidiphtérique en Algérie depuis 1977, durant les années 90, on a noté une réémergence de la maladie avec 3 flambées épidémiques en 1993, 1994 et 1995 1500 cas, dans différentes régions du pays surtout le nord (Tizi Ouzou, Bejaia) et le sud Ghardaïa et Ain Oussama. Cette épidémie a affecté principalement les sujets âgés de plus de 10 ans dont l'immunité avait considérablement baissé du fait de l'absence de rappels vaccinaux. Quelques cas sporadiques ont été signalés entre 2003 -2004 : Tiaret et Tamanrasset (15 cas) ,2005 : Mila 04 cas. Depuis 2007 aucun cas et en 2023 au sud algérien (Tamanrasset, Bordj Badji Mokhtar et Tiza Ouatine.) résurgence de foyers épidémiques dus essentiellement à la baisse de l'immunité chez les enfants et les adultes du fait de l'absence de rappels vaccinaux et les importants mouvements de population au sud. La chute de la couverture vaccinale durant la période de la Covid-19 étoffe cette hypothèse. (4,6)

Après pénétration du germe par voie aérienne, il se multiplie in situ et l'agression microbienne mobilise le système de défense immunitaire et humoral. La production et la sécrétion de toxine diphtérique provoquent la formation d'une membrane épaisse et grise ou blanchâtre au niveau de la gorge d'où les problèmes respiratoires dus à l'obstruction des voies respiratoires et les complications cardiaques et neurologiques sont liées aux effets systémiques de la toxine. (4,5)

Les symptômes de la diphtérie varient en fonction de la localisation de l'infection. (5)

Dans les formes respiratoires type **angine diphtérique dans sa forme commune**, **la localisation pharyngée** est la plus rapportée. Elle est marquée par ; une incubation de 3 à 7 jours. La phase d'invasion peut passer le plus souvent inaperçue. Elle se caractérise par un début progressif fait de fièvre à 38°C avec dysphagie discrète, malaise, asthénie et anorexie. L'examen objective une amygdalite avec des amygdales recouvertes d'un enduit blanchâtre (blanc d'œuf = pellicule de Bretonneau) évoluant vers une coloration grisâtre correspondant aux fausses membranes. La phase d'état en 24 à 48 heures se démarque avec **signes généraux toxiniques :** fièvre modérée à 38°C, pâleur, tachycardie, asthénie, pâleur intense, et dysphagie intense.

Des signes locaux: fausses membranes avec un enduit blanc nacré recouvrant les amygdales, elles sont adhérentes, cohérentes, reproductibles, extensives initialement localisées, puis s'étendant dans toutes les directions : vers la luette (en doigt de gant), les cavités nasales (voie nasonnée, et coryza séreux ou mucopurulent) et le larynx responsable de l'obstruction des voies aériennes inférieures (risque de Croup). Et des **signes locorégionaux** avec un coryza muqueux, unilatéral ou bilatéral, des adénopathies bilatérales constantes sensibles sous-angulo-maxillaires parfois volumineuses et douloureuses (rappelant un cou proconsulaire).

L'évolution est bénigne si traitée précocement avec un décollement des fausses membranes par leurs bords et leurs chutes en 2 jours. L'apyrexie au 3ème jour, la pâleur et l'asthénie persistent 10 jours. La convalescence dure 15 jours. On parle de maladie non immunisante d'où la nécessité de la vaccination. Vaccin avant la sortie : J0-J3-

J15. Parfois des complications peuvent émailler, et ce durant les 90 jours après le début de l'angine. En l'absence de traitement ou celui-ci tardif ou insuffisant des complications peuvent se voire : liées à la toxine : comme myocardite, paralysies, liées à l'extension des FM : le croup ou passage à la malignité.

D'autres formes cliniques peuvent être observées liées à la gravité :

1. L'angine diphtérique maligne est la forme hyper toxique.

Avec des signes locaux marqués par des fausses membranes épaisses, confluentes sur une muqueuse hémorragique. Des signes régionaux: avec un coryza bilatéral et jetage séro-sanglant, une dysphagie importante avec haleine fétide, des adénopathies cervicales avec périadénie et un cou proconsulaire. Des signes généraux : avec altération de l'état général, fièvre 40°c, pâleur intense, un syndrome cardiaque : tachycardie, myocardite, défaillance cardiaque, un syndrome hémorragique : CIVD et, une insuffisance rénale aiguë. L'évolution se solde par des décès en quelques heures.

2. Des tableaux de formes bénignes faits de :

a. formes frustres à type d'angine : érythémateuse : les piliers de l'amygdale et le pharynx sont rougeâtres, avec amygdales tuméfiées, ponctuées de petites taches plus sombres.

Erythémato -pultacée avec une rougeur diffuse avec enduit pultacé blanc jaunâtre irrégulier, mal limité, difficilement dissocié par l'abaisse-langue. P**seudoherpétique** : plus rare, avec des ulcérations groupées sur les amygdales et fausses membranes blanc grisâtre.

b. Une forme rare d'Angine grave (sub-maligne) réalise un tableau intermédiaire entre les angines bénignes et malignes.

On mentionne : **La forme hémorragique** exceptionnellement rapportée et l**a forme pseudo-phlegmoneuse est très rare** caractérisée par un œdème et une tuméfaction du pilier antérieur d'une amygdale à fausses membranes qui obstruent toute l'arrière-gorge peut évoluer rapidement vers la myocardite et les paralysies, en cas de traitement tardif.

c. Des Formes selon le terrain sont citées chez le nourrisson avec localisation nasale et adénoïdienne habituellement, mais l'angine à FM est possible avec des complications :

Le croup ou laryngite diphtérique chez le sujet vacciné atténuée : rare, mais possible, en général bénin sans complications.

d. La localisation laryngée ou croup, urgence thérapeutique est devenue exceptionnelle, caractérisé par trois phases successives : phase dysphonie: avec toux et voix rauques, puis voix éteinte et toux rauque et enfin, toux et voix éteinte ; phase dyspnéique : avec des accès de dyspnée laryngée avec tirage et cornage ; phase asphyxiante terminale faite de cyanose, bradycardie et torpeur. L'évolution est souvent dramatique avec insuffisance respiratoire aiguë et arrêt cardio-respiratoire le diagnostic différentiel se fait avec l'inhalation d'un corps étranger qui est réfuté devant la notion d'un comptage ou d'épidémie.

e. **Autres localisations des fausses membranes :** elles exposent aux mêmes risques de complications toxiniques que les localisations pharyngo-laryngées. Rhinite diphtérique, conjonctivite diphtérique, adénoïdite diphtérique, l'otite diphtérique et l'endocardite sont exceptionnelles.

La localisation cutanée, fréquente, en zones tropicales, rarement en zones tempérées chez des adultes vivant en conditions de précarité (SDF). Principalement due à *C. diphtheriae*, mais C. *ulcerans* a été notamment impliqué. Caractérisée par une ulcération cutanée au point d'inoculation, recouverte de fausses membranes grisâtres avec érythème et œdème local, lésions uniques ou multiples touchant souvent les membres. Les complications toxiniques sont moins fréquentes, mais la coïnfection aux streptocoques ou staphylocoques a été rapportée (5)

3. Les formes compliquées

Plusieurs complications potentiellement graves peuvent émailler au cours de l'évolution de la diphtérie en particulier si elle n'est pas diagnostiquée précocement et traitée rapidement. Leurs successions rappellent une course de haie à plusieurs obstacles qui se succèdent dans le temps et sans l'obligation d'être toutes retrouvées. Les complications toxiniques sont possibles, quelle que soit la localisation initiale de la diphtérie (6), mais elles sont plus fréquentes et plus sévères au cours de l'atteinte des voies respiratoires (angines, croup). Le pronostic de la diphtérie dépend de ces complications, surtout si le cœur et les nerfs sont touchés.

L'atteinte myocardique: Avec le syndrome malin secondaire de Marfan

Constitue la complication majeure par sa fréquence et gravité. Débute précocement entre 5-10ème jours avec des signes cliniques inconstants à l'EC des troubles du rythme, de la repolarisation et de la conduction. L'évolution est imprévisible avec risque de mort subite au 90ème jour.

Les atteintes neurologiques marquées par les paralysies diphtériques:

Avec paralysie des membres inférieures (20 à 45%) qui apparaissent entre le 30ème et le 70ème jour) c'est le syndrome malin tardif de Grenet tableau de polyradiculonévrites bilatérales, symétriques tardifs avec dissociation albumino-cytologique du LCS. Elles surviennent habituellement dans la semaine qui suit l'apparition de la paralysie vélopalatine à laquelle elles sont parfois associées. Néanmoins, elles peuvent apparaître tardivement à partir de la 5ème semaine. La paralysie des membres supérieurs présente les mêmes caractères que les précédentes, mais elle est moins fréquente (9 à 10 %), moins marquée et d'apparition plus tardive.

La paralysie vélo-palatine est la plus fréquente et la plus précoce. Elle survient habituellement avant le 20ème jour, avec un maximum entre les 5ème et 14ème jours de la maladie. Se manifeste par **voie nasonnée et parfois reflux de liquide par le nez.** Elle peut s'accompagner d'une atteinte des nerfs crâniens, IIIe, VIe, VIIe, IXe et Xe paires. Précoce, elle doit faire craindre la malignité avec survenue de la myocardite et d'autres types de paralysies plus extensives.

La paralysie de l'accommodation: Accompagne presque toujours la paralysie vélopalatine.

Elle se traduit chez l'enfant et l'adolescent par une gêne à la vision rapprochée (**pseudo presbytie).** Elle apparaît entre la 2ème et la 5ème semaine après le début de la maladie pour disparaître sans séquelles au bout de 10 à 15 jours. **La paralysie des muscles du larynx et du pharynx: l**a voix est rauque ou éteinte, avec des troubles à la déglutition et des accès de dyspnée paroxystique. Le risque majeur est de développer une broncho-pneumopathie d'inhalation.

Et la paralysie des muscles respiratoires avec tableau de détresse respiratoire intéresse les muscles du cou, les intercostaux, les muscles abdominaux et le diaphragme. Elles surviennent habituellement dans la semaine qui suit l'apparition de la paralysie vélopalatine à laquelle elles sont parfois associées. Néanmoins, elles peuvent apparaître tardivement à partir de la 5ème semaine. Leur fréquence oscille globalement entre 23 % et 50 % des complications neurologiques. Leur évolution est émaillée d'une forte mortalité (80% de mortalité) par détresse respiratoire en l'absence d'assistance respiratoire.

Toutes ces paralysies présentent les caractères des atteintes périphériques. La topographie et la dissociation albumino-cytologique du LCS régulièrement signalées rappellent les neuropathies extensives du syndrome de Guillain-Barré. Elles s'installent dans un ordre chronologique précis et identique, parfois rapidement en quelques heures. Une fois installées, elles évoluent dans leurs différents territoires pour leur propre

compte. Bien que traduisant une intoxication grave, leur pronostic, contrairement à celui de la myocardite, est presque toujours favorable. Elles régressent lentement sans séquelles, parfois après rééducation de plusieurs semaines en cas de rétractions tendineuses.

Le diagnostic positif de la diphtérie repose sur la notion épidémiologique d'absence de vaccination ou de contage et sur des arguments cliniques qui sont d'importance capitale, notamment en l'absence de tout contexte épidémique.

Le diagnostic de la diphtérie est suspect jusqu'à preuve du contraire ; en présence de toute pyrexie avec adénopathies, dysphagie et pâleur. Un examen buccopharyngé rigoureux s'impose. Devant l'existence de fausses membranes à lésion caractéristique, doit faire évoquer d'emblée la diphtérie. Les caractères adhérents, cohérents-récidivants, permettent de reconnaître une angine commune. Des fausses membranes noirâtres ou gris verdâtre, épaisses, fétides, hémorragiques et très extensives singularisent l'angine maligne.

L'examen bactériologique confirme le diagnostic de diphtérie en mettant en évidence Corynebacterium diphtheriae.

L'identification bactériologique repose sur la réalisation d'un prélèvement cutanéo-muqueux, par un écouvillon sec au niveau des fausses membranes, en périphérie (oropharynx, muqueuse nasale ou peau lésée, selon la localisation clinique) avec à l'examen direct après coloration de Gram mise en évidence de nombreuses bactéries Gram positif de petite taille, fines, droites ou incurvées, en palissade ou en lettre de l'alphabet. Puis Isolement des colonies suspectes de *C. diphtheriae* par culture indispensable ; sur milieu ordinaire, sur milieu enrichi (gélose au sang, milieu de Loeffler ou sérum de bœuf coagulé): croissance plus rapide, on obtient après 12 à 16 h des colonies grisâtres, lisses, crémeuses, sur milieu sélectif : milieu au téllurite ou milieu de Tinsdale: après 24 à 48 h on obtient des colonies noires. Détection toxine par PCR ou réaction d'immunoprécipitation sur gel « test d'Elek A. (5)

Un diagnostic différentiel s'impose devant toute angine qui fera discuter; **devant des fausses membranes**: une mononucléose infectieuse, divers germes pyogènes (*streptocoque, pneumocoque, staphylocoque, entérobactéries, pseudomonas, bactéroïdes*) qui peuvent entraîner la formation de fausses membranes et des enduits pultacés, **une** angine herpétique, une hémopathie maligne (leucose) et une syphilis secondaire peuvent comporter des lésions bucco pharyngées. Un bilan plus orienté permettra de les éliminer.

La présence d'une fausse membrane unilatérale fera discuter : l'angine de Vincent, le chancre syphilitique de l'amygdale, une candidose bucco pharyngée voire un phlegmon de l'amygdale.

Devant l'existence d'un croup, les autres causes de laryngites aiguës de l'enfant seront discutées. Si la diphtérie laryngée évolue en dehors de toute atteinte pharyngée penser en priorité à un corps étranger.

La présence de neuropathies peut prêter à confusion si l'angine diphtérique initiale passe inaperçue. Dans ce cas, l'analyse minutieuse du tableau clinique, les antécédents du malade permettront d'écarter : un botulisme, une poliomyélite antérieure aiguë et un syndrome de Guillain-Barré. En général lorsque survient l'atteinte neurologique le diagnostic de diphtérie est bactériologiquement déjà confirmé.

Enfin, le plus difficile est le problème de certaines localisations primitives ou isolées : comme la rhinite ou l'otite du nourrisson, les ulcérations cutanées, la vulvo-vaginite de la petite fille et la conjonctivite peuvent relever d'une autre pathologie. Le contexte épidémique, l'apparition de fausses membranes, mêmes petites, les signes toxiques sont des arguments importants d'orientation. L'examen bactériologique est indispensable pour confirmer le diagnostic de diphtérie dans ces cas d'exception.

Le traitement de la diphtérie est l'urgence thérapeutique par excellence. En milieu h**ospitalier** on procédera **à l'isolement obligatoire: que l'on peut** lever qu'après deux prélèvements de gorge négatifs réalisés à 24 h d'intervalles après arrêt des antibiotiques et d**éclaration obligatoire** immédiate. (7,8,9)

Un traitement curatif institue en urgence reposant sur la sérothérapie sérum anti diphtérique (SAD) qui permettra la neutralisation de la toxine circulante avant sa fixation, à dose de 2000 à 3000 UI/kg ; c'est à dire : 20 000 à 50 000 UI chez l'enfant sans dépasser 80 000 et 60 000 à 100 000 UI chez l'adulte sans dépasser 120 000 UI. L'administration du sérum se fait selon la méthode de Besredka : 0,1ml puis 0,25ml 15mn après si absence de réaction ½ dose sous-cutanée + ½ dose IM. **Des antibiothérapies systématiques on** donnera des Pénicillines ; Amoxicilline ou de la Pénicilline G : 100 000 UI/kg/j chez l'enfant (E) et 4-6 M UI/j chez l'adulte (A) durant 10 jours en cas d'allergie un macrolide a type d'érythromycine: 50mg/kg/j (E) et 2g/j'(A) 10jours. **Un repos strict au lit avec surveillance est instauré** pendant au moins 21 jours avec un électrocardiogramme (ECG) quotidien pendant les 10 premiers jours. Les formes graves imposent le monitoring et l'E.C.G. permanent. L'activité physique ne sera autorisée que progressivement, en fonction des examens physiques quotidiens et de l'E.C.G. (8)

La vaccination antidiphtérique est le seul moyen de contrôler cette infection grave. La primo-vaccination est obligatoire chez l'enfant à 2 et 4 mois. Le premier rappel se fait à l'âge de 11 mois et les autres rappels se font à 6 ans, 11/13 ans, 25 ans et puis tous les 10 ans. (5). Le vaccin est composé de la toxine diphtérique purifiée et inactivée (**anatoxine diphtérique) qui est administrée au malade a**vant sa sortie, quel que soit son statut vaccinal antérieur. Il doit être vacciné à J0, J3 et J15.

Un traitement prophylactique avec d**ésinfection** au cours et en fin de maladie est obligatoire une s**urveillance clinique de** 21j à prolonger dans les formes graves et une é**viction scolaire de** 30 jours après la guérison ou jusqu'à 2 prélèvements de gorge négatifs à 08 j d'intervalle.

Les mesures curatives seront assurées en fonction des formes décrites ainsi dans **l'angine diphtérique commune on** assure une sérothérapie avec ATB et repos au lit pendant 21 jours.

Pour l'angine diphtérique maligne: sérothérapie (doubler la dose), ATB, corticoïdes IV, remplissage vasculaire et repos au lit au moins 70 jours. **Pour le Croup:** sérothérapie, ATB, corticoïdes IV, si aggravation trachéotomie et transfert en réanimation pour intubation avec un repos d'au moins 21jours. **En cas de myocardites ou de paralysies**, le traitement sera assuré en milieu spécialisé spécifique au type de l'atteinte.

Les mesures prophylactiques des sujets contacts passent par la vaccination, mais également le dépistage, l'isolement et le traitement des porteurs de germes. U**ne enquête épidémiologique** s'impose à la recherche de nouveaux cas, faire un prélèvement de gorge chez les contacts pour dépister les porteurs sains. Une **antibioprophylaxie des sujets contacts** par une pénicilline A ou G. Si allergie un macrolide. On **vaccine** les sujets contacts selon leur statut vaccinal chez les sujets contacts non vaccinés ont procédé à la vaccination immédiate + SAD. Chez les sujets contacts vaccinés depuis plus d'un an et moins de 05 ans on administre une dose de rappel. Chez les sujets contacts vaccinés depuis moins d'un an la sérothérapie et la vaccination sont inutiles. (8,9)

Conclusion

La diphtérie a été largement contrôlée grâce aux efforts de prévention et de vaccination. Cependant, la récente pandémie, l'hésitation

vaccinale, le défaut d'approvisionnement en vaccins de par le monde et le déplacement des populations ont fortement contribue à la réémergence des maladies, dont la diphtérie. La protection collective, le respect du calendrier vaccinal, la sensibilisation du public et des systèmes de surveillance de la santé publique en alerte permettront de détecter toute résurgence ou épidémie potentielle, ce qui permettra une réponse rapide et coordonnée pour contenir la maladie.

Références

1. E. Farfour Diphtérie EMC- **(8-017-P-10) 03/07/19 - Doi : 10.1016 / S1166-8598 (19) 26019-1**

2. Truelove SA, Keegan LT, Moss WJ, *et al*. Clinical and epidemiological aspects of diphtheria: a systematic review and pooled analysis. *Clin Infect Dis* 2020; 71: 89–97.

3. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine, version 2023. https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=Corynebacterium%2C%20Corynebacteriaceae

4. *Diphtheria reported cases and incidence*, World Health Organization. https://immunizationdata.who.int/pages/incidence/DIPHTHERIA.html?CODE=Global&YEAR.

5. *Diphtérie*, Institut Pasteur, février 2021. https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/diphterie

6. Achour.Barchiche.N, Afiri M, Bouchaib H..115 complications toxiniques au cours d'une épidémie de diphtérie avérée de 370 cas à Tizi Ouzou. Médecine et Maladies infectieuses JNI 2013S.

7.World Health Organization. Diphtheria. Available at: http://www.who.int/ immunization / monitoring_surveillance/burden/diphtheria/en/. Accessed 24 April 2019.

8..*Diphtérie : Normes de surveillance des maladies évitables par la vaccination*, Organisation Mondiale de la Santé, septembre 2018. https://www.who.int/fr/publications/m/item/vaccine-preventable-diseases-surveillance-standards-diphtheria#:~:text=La%20dipht%C3%A9rie%20est%20caus%C3%A9e%20par,pseudotubercuosis

9. *Diphtheria Surveillance*, Centers for Disease Control and Prevention, September 2022. https://www.cdc.gov/diphtheria/surveillance.html#:~:text=However%2C%20the%20disease%20continues%20to,10%2C107%20global%20cases%20of%20diphtheria

Revue Algérienne de Santé Publique

La neurorickettsiose maladie émergente et curable à ne pas méconnaitre.

Neurorickettsiosis: an emerging and curable disease that should not be ignored

H. BOUCHAIB[1], **N. ACHOUR**[2], **P. PAROLA**[3]

[1] Faculté de médecine de Tizi Ouzou, université Mouloud Mammeri tizi Ouzou, Algérie
[2]Faculté de médecine d'Alger, université Alger1,Algérie
[3] IHU-Méditerranée Infection, Marseille, France

Mots clés :
Neurorickettsiose ; Rickettsiose ; Eruption fébrile ; Rickettsia conorii ; céphalospinal ; Traitement antibiotique

Résumé

Entre 2011 et 2015, les patients ayant consulté dans les hôpitaux de la wilaya de Tizi-Ouzou pour une éruption fébrile ont été explorés à la recherche d'une Rickettsiose. Le diagnostic de Rickettsiose a été confirmé chez 205 patients par sérologie IFI. Parmi ces 205 patients, 18 patients porteurs d'une escarre d'inoculation ont été prélevés par écouvillonnage pour qPCR. Cette dernière a été positive et spécifique pour *Rickettsia conorii* dans 100% des cas. Un total de 37/205 (18 %) des patients avaient des symptômes neurologiques. L'âge médian de ces patients était de 53 ans (12 à 86 ans) et 29 étaient de sexe masculin. La durée moyenne de consultation était de 8,6 jours. Les manifestations neurologiques à l'admission étaient à type de somnolence ou de confusion chez sept patients (19 %) et un état semi-comateux chez quatre patients (10,8 %). Des convulsions sont survenues dans deux cas (5,4 %), un délire dans cinq cas (13,5 %), un syndrome cérébelleux dans sept cas (19 %), un syndrome méningé dans quinze cas (40,5 %) et des déficits neurologiques focaux dans sept cas (19%). L'électroencéphalogramme de douze patients (32,4 %) a montré des ondes lentes généralisées irrégulières en faveur d'encéphalite. L'examen du liquide céphalospinal a révélé une réaction cellulaire, principalement lymphocytaire, chez quinze patients (40,5 %). Deux patients atteints de méningoencéphalite sont décédés (5,4 %). Les cliniciens doivent connaitre la possibilité de survenue de complications neurologiques chez les patients atteints de rickettsioses. Un diagnostic rapide et un traitement antibiotique précoce améliorent considérablement l'évolution de la maladie.

Keywords:
Neurorickettsiosis; Rickettsial; Rickettsia conorii; Encephalitis Antibiotic treatment

Abstract:

Between 2011 and 2015, patients with a fever, a skin rash presenting at hospitals in the Tizi-Ouzou region, Algeria, were tested for rickettsial infections. Rickettsiosis was diagnosed in 205 patients by serology, including 18 patients who had a cutaneous eschar with a swab sample (15 patients) or an eschar biopsy (three patients) that were positive using specific qPCR for *Rickettsia conorii conorii*. A total of 37/205 (18%) patients had neurological symptoms. The median age of these patients was 53 years (range 12–86 years) and 29 were male. The average consultation time was 8.6 days. Neurological manifestations upon admission were drowsiness or confusion in seven patients (19%) and a semi-comatose status in four patients (10.8%). Convulsions occurred in two cases (5.4%), delirium in five cases (13.5%), cerebellar syndrome in seven cases (19%), neck stiffness or meningeal syndrome in fifteen cases (40.5%), and focal neurological defects in seven cases (19%). Electroencephalograms in twelve patients (32.4%) showed generalised irregular slow waves suggestive of encephalitis. Examination of the cerebrospinal fluid showed a cellular reaction, predominantly lymphocytes, in fifteen patients (40.5%). Two patients who had a meningoencephalitis died (5.4%). Clinicians should be aware of neurological complications in patients with rickettsial infections. A prompt diagnosis and early antibiotic treatment significantly improves the outcome of the disease.

Reçu le, …/…/2023 ; Accepté le, …/…/ 2023.
Vol : 00 / N° : 00
ISSN : 2992-1147

Introduction

Les Rickettsioses transmises par les tiques sont des zoonoses émergentes et/ou réémergentes causées par des bactéries intracellulaires appartenant au groupe boutonneux (1). Ces infections sont présentes dans de nombreuses régions du monde. La fièvre boutonneuse méditerranéenne (FBM) due à *Rickettsia conorii* est la maladie transmise par les tiques la plus fréquente dans les pays du pourtour Méditerranéen, comprenant l'Algérie (1, 2). Le premier cas de FBM a été décrit en Tunisie, en Afrique du Nord, en 1910 (3). Le vecteur de cette infection est Rhipicephalus sanguineus, la tique brune du chien qui est l'une des tiques les plus répandues dans le monde en raison de son affinité pour les chiens (4). La FBM est nettement saisonnière, la plupart des cas se produisant pendant les mois de printemps et d'été (1, 5). Cela est probablement lié à une augmentation de l'affinité de Rh. Sanguineus pour l'homme lorsque les températures sont plus élevées (5). Les manifestations cliniques de la FBM comprennent la fièvre, une éruption maculo-papuleuse (Fig.1) et dans la plupart des cas, une escarre d'inoculation au point de piqûre de la tique (Fig.2). L'éruption cutanée siège le plus souvent au niveau du tronc et des extrémités avec généralement une atteinte des paumes des mains et des plantes des pieds (1). Elle peut être purpurique dans les formes graves. Les formes cliniques des Rickettsioses varient des infections asymptomatiques à des complications potentiellement mortelles (1, 6). Des présentations graves, comprenant des manifestations neurologiques majeures, sont de plus en plus rapportées. L'atteinte neurologique constitue 28 % des formes graves avec un pronostic réservé. Les manifestations neurologiques les plus courantes rapportées dans les Rickettsioses comprennent la méningite et l'encéphalite (7). Cependant, des paralysies unilatérales du nerf facial (8) ou des infarctus cérébraux ont également été décrits (9). Des signes neuro-ophtalmologiques ont également été décrits bien que ceux-ci soient souvent asymptomatiques (10, 11).

Figure 1 *: Éruption maculo-papuleuse chez un patient atteint d'une Rickettsiose.*

Figure 2 *: . Escarre d'inoculation sur l'épaule d'un patient atteint de Rickettsiose.*

L'encéphalite induite par la FBM est le résultat d'une vascularite cérébrale, les Rickettsies ayant une affinité pour les cellules endothéliales, entraînant une vascularite généralisée des capillaires, des artérioles et des petites artères (12). Des études physiopathologiques ont montré la présence de nombreuses Rickettsies dans les vaisseaux sanguins cérébraux avec des foyers de cellules mononucléaires péri-vasculaires. Des thrombi intravasculaires peuvent être détectés dans les vaisseaux intracrâniens associés à de petits foyers d'infarctus cérébraux (13). Les anomalies neurologiques causées par les Rickettsies sont rarement rapportées. Entre 2011 et 2015, les patients consultant pour une éruption fébrile dans les hôpitaux de la wilaya de Tizi-Ouzou ont été testés pour les infections à Rickettsia. Nous avons étudié rétrospectivement les cas de Rickettsioses confirmés et compliqués de manifestations neurologiques.

Méthodes

Nous avons réalisé une étude sur des patients ayant présenté une éruption fébrile, admis entre avril 2011 et novembre 2015 dans neuf hôpitaux

de la wilaya de Tizi-Ouzou, en Algérie, et qui ont été traités de manière probabiliste pour Rickettsiose, puis ultérieurement confirmés par un test d'immunofluorescence (IFI) et/ou PCR. Neuf patients de cette série ont déjà été mentionnés dans un article précédent (14). Les données cliniques et épidémiologiques, les résultats de laboratoire, les caractéristiques de l'imagerie cérébrale, les données thérapeutiques et les résultats ont été recueillis. Les patients présentant une altération de l'état de conscience ou d'autres manifestations neurologiques, telles qu'un syndrome cérébelleux ou des signes neurologiques focaux, une paralysie faciale, une monoparésie, une hémiparésie, une paraparésie et un syndrome méningé, ont été identifiés comme des cas de neurorickettsiose.

Des sérums aigus et des sérums en phase de convalescence ont été prélevés chez tous les patients. Les sérums ont ensuite été transportés à + 4°C au Centre de Référence Français des Rickettsioses de l'Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection à Marseille, en France, pour des tests sérologiques. Ils ont été testés contre quatre antigènes rickettsiens du groupe de la fièvre boutonneuse (*R. conorii* , *R. felis, R. aeschlimannii, R. massiliae*) et un antigène du groupe du typhus (*R. typhi*).

Un résultat IFI a été considéré comme positif (infection aiguë) dans l'un des cas suivants : (i) détection d'IgM, (ii) séroconversion entre les sérums aigus et de convalescence, ou (iii) augmentation d'au moins 2 fois des titres d'IgG et/ou d'IgM entre les sérums de phase aiguë et de convalescence. Les seuils de sensibilité validés sont : titre d'IgM ≥ 1: 64 et titre d'IgG ≥ 1:128 (15).

Un prélèvement de l'escarre d'inoculation à l'aide d'un écouvillon sec stérile a été réalisé chez 18 patients. Les écouvillons ont ensuite été conservés à - 20°C avant d'être transportés au Centre de Référence des Rickettsioses de l'Institut Hospitalo-Universitaire Méditerranée Infection à Marseille, en France. Après extraction de l'ADN, les échantillons d'ADN ont été analysés à l'aide d'une PCR quantitative en temps réel (qPCR) avec des amorces et des sondes spécifiques du genre ciblant un fragment du gène gltA de toutes les espèces de rickettsies du groupe de la fièvre boutonneuse (16), en utilisant un système de détection de PCR en temps réel CFX Connect™ (Bio-Rad, Hercules, CA, États-Unis) et le kit de qPCR EurogentecTakyon (Eurogentec, Seraing, Belgique). Ensuite, tous les échantillons positifs ont été testés avec une qPCR spécifique de l'espèce *R. conorii,* ciblant respectivement les fragments d'une protéine hypothétique et des gènes d'acétyltransférase putative (17,18). L'ADN extrait des cultures de *R. Conorii* a ensuite été utilisé comme contrôle positif de la qPCR. Pour chaque série de tests, un mélange de PCR exempt d'ADN a été utilisé comme contrôle négatif de la qPCR. Les échantillons ont été enregistrés comme positifs lorsque le seuil de cycle (Ct) était ≤ 36.

Résultats

Le diagnostic de Rickettsiose a été confirmé chez 205 patients par IFI et/ou qPCR pendant la période d'étude. Tous les patients ont présenté une sérologie IFI positive avec des titres variant de 1:64 à 1:4 096 pour les IgG, et de 1:32 à 1:2 048 pour les IgM dirigés contre *R. conorii* . Parmi ces patients, 37 (18 %) étaient atteints de neurorickettsiose. Dix-huit d'entre eux étaient positifs à la qPCR spécifique pour *R. conorii.* L'âge médian des patients était de 53 ans (12- 86 ans) et 29 étaient de sexe masculin. La durée moyenne entre le début des symptômes et le temps de consultation était de 8,6 jours.

Parmi les cas de neurorickettsiose, sept patients (19 %) étaient soit somnolents soit confus et quatre patients (10,8 %) étaient dans un état semi-comateux. Deux patients (5,4 %) avaient des convulsions, cinq (13,5 %) avaient un délire, sept (19 %) avaient un syndrome cérébelleux (tous des patients de sexe masculin âgés entre 38 et 53 ans, l'un d'entre eux était diabétique et un autre prenait des corticoïdes au long cours). Quinze patients (40,5 %) avaient un syndrome méningé physique. Sept patients avaient des déficits neurologiques focaux : trois (8 %) avaient une paraparésie (tous les patients de sexe masculin âgés entre 53 et 48 ans, l'un d'eux était diabétique), deux (5,4 %) avaient une monoparésie du bras (homme de 49 ans et homme de 56 ans), un (2,7 %) avait une

hémiparésie (homme de 61 ans, diabétique), et une patiente (2,7 %) avait une paralysie faciale (une fille de 12 ans qui s'est ultérieurement rétablie).

D'autres manifestations ont été observées : des céphalées dans 32 cas (86,5 %), des vomissements dans huit cas (21,6 %), une diarrhée dans 11 cas (29,7 %) et une toux dans sept cas (19 %). Les terrains sous-jacents et les caractéristiques cliniques des patients sont présentés dans les Tableaux I et II. Des électroencéphalogrammes (EEG) ont été réalisés chez seize patients (43,2 %), douze d'entre eux (32,4 %) présentaient des ondes lentes généralisées irrégulières suggérant une encéphalite. Parmi ces 12 patients, sept avaient une méningoencéphalite, trois avaient une encéphalite isolée et deux avaient une cérébellite. Sur les 31 examens du liquide céphalospinal (LCS) réalisés, quinze (40,5 %) présentaient une hyperproteinorachie (42-95 mg) et une pléiocytose (80-500 cellules/mm3) avec une (prédominance lymphocytaire dans 75 % des cas et prédominance polynucléaire dans 19 % des cas). Toutes les cultures bactériennes du LCS étaient stériles. Il est intéressant de noter qu'un patient présentant une infection à *R. felis* présentait une méningite lymphocytaire (sérologie positive pour *R. felis* avec des titres d'IgM à 1:94 et des IgG négatives sans réactivité croisée avec d'autres Rickettsioses du groupe SFG et du groupe Typhus). Sur le plan de la neuroimagerie, des anomalies diverses ont été observées, notamment un rehaussement méningé, un effacement des sillons et des signaux hyperintenses anormaux de la substance grise en T2 et FLAIR. Le traitement de première intention prescrit à tous les patients était la doxycycline par voie orale ou nasogastrique dans 26 cas (70,3 %), le thiamphénicol IV dans trois cas (8 %) et les fluoroquinolones IV dans huit cas (21,6 %). D'autres traitements symptomatiques tels que des antipyrétiques, des corticoïdes, du mannitol IV et des anticonvulsivants ont été utilisés en fonction du tableau clinique. La durée moyenne du traitement était de 13 jours. Le pronostic était favorable sans séquelles (31 cas), avec des séquelles neurologiques tardives telles que l'épilepsie (un cas), des troubles du comportement (deux cas) et une paraparésie (un cas). Deux patients atteints de méningoencéphalite sont décédés (5,4 %).

Tableau I : Terrains sous-jacents de 23 patients atteints de neurorickettsiose confirmée à Tizi-Ouzou, entre avril 2011 et novembre 2015.

Terrains sous-jacents	(%)
Diabète	8 (13)
Hypertension	6 (9.8)
Tabagisme	3 (4.9)
Grossesse	1 (1.6)
Infection HIV	1 (1.6)
Alcoolisme	1 (1.6)
Cardiopathie	1 (1.6)
Cancer de la prostate	1 (1.6)
Corticoïdes à long cours	1 1.6)

Tableau II : Caractéristiques cliniques des patients atteints de neurorickettsiose confirmée à Tizi-Ouzou, Algérie, entre avril 2011 et novembre 2015.

Signes clinique	**(%)**
Somnolence	7 (19)
Semi-coma	4 (11)
Convulsions	2 (5)
Délire	5 (13.5)
Syndrome cérébelleux	7 (19)
Paralysie faciale	1 (2.7)
Monoparésie	2 (5.4)
Hémiparésie	1 (2.7)
Paraparesie	3 (8)
Syndrome méningé	5 (13.5)
Fièvre	37 (100)
Altération de l'état général	14 (38)
Adénopathies	1 (2.7)
Éruption maulo-papuleuse	27 (73)
Purpura	9 (24.3)
Purpura extensif	1 (2.7)
Escarre d'inoculation	8 (21.6)
Vomissements	8 (21.6)
Diarrhée	11 (30)
Constipation	2 (5.4)
Douleurs abdominales	7 (19)
Ulcérations gastriques	1 (2.7)
Splénomégalie	2 (5.4)
Toux	7 (19)
Infiltrats thoraciques	2 (5.4)
Conjonctivite	9 (24.3)
Conjonctivite bilatérale	7 (77.7)
Conjonctivite unilatérale	2 (22.2)
Uvéite	1 (2.7)
Formes sévères	22 (59.5)
Atteinte poly viscérale	2 (5.4)
Décès	2 (5.4)

Discussion

Nous rapportons dans cet article 37 cas de neurorickettsioses confirmées par IFI et/ou qPCR. Parmi lesquels, 36 cas de fièvre boutonneuse méditerranéenne (FBM) causée par *R. conorii* et 1 cas d'infection à *R.felis*. La FBM est fréquente en Algérie et elle peut être causée par d'autres espèces de rickettsies transmises par les tiques telles que *R. aeschlimannii, R. massiliae, R. slovaca, R. helvetica, R. sibirica mongolitimonae et R. africae* (1). L'atteinte neurologique dans les rickettsioses survient dans une minorité de cas (19), et les complications neurologiques le plus souvent observées varient de la méningite (20-24) à l'encéphalite (25-29), la méningoencéphalite (25,30-32), et occasionnellement la myélite (20, 33-35) et la quadriplégie (36). Des anomalies du liquide céphalospinal telles que la pléiocytose (en particulier lymphocytaire) et/ou une hyperproteinorachie sont présentes dans 34% à 38% des cas (37, 12, 38). Dans notre étude, la prévalence des formes neurologiques des rickettsioses du groupe boutonneux était de 18%, avec principalement des cas de méningite (40,5%), d'encéphalite (32,4%) et d'atteinte cérébelleuse (5,4%). De rares publications dans la littérature ont rapporté une atteinte neurologique dans le cadre des Rickettsioses. Entre 1974 et 1981, une surveillance active de la FBM à Marseille a pu détecter 28% de patients avec des manifestations neurologiques (34, 39). Raoult a rapporté dans une série de 154 patients atteints de FBM (39), des signes neurologiques à type de syndrome méningé dans 22 cas, une méningite dans huit cas, une atteinte du système nerveux central dans 18 cas et une atteinte cérébelleuse dans deux cas. Plus récemment, à Oran (Algérie), la prévalence des formes neurologiques dans une série de 167 cas de FBM a atteint 6,6% et la majorité des symptômes neurologiques étaient une méningite (4,8%), une atteinte du système nerveux central (24%), une hémiplégie (1,8%), une ataxie cérébelleuse (2,4%) et une neuropathie périphérique (4,2%) (40).

À Sfax (Tunisie), parmi 403 cas de rickettsioses, 26 avaient une atteinte neurologique (6%), notamment une méningite (11 cas), une méningoencéphalite (huit cas), une encéphalite isolée (quatre cas), une cérébellite (un cas), une lésion du nerf VIII (un cas) et un AVC hémorragique (un cas). La méningite lymphocytaire normoglycorachique et normoprotéinorachique est l'anomalie la plus fréquente retrouvée dans le LCS (41). L'atteinte du système nerveux périphérique est rarement rapportée, quelques cas seulement de paralysie du nerf facial et de syndrome de Guillain-Barré typique ont été rapportés (19, 42-45, 39, 14). Dans notre étude, 18,9% des patients atteints de rickettsiose présentaient une atteinte du système nerveux périphérique et les données de l'électromyographie étaient évocatrices d'une neuropathie axonale aiguë motrice et sensitive. Une patiente (une fille de 12 ans) présentait une paralysie du nerf facial. L'apparition des manifestations neurologiques dans notre échantillon est associée aux formes sévères (59,5%). Cela concorde avec les résultats des études publiées dans la littérature (12, 46-48). En plus des manifestations neurologiques, d'autres aspects cliniques objectivés dans notre série étaient conformes à la description de la maladie, notamment un début brutal, une fièvre élevée, des céphalées, des arthromyalgies et une éruption maculopapuleuse typique qui touchait souvent les paumes des mains et les plantes des pieds et épargnait fréquemment le visage (39). Différents aspects de l'éruption cutanée ont également été observés, notamment des formes purpuriques, en particulier chez les patients âgés et dans les formes graves. L'évolution clinique était favorable dans la majorité des cas, sous antibiothérapie adéquate (doxycycline et phénicolés) associée aux corticoïdes dans certaines formes graves. Deux patients sont décédés de méningo-encéphalite (taux de mortalité de 5,4%). Étant donné le risque de complications neurologiques et de mortalité potentielle au cours des Rickettsioses, les praticiens doivent évoquer le diagnostic devant

toute éruption fébrile, même en l'absence d'une escarre d'inoculation, surtout en saison chaude. Un traitement présomptif et approprié doit être initié immédiatement avant la confirmation diagnostique, car certaines formes graves peuvent être mortelles (49). Le traitement de référence des Rickettsioses est la doxycycline. La forme intraveineuse est indiquée dans les formes graves, bien qu'elle ne soit pas disponible dans de nombreux pays. Alternativement, des phénicolés peuvent être prescrits pour traiter les rickettsioses si la doxycycline injectable n'est pas disponible. L'utilisation de la tigécycline a récemment été discutée (49, 50). Les fluoroquinolones ont été proposées comme alternative à la doxycycline, cependant, des études récentes ont montré que ces antibiotiques sont associés à une évolution défavorable des Rickettsioses, probablement en raison de la surexpression d'un module toxine-antitoxine chez l'homme et dans un modèle de culture cellulaire (51,52).

Conclusion

Les Rickettsioses sont des maladies émergentes et réémergentes sous-estimées et sous-déclarées en Algérie. Elles peuvent revêtir des aspects graves, notamment neurologiques, mettant en jeu le pronostic vital des patients. Ces formes neurologiques sont de plus en plus fréquentes. Leur tableau clinique est polymorphe. Elles sont graves et méritent une attention particulière pour leur prise en charge clinique et thérapeutique. Un diagnostic clinique rapide est fondamental, car un traitement antibiotique précoce améliore significativement l'issue de la maladie.

Références

1. Parola P, Paddock C, Socolovschi C, Labruna M., Mediannikov O, Kernif T, et al. Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach. ClinMicrobiolRev. 2011.

2. Nikolaos S, Ioulia M, Michail M, Nikolaos M, Despoiero D. Mediterranean Spotted Fever: Current Knowledge and Recent Advance. Trop Med Infect Dis. 2021.

3. Conor A, Bruch A. Une fièvre éruptive observe´e en Tunisie. .Bull Soc Pathol Exot Filial. 1910.

4. Socolovschi C, Gaudart J, Bitam I, Huynh H, Raoult D, Parola P. Why Are There So Few Rickettsia conoriiconorii-Infected Rhipicephalussanguineus Ticks in the Wild?.PLoSNeglected Tropical Diseases. 2012.

5. Parola P, Socolovschi C, Jeanjean L, Bitam I, Fournier PE, Sotto A, et al. Warmer Weather Linked to Tick Attack and Emergence of Severe Rickettsioses. PLoSNeglected Tropical Diseases. 2008.

6. Walker D, Fishbein D. Epidemiology of rickettsial diseases. Eur J Epidemiol. 1991.

7. Eldin C, Parola P. Rickettsioses as causes of CNS infection in southeast Asia. Lancet Glob Health. 2015.

8. Kularatne S, Fernando R, Selvaratnam S, Narampanawa C, Weerakoon K, Wickramasinghe S, et al. Intra-aural tick bite causing unilateral facial nerve palsy in 29 cases over 16 years in Kandy, Sri Lanka: is rickettsialaetiology possible. BMC Infect Dis. 2018.

9. Boulahri T, Taous A, Berri M, Traibi I, Elbenaye J, Rouimi A. Rickettsiosis associated with cerebral infarction: a new case study. Pan Afr Med J. 2017.

10. Khairallah M, Ladjimi A, Chakroun M, Messaoud R, Benyahia S, Zaouali S, et al. Posterior segment manifestations of Rickettsia conorii infection. j.ophtha. 2004.

11. Khairallah M, Zaouali S, Benyahia S, Ladjimi A, Messaoud R, Jenzeri S, et al. Anterior Ischemic Optic Neuropathy Associated With Rickettsia Conorii Infection. Journal of Neuro-Ophthalmology. 2005.

12. Tzavella K, Chatzizisis Y, Vakali A, Mandraveli K, Zioutas D, Alexiou- Daniel. Severe case of Mediterranean spotted fever in Greece with predominantly neurological features. J Med Microbiol. 2006.

13. Walker D, Walker D, Herrero J, Ruiz B, Bullo N, Hidalgo R. The pathology of fatal Mediterranean spotted fever. Am J Payhol. 1987.

14. Bouchaib H, Eldin C, Laroche M, Raoult D, Parola P. Tick- and flea-borne rickettsioses in Tizi-Ouzou, Algeria: Implications for travel medicine. TravelMedicine and InfectiousDisease,. 2018.

15. Mokrani K, Tebbal S, Raoult D, Fournier P. Human rickettsioses in the Batna area, eastern Algeria. Ticks Tick-Borne Dis. 2012.

16. Socolovschi C, Reynaud P, Kernif T, Raoult D, Parola P. Rickettsiae of spotted fever group, Borrelia valaisiana, and Coxiella burnetii in ticks on passerine birds and mammals from the Camargue in the south of France. Ticks Tick-Borne Dis. 2012.

17. .Mouffok N, Socolovschi C, Benabdellah A, Renvoisé A, Parola P, Raoult D. Diagnosis of rickettsioses from eschar swab samples, Algeria. Emerg Infect Dis. 2011.

18. Renvoisé A, Delaunay P, Blanchouin E, Cananvo I, Cua E, Socolovschi C. Urban family cluster of spotted fever rickettsiosis linked to Rhipicephalussanguineus infected with Rickettsia conorii subsp. caspia and Rickettsia massiliae. Ticks Tick-Borne Dis. 2012.

19. Bistori M, Galanakis E, Papadakis C, Sbyrakis S. Facial nerve palsy associated with Rickettsia conorii infection. Arch Dis Child. 2001.

20. Ezpeleta D, Munoz- blanco J, Tabernero C, Gimenez-Roldan S. Neurological complications of Mediterranean boutonneuse fever. Presentation of a case of acute

encephalomeningomyelitis and review of the literature. Neurologia. 1999.
21. Araki M, Takatsuka K, Kawamura J, Kanno Y. Japanese spotted fever involving the central nervous system: two case reports and a literature review. J ClinMicrobiol. 2002.
22. Nilsson K, Elfving K, Hlson C. Rickettsia helvetica in patient with meningitis, Sweden,.Emerg Infect Dis. 2006.
23. .Jia N, Zheng Y, Jiang J, Ma L, Cao W. Human infection with Candidatus Rickettsia tarasevichiae. N Engl J Med. 2013.
24. Igolkina Y, Krasnova E, Rar V, Savelieva M, Epikhina T, Tikunov A. Detection of causative agents of tick-borne rickettsioses in Western Siberia, Russia: identification of Rickettsia raoultii, and Rickettsia sibirica DNA in clinical samples. ClinMicrobiol Infect. 2017.
25. .Dolado M, Portocarrero S, Madridejo J, Navarror P, Urra G. Meningoencephalitis due to RIckettsia conorii. Etioptological, clinicaland diagnostic aspects. Neurologia. 1994.
26. Amaro M, Bacellar F, Franca A. Report of eight cases of fatal and severe Mediterranean spotted fever in Portugal. Ann N YAcad Sci. 2003.
27. Texier P, Rousselot J, Quillerou D, Aufrant C, Robain D, Foucault C. Mediterranean boutonneuse fever. Apropos of a fatal case in a newborn infant. Arch Fr Pediatr. 1984.
28. Benhammou B, Belafrej A, Mikou N. Mediterranean boutonneuse fever disclosed by severe neurological involvement. Arch Fr Pediatr. 1991.
29. SoussaaL R, Pego P, Pinto M, Matos costa J. A Rare Case of Mediterranean Spotted Fever and Encephalitis. Case Reports in Infectious Diseases. 2016.
30. De Klippel N, De Keyser J, Merckx H, Ebinger G. Meningoencephalitis caused by Rickettsia conorii. Clin Neurol Neurosurg. 1991.
31. Tikare N, Shahapur P, Bidari L, Mantur B. Rickettsial meningoencephalitis in a child—a case report. J Trop Pediatr. 2010.
32. Bougteba A, Basir A, Charradi N. Meningoencephalitis caused by Rickettsia conorii in a young infant. Rev Neurol (Paris). 2011.
33. Raoult D, Weiller P, Chagnon A, Chaudet H, Gallais H, Casanova P. Mediterranean spotted fever: clinical, laboratory and epidemiological features in 199 cases. Am J Trop Med Hyg. 1986.
34. Font-Creus B, Bella-Cueto F, Espejo-Arenas E, Vidal-Sanahudja R, Nolla-Salas M. Mediterranean spotted fever: a cooperative study of 227 cases. Rev Infect Dis. 1985.
35. Silpapojakul K, Ukkachoke C, Krisanapan S, Silpapojakul K. Rickettsial meningitis and encephalitis. Arch Intern Med. 1991.
36. Santo C, Chiara L, Domenico P, Rita N, Paola V, Maurizio I, et al. A case of acute quadriplegia complicating Mediterranean spotted fever. j.clineuro. 2007.
37. Marcos D A, Sanchez Porto carrero J, Jimenez Madridejo R, Pontes Navarro J, Garcia Urra D. Meningoencephalitis due to Rickettsia conorii. Etiopathological, clinical and diagnostic aspects. Neurologia. 1994.
38. Aliaga L, Blazquez P, Granger J, Sampedro A, Orozko M, Pastor J. Mediterranean spotted fever with encephalitis. J Med Microbiol. 2006.
39. Raoult D, Jean Pastor M, Xeridat B, Garnier J, Weiller P, Garcin G. Mediterranean boutonneuse fever. Apropos of 154 recent cases. Ann Dermatol Venereol. 1983.
40. Mouffok N, Parola P, Lepidi H, Raoult D. Mediterranean spotted fever in Algeria– new trends. Int J Infect Dis IJID. 2008.
41. Smaoui F, Koubaa M, Hachicha T, Znazen A, Lahiani D, Hammami A, et al. Les formes neurologiques de la rickettsiose. Médecine et Maladies Infectieuses Volume 44, Issue 6, Supplement. 2014.
42. Verbiest H, van Woerkom T, Dumas A, Bots G, Endtz L. Sub-acute progressive sensory ataxic neuronopathy after Rickettsia conorii infection. Clin Neurol Neurosurg. 1990.
43. De Galan B, Van Kasteren B, van den Wall Bake A, Vreugdenhil G. A case of Guillain-Barre syndrome due to infection with Rickettsia conorii. Eur J ClinMicrobiol Infect Dis. 1999.
44. Antón E, Font-Creus B, Munoz- blanco J, Sanfeliu I, Segura F. Clinical and laboratory characteristics of 144 patients with mediterranean spotted fever. Clin Microbiol Infect Dis. 2003.
45. Mert A, Ozaras R, Tabak F, Bilir M, Ozturk B R. Mediterranean spotted fever: a review of fifteen cases. J Dermatol. 2006.
46. Colomba C, Saporito L, Polara V, Rubino R, Titone L. Mediterranean spotted fever: clinical and laboratory characteristics of 415 Sicilian children. BMC Infect Dis. 2006.
47. .Kularatne S, Edirisinghe J, Gawarammana I, Urakami H, Chenchittikul M, Kioho I. Emerging rickettsial infections in Sri Lanka: the pattern in the hilly Central Province. Trop Med Int Health. 2003.
48. Dass R, Deka N, Duwarah S. Characteristics of pediatric scrub typhus during an outbreak in the north-eastern region of India: Peculiarities in clinical presentation, lab findings and complications. Indian J Pediatr. 2011.
49. Botelho-Nevers E, Socolovschi C, Raoult D, Parola. Treatment of Rickettsia spp. infections: a review. Expert Review of Anti-infective Therapy. 2012.Blanton L, Faccini-Martínez A. Tigecycline for Severe Rickettsioses: Gained Experience Needing a Slight Grain of Salt. Infect Chemother. 2022.
50. Botelho-Nevers E, Rovery C, Richet H, Raoult D. Analysis of risk factors for malignant Mediterranean spotted fever indicates that fluoroquinolone treatment has a deleterious effect. J Antimicrob Chemother. 2011.
51. Botelho-Nevers E, Edouard S, Leroy Q, Raoult D. Deleterious effect of ciprofloxacin on Rickettsia conorii-infected cells is linked to toxin-antitoxin module up-regulation. J AntimicrobChemother. 2012.

Revue Algérienne de Santé Publique

Résultats préliminaires de l'enquête nationale relative à la description de l'état bucco-dentaire des étudiants universitaires en Algérie

Preliminary results of the national survey on the oral status of university students in Algeria

F. BOUCHOUCHI[1]; C. CHERID[1], H. AMMAR BOUDJELAL[2], Z. BELAMBRI[1], S. AMRIT[1], H. BRAHIMI[1]

[1] Institut National de Santé Publique d'Algérie (INSP)
[3] Faculté de Médecine de Blida, université Blida1, Algérie.

Mots clés:
État buccodentaire, CAO, Etudiant, Santé orale, INSP Algérie

Résumé:
L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) reconnaît l'interconnexion entre la santé bucco-dentaire et la santé générale, faisant de la santé bucco-dentaire une préoccupation majeure de santé publique dans le monde entier. L'INSP a accordé une importance particulière à cette question, et nous nous intéressons à la description de l'état de santé bucco-dentaire des étudiants universitaires en Algérie. Il s'agit d'une étude transversale descriptive menée sur une période de six mois (octobre 2017 à mars 2018). Notre population d'étude était composée d'étudiants en graduation et en post-graduation issus de 43 institutions universitaires, réparties sur 34 willayas. Un questionnaire de 119 questions a été élaboré, divisé en trois parties selon les objectifs assignés. Pour chaque étudiant ayant donné son consentement, un examen bucco-dentaire a été effectué sur un fauteuil dentaire et le questionnaire d'enquête a été soigneusement rempli par des dentistes formés à cet effet. Les questionnaires ont été vérifiés et saisis à l'aide du logiciel EPI DATA et l'analyse des données a été réalisée à l'aide de SPSS version 21. Au total, 12 972 étudiants ont été examinés, provenant des trois régions du pays : centre, est et ouest, dont 39 % de sexe masculin. L'âge moyen des étudiants universitaires était de 21,70 ± 3 ans (IC 95 % [21,65 - 21,75]). L'indice d'hygiène buccale simplifié (OHIs) moyen était de 0,95 ± 1,0. L'indice CAO moyen est de 4,70±3,78 avec un IC à 95 % [4,63-4,76]. La dysharmonie dents-arcades *(*DDA*)* a été retrouvée chez 17,0 % des cas au niveau mandibulaire et de 7,8 % au niveau du maxillaire. Quant aux anomalies fonctionnelles, les étudiants avaient 15,4 % d'anomalies de mastication, 8,3 % de problème de déglutition et de 7,8 % d'anomalies de respiratoires. L'indice CAO reste très élevé par rapport aux autres pays africains et témoigne de la sévérité de l'atteinte carieuse dans la population étudiée. Si nous désirons atteindre les objectifs de l'OMS pour 2030, nous devons intervenir rapidement en termes de promotion de la santé bucco-dentaire. Il est recommandé de renforcer les programmes de prévention et de sensibilisation auprès de la population étudiée.

Keywords:
Oral status, CAO, Student, Oral health, INSP Algeria

Abstract:
The World Health Organization (WHO) recognizes the interconnection between oral health and general health, making oral health a major public health concern worldwide. As for our country, the INSP has given particular importance to this issue, and we are interested in describing the oral health status of university students in Algeria. This was a descriptive cross-sectional study conducted over a period of 06 months (October 2017 to March 2018). Our study population consisted of graduation and post-graduation students from 43 academic institutions, spread over 34 wilayas. A 119-question questionnaire was drawn up, divided into three parts according to the objectives assigned. For each student who gave their consent, an oral examination was carried out on a dental chair, and the survey questionnaire was carefully completed by trained dentists. Questionnaires were checked and entered using EpiData software, and data analysis was carried out using SPSS version 21. A total of 12972 students were examined, from the three regions of the country: central, eastern and western, 39% of whom were male. The mean age of university students was 21.70 ± 3 years (95% CI [21.65 - 21.75]). The mean simplified oral hygiene index (OHIs) was 0.95 ± 1.0. The mean OHI was 4.70±3.78 with a 95% CI [4.63-4.76]. Tooth-arch disharmony (TAD) was found in 17.0% of cases in the mandible and 7.8% in the maxilla. As for functional anomalies, the students had 15.4% mastication anomalies, 8.3% swallowing problems and 7.8% respiratory anomalies. The CAO index remains very high compared with other African countries, reflecting the severity of caries in the population studied. If we wish to achieve the WHO's 2030 objectives, we must intervene rapidly in terms of oral health promotion. It is recommended that we step up prevention and awareness-raising programs among the study population.

Reçu le, …/…/2023 ; Accepté le, …/…/ 2023.
Vol : 00 / N° : 00
ISSN : 2992-1147

Introduction

Une cavité buccale saine est un trésor unique et inestimable. Le maintien de la santé bucco-dentaire est considéré comme un droit humain fondamental(1). La santé bucco-dentaire est traditionnellement définie comme un état bucco-dentaire exempt de maladie (2). En 2016, la Federal Dental International (FDI) a redéfini la santé bucco-dentaire de manière holistique, admettant qu'elle est multiforme et implique la capacité de sentir, de toucher, de goûter, de mâcher, d'avaler, de sourire, de parler et de transmettre un grand nombre d'émotions par le biais d'expressions faciales en toute confiance et sans gêne, douleur ou maladie de la région craniofaciale (3).

La santé bucco-dentaire joue un rôle crucial dans l'état de santé général et constitue une composante indispensable de la santé générale (4). Il existe un lien étroit entre les maladies bucco-dentaires et d'autres maladies systémiques telles que le diabète, les accidents vasculaires cérébraux, les maladies cardiovasculaires, les maladies digestives, les issues défavorables de la grossesse, l'obésité, etc. et bien qu'il y en ait d'autres (5,6).

Compte tenu de l'importance de la santé bucco-dentaire pour l'ensemble de l'organisme, il était judicieux de sensibiliser notre population, en particulier les étudiants universitaires, à cette question.

Des études sur l'état de santé bucco-dentaire des étudiants ont été réalisées dans d'autres pays (7–9), mais aucune étude n'a été menée en Algérie. C'est pourquoi l'Institut national de santé publique (INSP) d'Algérie a accordé de l'importance à ce sujet et a mené une étude pour décrire l'état bucco-dentaire des étudiants universitaires en Algérie, afin de fournir des données de base pour l'éducation à la santé bucco-dentaire de ces étudiants. Le présent travail présentera les résultats préliminaires de cette enquête nationale.

Méthodes

Il s'agit d'une étude transversale descriptive menée sur une période de 06 mois (d'octobre 2017 à mars 2018). Notre population d'étude était composée d'étudiants en graduation et en post-graduation, issus de 43 établissements universitaires, répartis sur 34 willayas, de différentes spécialités médicales, sciences et technologies et filières littéraires.

Un questionnaire de 119 questions a été élaboré, scindé en trois parties en fonction des objectifs assignés. La première partie porte sur la description de l'état bucco-dentaire, la deuxième sur le comportement en matière d'hygiène bucco-dentaire et la troisième sur les antécédents bucco-dentaires des étudiants.

Trois sessions de formation selon les régions (centre, est et ouest) ont été organisées à l'INSP pour les enquêteurs désignés, à savoir les dentistes de santé publique affectés aux unités de médecine préventive. Au cours de ces sessions, le protocole d'enquête et le questionnaire ont été présentés, des ateliers et des simulations ont été réalisés pour les différents examens bucco-dentaires à effectuer.

L'enquête a été réalisée dans des établissements universitaires (universités, écoles, instituts ou centres universitaires), précisément au niveau des unités de médecine préventive (UMP). Pour chaque étudiant ayant donné son consentement, un examen buccodentaire a été effectué sur un fauteuil dentaire, par un plateau d'examen clinique standard, et le questionnaire d'enquête a été soigneusement rempli. Cette tâche a été réalisée par deux médecins dentistes enquêteurs, l'un examinant l'étudiant et l'autre inscrivant les réponses sur le questionnaire.

La vérification et la saisie des questionnaires ont été effectuées par le logiciel EPI Data et l'analyse des données a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS version 21.

Résultats

Au total, 12 972 étudiants ont été examinés, provenant des trois régions du pays : centre, est et ouest, dont 39 % de sexe masculin. L'âge moyen des étudiants universitaires était de 21,70 ± 3 ans (IC 95 % [21,65 - 21,75]). Sur les 12 971 interrogés, 4 % ont déclaré être atteints d'une maladie chronique. Parmi les 524 étudiants déclarant avoir une maladie chronique, 79,7 % étaient sous traitement le jour de l'enquête. (tableau I)

Tableau I: caractéristiques de la population générale (Algerie2017)

	Total		Masculin		Féminin		
	(n)	%	(n)	%	(n)	%	P
Sexe	12972	100	5045	39	7927	61	
Région Centre	5 993	46,2	2 221	44,0	3 772	47,6	$<10^{-3}$
Région Est	5 020	38,7	2 017	40,0	3 003	37,9	0,016
Région Ouest	1 959	15,1	807	16,0	1 152	14,5	0,019
Pathologies générales	524	4,0	175	3,5	349	4,4	
Prise médicamenteuse	409	79,7	128	75,3	281	81,9	

L'indice d'hygiène buccale simplifié (OHIs) moyen dans notre population estudiantine était de 0,95 ± 1,0 . Le nombre moyen des dents cariées a été estimé à 2,53 ±2,73, le nombre moyen des dents absentes est de 1,19 ± 1,76 alors que le nombre moyen des dents obturées est de 0,98 ±1,55.(Tableau II)

Tableau II: répartition selon le nombre moyen des dents cariées, absentes et obturées des étudiants (Algérie 2017).

	Moyenne	Écart type	Médiane	Minimum	Maximum
Dents cariées	2,53	2,73	2	0	27
-récupérables	0,38	1,05	0	0	23
-non récupérables	2,10	2,46	1	0	30
Dents absentes	1,19	1,76	0	0	28
Dents obturées	0,98	1,55	0	0	17

L'indice CAO moyen chez les étudiants examinés était de 4,70±3,78 avec un IC à 95% [4,63-4,76].

Sur les 12 689 enquêtés, près d'un quart (21,8 %) avaient de la plaque noire (Black Stains). 21,8 % des étudiants avaient une dyschromie dentaire, dont 54 % étaient exogènes, suivis par la fluorose (40,5 %), tandis que la dyschromie induite par les médicaments constituait 5,5 %.

La moitié de notre population (50,4 %) avait une gencive pathologique. Sur les 6 491 étudiants examinés présentant une gencive pathologique, 97,4 % avaient une gingivite, la récession gingivale était retrouvée chez 15,5 % des étudiants examinés, les prothèses étaient portées par 437 étudiants, soit 3,7 % ; la prothèse conjointe supérieure était retrouvée dans 77,0 % des cas, suivie de la prothèse amovible supérieure à 14,6 %,

La dysharmonie dents-arcades (*DDA*) a été retrouvée dans 17,0 % des cas au niveau mandibulaire, suivie de localisation mixte maxillaire + mandibulaire chez 12,7 % des cas, tandis que le maxillaire était le siège d'une dysharmonie chez 7,8 % des cas.

Quant aux anomalies fonctionnelles, les étudiants avaient 15,4 % d'anomalies de mastication, 8,3 % de problèmes de déglutition alors que 7,8 % avaient des contraintes respiratoires. (Tableau III)

Tableau III: répartition des étudiants selon les pathologies buccodentaires (Algérie 2017).

	Total		Masculin		Féminin		
	(n)	%	(n)	(%)	(n)	%	P
Black Stains	2 767	21,8	1 282	26,0	1 485	19,1	$<10^{-3}$
Dyschromie dentaire							
Exogène	1294	54,0	728	61.0	566	47.0	
Fluorose	972	40,5	422	35.4	550	45.6	<10-3
Médicamenteuse	132	5,5	43	3.6	89	7.4	
État du parodonte							
Gencive pathologique	6 491	50,4	2 845	56,8	3 646	46,3	$<10^{-3}$
Gingivite	6 254	96,4	2 741	96,3	3 513	96,3	0,716
Récession gingivale	1 933	15,5	925	19,1	1 008	13,3	$<10^{-3}$
Gingivite ulcéronécrotique	41	0,9	22	1,1	19	0,8	0,203
Prothèse dentaire							
Port de la prothèse	473	3,7	187	3,8	286	3,7	0,741
Prothèse conjointe sup	364	77,0	148	79,1	216	75,5	0,360
Prothèse adjointe sup	69	14,6	28	15,0	41	14,3	0,847
Dysharmonie dentoarcade							
Mandibulaire	2 170	17,0	916	18,5	1 254	16,1	0,152
Maxillaire	995	7,8	348	7,0	647	8,3	0,417
Maxillaire +Mandibule	1 623	12,7	654	13,2	969	12,4	0,649
Anomalies fonctionnelles							
Mastication	1999	15,4	720	14,3	1279	16,1	0,284
Déglutition	1080	8,3	347	6,9	733	9,2	0,219
Respiration	1010	7,8	318	6,3	692	8,7	0,193

Discussion

Nous avons pu répondre à l'objectif assigné, cette étude nous a permis de décrire l'état bucco-dentaire de la population estudiantine en Algérie durant l'année universitaire 2017/2018 à travers la population estudiantine examinée.

L'organisation mondiale de la santé (OMS) reconnaît l'interconnexion entre la santé bucco-dentaire et la santé générale, faisant de la santé bucco-dentaire une préoccupation majeure de santé publique à l'échelle mondiale.(10)Tout comme pour notre pays, l'INSP a accordé une importance particulière à cette question, notamment pour la population estudiantine, en raison de son caractère jeune et instruit, rendant possible la mise en place d'un programme de prévention et d'éducation en matière de santé bucco-dentaire.

En effet, nous avons réussi à décrire certains critères importants pour l'évaluation de la santé bucco-dentaire, à savoir les indices OHIs et CAO, les anomalies fonctionnelles ainsi que la dysharmonie dento-arcade (DDA).

La collaboration constructive avec les différentes directions de santé publique des 34 wilayas impliquées et la formation constructive initiée par l'INSP des dentistes enquêteurs sont autant d'éléments qui ont contribué à l'achèvement de cette enquête nationale.

La classification de l'OMS du niveau d'atteinte carieuse selon l'indice de carie : Niveau très bas si : 0 < CAO moyen < 1,1, niveau bas si : 1,2 < CAO moyen < 2,6, niveau moyen si : 2,7 < CAO moyen < 4,4 ,niveau élevé si : 4,5 < CAO moyen < 6, 5 alors qu'il est très élevé si l'indice CAO est > 6,5.Dans notre étude, l'indice CAO est de 4,70±3,78 . Selon l'OMS, il s'agit d'un indice élevé et témoigne de la sévérité de l'atteinte carieuse dans la population étudiée. L'indice CAO reste très élevé par rapport aux autres pays africains, d'après une étude réalisée au campus universitaire d'Abomey-Calavi à Cotonou (Bénin), où l'indice CAO a été estimé à

1,06(11). Tout en ayant une population plus jeune (enfants de 15 ans),il est également plus élevé que dans d'autres pays du continent africain, tels que la Côte d'Ivoire (1,5), le Burkina Faso (0,9), la Tanzanie (3,8) et le Nigeria (0,66).(12)En revanche, la Tunisie se distingue par un indice CAO plus élevé, estimé à 6,76.(13)

Bien qu'il ne soit pas le seul, l'indice CAO est l'un des facteurs déterminants de la santé bucco-dentaire. Sa valeur élevée témoigne la négligence de la santé bucco-dentaire et de l'insuffisance de la sensibilisation et de l'éducation à la santé bucco-dentaire, ce qui nous incite à tirer la sonnette d'alarme. Si nous désirons atteindre les objectifs de l'OMS pour 2030, nous devons intervenir rapidement en termes de promotion de la santé bucco-dentaire. Il est recommandé de renforcer les programmes de prévention auprès de la population étudiée, en multipliant les campagnes de sensibilisation. De plus, l'amélioration de la couverture sanitaire encouragera la population à effectuer les soins dentaires nécessaires.

Références

1. Yao, K., Yao, Y., Shen, X., Lu, C., & Guo, Q. (2019). Assessment of the oral health behavior, knowledge and status among dental and medical undergraduate students: a cross-sectional study. BMC oral health, 19(1), 1-8.
2. Kumar, H., Behura, S. S., Ramachandra, S., Nishat, R., Dash, K. C., & Mohiddin, G. (2017). Oral health knowledge, attitude, and practices among dental and medical students in Eastern India–A comparative study. Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry, 7(1), 58.
3. Glick M, Williams DM, Kleinman DV, Vujicic M, Watt RG, Weyant RJ. A new definition for oral health developed by the FDI world dental federation opens the door to a universal definition of oral health. J Public Health Dent. 2017;77(1):3–5.
4. Petersen, P. E. (2003). The World Oral Health Report 2003: continuous improvement of oral health in the 21st century–the approach of the WHO Global Oral Health Programme. Community Dentistry and oral epidemiology, 31, 3-24.
5. Nazir MA. Prevalence of periodontal disease, its association with systemic diseases and prevention. Int J Health Sci. 2017;11(2):72–80.
6. Le Bars P, Matamoros S, Montassier E, Le Vacon F, Potel G, Soueidan A, et al. The oral cavity microbiota: between health, oral disease, and cancers of the aerodigestive tract. Can J Microbiol. 2017;63(6):475–92.
7. Pacauskiene IM, Smailiene D, Siudikiene J, Savanevskyte J, Nedzelskiene I. Self-reported oral health behavior and attitudes of dental and technology students in Lithuania. Stomatologija. 2014;16(2):65–71.
8. AlYousef Y, Damiano P, Weber-Gasparoni K, Qian F, Murph J, Nothwehr F. Medical students' child oral-health-related knowledge, practices and attitudes. Eur J Dent Educ. 2013;17(4):218 –24.
9. Halawany HS, Abraham NB, Jacob V, Al-Maflehi N. The perceived concepts of oral health attitudes and behaviors of dental students from four Asian countries. The Saudi Journal for Dental Research. 2015;6(2):79 – 85.
10. World Health Organization. (1998). Glossaire de la promotion de la santé (No. WHO/HPR/HEP/98.1). Organisation mondiale de la Santé.
11. BENIN, C. O. A. C. HYGIÈNE ORALE ET CARIE DENTAIRE: ENQUÊTE AUPRÈS DE 191 ÉTUDIANTS SUR LE CAMPUS D'ABOMEY-CALAVI (BÉNIN). Age, 20(9), 4-71.
12. Braimoh OB, Umanah AU, Ilochonwu NA. Caries Distribution, Prevalence, and Treatment Needs among 12–15-Year-Old Secondary School Students in Port Harcourt, Rivers State, Nigeria. J Dent Surg 2014 (2014), Article ID 483760, 6 pages.
13. Bouacida, K., & Kammoun, D. Article original/Original article.

Revue Algérienne de Santé Publique

La mortalité néonatale intrahsopitaliére au CHU de Nefissa Hamoud d'Alger

Intra-hospital neonatal mortality at Nefissa Hamoud University Hospital, Algiers

N. BOUTAGHANE[1], F. BOUAKAZE[1], A. MAOUDJ[1]

[1] Service de néonatologie, CHU Nefissa Hamoud, Alger,

Mots clés :
Mortalité néonatale, prématurité, asphyxie néonatale, malfoarmations congénitale, préeclampsie

Résumé

Le profil de la mortalité néonatale donne une information non seulement sur le risque attribuable à la grossesse et à l'accouchement, mais aussi sur la performance du système de soins. L'objectif de l'étude est d'identifier les facteurs et les causes de la mortalité néonatale. Il s'agit d'une étude descriptive, prospective maternité du CHU Hussein Dey entre 01 janvier 2019 et 31 décembre 2019. Durant cette période de enquête, 1400 naissances prématurées (13,48% des naissances vivantes). Parmi ces nouveau-nés prématurés, 647 (46,3% des naissances prématurées vivantes) ont été hospitalisées. L'Incidence de la mortalité néonatale globale était de **14.6 ‰** naissances vivantes. La mortalité des prématurés représentait 9,5 ‰ naissances vivantes, soit 70% de l'ensemble des décès en période néonatale. La mortalité précoce a été de 92%. Parmi ces derniers, la mortalité du premier jour (hyperprécoce) représentait 34% de la mortalité précoce. Les facteurs retenus comme causes directes étaient les complications liées à la prématurité notamment, la MMH ORa=24.5. Les événements périnataux ont été observés dans 25% (ANN 12%, ORa=16.2) et infections sévères (13%, ORa=6.5). D'autres causes ont été observées sans différences significatives avec la mortalité globale en analyse univariée et multivariée avec le risque de mortalité globale. Il s'agissait l'ECUN (6%) et 01 cas d'HIV-MG stade IV (1%), du SEUND et du TAPS. Les facteurs de comorbidités retenus étaient, la corticothérapie ORa=0.62 et la césarienne ORa=0.45 avaient un rôle protecteur sur la mortalité globale, alors que la prééclampsie (ORa=2.5) et l'hypothermie (ORa=1.4) avaient un rôle aggravant. Les phénotypes qui comportent le plus de risque de décès dans notre série, La prééclampsie et le doppler pathologique avec naissance prématurée induite souvent en urgence (HRP+HELLP syndrome) et des mesures de réanimation néonatales et par conséquent d'ANN et d'hospitalisation. Les complications liées à la prématurité (MMH et TTN) et les événements périnataux (ANN) étaient les principales causes de décès dans ce contexte. ce scénario est favorisé par l'insuffisance des ressources humaines et matérielles qui sont loin des normes requises dans la médecine néonatale factuelle et l'absence d'un système de réseau périnatal interrégional qui permettrait de mieux coordonner les transferts in utero vers les maternités de niveau III. Ces éléments expliquent en grande partie les anomalies dans la prise en charge des grossesses à risque tels que le faible taux de la corticothérapie anténatale. Des interventions factuelles regroupées dans des ensembles de soins axés de la période prégrossesse aux soins postnatals avec le renforcement des capacités des infrastructures de santé sont nécessaire pour la réduction du décès évitable des prématurés en période néonatale et atteindre la cible pour les ODD 2030 (12 ‰ naissances vivantes)

Keywords :
Neonatal mortality, prematurity, neonatal asphyxia, congenital malformations, preeclampsia

Abstract

The neonatal mortality profile provides information not only on the risk attributable to pregnancy and childbirth, but also on the performance of the healthcare system. The objective of the study is to identify the factors and causes of neonatal mortality. This is a descriptive, prospective maternity study at the Hussein Dey University Hospital between January 1, 2019 and December 31, 2019. During this survey period, 1400 premature births (13.48% of live births). Among these premature newborns, 647 (46.3% of live premature births) were hospitalized. The incidence of overall neonatal mortality was 14.6 ‰ live births. Mortality among premature babies represented 9.5 ‰ live births, or 70% of all deaths in the neonatal period. Early mortality was 92%. Among the latter, mortality on the first day (hyperearly) represented 34% of early mortality. The factors retained as direct causes were complications linked to prematurity in particular, MMH ORa=24.5. Perinatal events were observed in 25% (ANN 12%, ORa=16.2) and severe infections (13%, ORa=6.5). Other causes were observed without significant differences with overall mortality in univariate and multivariate analysis with overall mortality risk. These were ECUN (6%) and 01 cases of HIV-MG stage IV (1%), SEUND and TAPS. The comorbidity factors retained were, corticosteroid therapy ORa=0.62 and cesarean section ORa=0.45 had a protective role on overall mortality, while preeclampsia (ORa=2.5) and hypothermia (ORa=1.4) had an aggravating role. The phenotypes which carry the greatest risk of death in our series, Preeclampsia and pathological Doppler with premature birth often induced in emergency (HRP+HELLP syndrome) and neonatal resuscitation measures and consequently ANN and hospitalization. Complications related to prematurity (MMH and TTN) and perinatal events (ANN) were the main causes of death in this context. this scenario is favored by the insufficiency of human and material resources which are far from the standards required in evidence-based neonatal medicine and the absence of an interregional perinatal network system which would make it possible to better coordinate in utero transfers to high-level maternity wards. III. These elements largely explain the anomalies in the management of high-risk pregnancies such as the low rate of antenatal corticosteroid therapy. Evidence-based interventions grouped into care packages focused from the pre-pregnancy period to postnatal care with capacity building of health infrastructures are necessary to reduce avoidable deaths of premature babies in the neonatal period and achieve the target for the 2030 SDGs (12 ‰ live births)

Reçu le, …/…/2023 ; Accepté le, …/…/ 2023.
Vol : 00 / N° : 00
ISSN : 2992-1147

Introduction

La mortalité juvénile notamment dans sa composante **néonatale** et infantile est un des meilleurs indices de l'état sanitaire d'un pays et de son niveau de développement social. La mortalité néonatale est associée à des déterminants tels que la santé maternelle, la qualité et l'accès aux soins médicaux, les conditions socio-économiques et les pratiques de santé publique (1).

Les recensements et les enquêtes successives ont révélé une nette amélioration des chances de survie qui restent toutefois insuffisantes pour atteindre l'objectif de réduction des deux tiers de la mortalité des enfants de moins de cinq ans (2).

Réduire la mortalité néonatale et infantile est un des objectifs du Millénaire pour le développement 2015 et du programme de développement durable 2030 de l'OMS (3,4).

Par conséquent, le profil de la mortalité néonatale donne une information non seulement sur le **risque attribuable à la grossesse et à l'accouchement**, mais aussi sur **la performance du système de soins**.

Il s'agit donc d'un réel problème de santé publique pour lequel la mise **à jour** des données statistiques de la mortalité et de la morbidité néonatale sont primordiales.

L'étude des problématiques de la mortalité néonatale liées au contexte algérien permet d'enrichir une réflexion, déjà entamée, et qui se prolongera certainement dans les années à venir. Dans cette perspective, nous avons réalisé cette étude dont l'objectif est d'étudier l'incidence et les causes de la mortalité dans le service de néonatologie, CHU Néfissa Hamoud.

Méthodes

Il s'agit d'une étude cohorte, prospective allant du 1er janvier 2019 au 31 décembre 2019,

ont été concernées par cette étude toutes les naissances (cohorte exhaustive) nées à la maternité du CHU Hussein Dey (naissance In Born) entre 1er janvier 2019 et 31 décembre 2019.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide des logiciels SPSS 26 et OpenEpi 3.03. Elle a concerné l'ensemble de la série. Une analyse univariée (descriptive) a été effectuée (moyenne ± écart-type et/ou médianes, pour les variables quantitatives et pourcentages pour les variables qualitatives).

Résultats

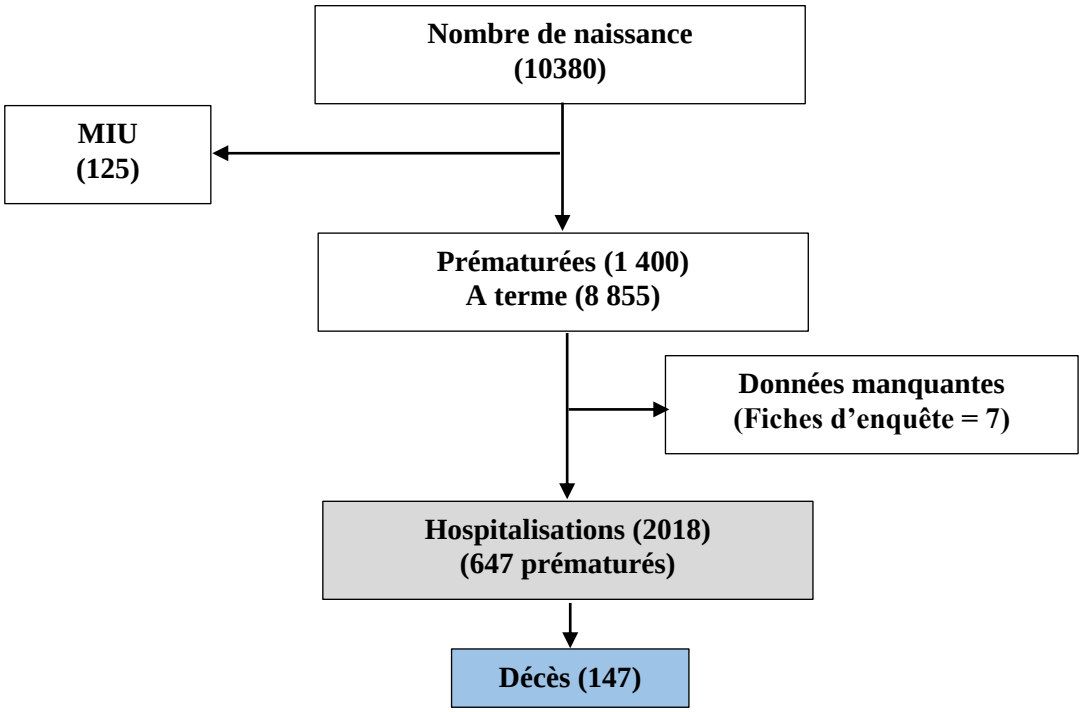

Figure 1*: flow chart*

Au total, on a enregistré 10380 naissances vivantes, dont 1400 naissances prématurées, soit **13,48 %** des naissances vivantes. Parmi ces nouveau-nés prématurés, 647 (46,3 % des naissances prématurées vivantes). **32 cas de** malformations congénitales. Certaines données manquantes de **07** dossiers ont rendu leurs utilisations partielles.

Il existait une différence significative entre la distribution des naissances vivantes à différentes périodes de l'année, p=0.000. Le maximum de naissance étant observée durant la période d'été.

Par ailleurs, on a observé 125 MIU soit 12 ‰ naissances vivantes. Ces dernières n'ont pas fait l'objet d'analyse des causes de décès.

Tableau I : la mortalité néonatale, CHU Nefissa Hamoud, 2019-2020, Alger

Les causes de la mortalité néonatale*					(%)
Complications liées à la prématurité					**60 (40.8)**
		Prématuré	À terme	(%)	
Événements périnataux	ANN	12	11	23 (43.4)	**53 (36.0)**
	SDR	14	2	16 (30.1)	
	Infections	13	1	14 (26.4)	
	Total	48	39	53	
Malformations		9	23		**32 (21.7)**
Indéterminées		0	2		**2 (1.53**
Total					**147 (100)**

**Selon Classification internationale des maladies*

L'Incidence de la mortalité néonatale globale était de **14.6 ‰** naissances vivantes.

L'incidence de la mortalité des prématurés était de **10.4 ‰** naissances vivantes et **77.1 ‰** naissances prématurées vivantes.

La mortalité précoce a été de 92%. Parmi ces derniers, **la mortalité du premier jour (hyperprécoce)** représentait 34% de la mortalité précoce (31/91).

Globalement, les complications liées à la prématurité étaient la première cause de décès. Parmi lesquelles ont été notés les troubles respiratoires (56.5%), l'ECUN (6%) et 01 cas d'hémorragie intracrânienne, stade IV (1%). Les événements périnataux ont été observés dans 25 % (ANN 12 % et infections 13 %) (Tableau II). En fonction de l'âge gestationnel, les causes directes du décès étaient dominées sur l'ensemble des décès par les causes respiratoires (61 %). En chef de file, la MMH (62 %) pour les extrêmes et grands prématurés et le PNO (17 %) compliquant la prise en charge d'une tachypnée transitoire et de la MMH pour la prématurité modérée et tardive. Dans notre série, **L'ANN** était la deuxième cause de décès (43,4 % sur l'ensemble des décès, 15,6 % sur l'ensemble des décès, 12 % comme cause unique) des décès, dans toutes classes d'âge des nouveau-nés.

Tableau II : cause des décès des prématurés (causes malformatives exclues)

Causes du Décès des prématurés		n (%)	n (%)
Respiratoires	MMH	**32** (32.32)	**56 (56.56)**
	TTN	**14 (14.14)**	
	Hémorragie pulmonaire	5 (5.05)	
	Non étiqueté	5 (5.05)	
ANN		**12** (12.12)	**12 (12.12)**
Infections	INBP	1 (1.01)	**13 (13.13)**
	INB	11 (11.11)	
	Mycoses	1 (1.01)	
Associations	MMH-ANN	7 (7.07)	**8 (8.08)**
	MMH-INB	1 (1.01)	
ECUN		6 (6.06)	**6 (6.06)**
Hémorragies intracérébrales		1 (1.01)	1 (1.01)
Mort subite		2 (2.02)	2 (2.02)
TAPS		1 (1.01)	1 (1.01)
Total		99 (100)	99 (100)

Discussion

Les OMD représentent l'engagement le plus large de l'histoire pour lutter contre la pauvreté et les maladies dans le monde. Le quatrième objectif (OMD-4) engage la communauté internationale à réduire la mortalité des enfants de moins de 5 ans de deux tiers entre 1990 et 2015. L'objectif fixé pour l'Algérie en 2015 correspondait à un taux de l'ordre de **16,2 ‰**. Pour Les ODD 2030 (ODD 3.2) engagent tous les pays à éliminer **les décès évitables de nouveau-nés** et d'enfants de moins de 5 ans, à ramener **la mortalité néonatale** à **12** pour 1000 naissances vivantes au plus et la mortalité des enfants de moins de 5 ans à **25** ‰ naissances vivantes (3,4).

Le taux observé de la mortalité néonatale était de **14.6 ‰.** La comparaison de nos résultats avec les données nationales et internationales doit tenir compte de certaines particularités pour interpréter et expliquer les raisons d'éventuelles variations.

Pour les estimations nationales, ces différences sont à prendre avec quelques réserves. En plus du biais de sélection concernant la proportion des naissances prématurées, surtout des extrême et moyen prématuré qui était le double de la moyenne nationale. Une variabilité régionale a été déjà signalée par les différentes études MICS. Pour la MICS-6, les niveaux les plus élevés de la mortalité néonatale ont été constatés dans les EPT du Nord Est, du sud du pays, des Hauts Plateaux Est, du nord centre et des wilayas relevant de l'EPT Nord-Ouest et hauts plateaux centres. D'autre part les variations temporelles peuvent être une autre explication. Pour la MICS-4, les niveaux les plus élevés de la mortalité néonatale ont été constatés dans les EPT du Sud du pays, des Hauts Plateaux Est et des wilayas relevant de l'EPT Nord-Ouest (respectivement de l'ordre de 20.6, 20.3, 19.8 ‰).

Dans ces conditions, **la date et le site de l'enquête** sont un élément à considérer puisque le taux de prématurité, les conditions sanitaires liées à la transition démographique évoluent dans le temps. Le système de santé algérien a subi une transition sanitaire accélérée avec des avancées appréciables en ressources humaines, en infrastructures, en équipements et un financement de plus en plus important et en qualité de soins. Cependant, des insuffisances persistent. Les améliorations n'ont pas été uniformes à travers le pays, et donc des

différences d'accès aux services de santé maternelle et infantile, des écarts des techniques et de la qualité de soins. Ce qui justifie une enquête plus approfondie sur les raisons des variations, des programmes spéciaux et des actions ciblées. L'atteinte de l'OMD 4, en 2015, a été largement conditionnée par les particularités géographiques et spatiales de l'Algérie.

Les conditions hospitalières sont un autre facteur à incriminer dans la variabilité de la mortalité néonatale des prématurés, la naissance de nouveau-nés à haut risque dans des structures adaptées (GHR et USIN) améliore le taux de survie à la sortie.

Les estimations mondiales, doivent aussi, être considérées avec précaution puisque les estimations mondiales ne tiennent pas compte des variations entre les pays. Les systèmes de classification diffèrent, par exemple, la définition de la mortinaissance ; les critères d'inclusion de 500 grammes ou de 22 SA utilisés dans certains pays peuvent entraîner des taux de mortalité néonatale plus faibles que dans les régions où il n'y a pas de limite d'inclusion (5). Cette disparité existe même en Europe. Alors que les problèmes méthodologiques liés à l'enregistrement sont moins problématiques pour les taux de mortalité néonatale que pour les taux de mortalité fœtale.

Les différences dans les décisions éthiques et cliniques concernant les nouveau-nés extrêmes-prématurés peuvent également contribuer aux disparités observées. La variabilité est en outre causée par des attitudes et les législations concernant l'interruption de grossesse due à des anomalies congénitales. Il existe également des variations dans la couverture et l'exactitude des diagnostics prénataux des anomalies congénitales entre les différents pays (10). L'impact de ces attitudes et pratiques en termes de résultats à court ou à long terme a été rarement examiné (7,8).

La prédominance significative des prématurés dans notre série avait déjà été décrite dans la littérature nationale et internationale.

À Blida entre 1999-2006, la prématurité a représenté 42,1 % des causes de décès de la mortalité néonatale précoce, suivie par le syndrome de détresse respiratoire et les infections ; respectivement 17 et 14,4 %. Les infections ont représenté, avec une fréquence relative de 36,2 %, la cause la plus fréquente pour la mortalité néonatale tardive (9).

L'étude de la mortalité néonatale au CHU de Blida entre 1999 à 2006 : le taux de mortalité néonatale globale pouvait être estimé à 22,3 pour 1000 naissances vivantes. Le taux de mortalité néonatale précoce estimé à 19,2 pour 1000 naissances vivantes (9).

Dans notre série, **les causes du décès** étaient dominées par les complications liées à la prématurité (**40.8 %**) suivies par les événements périnataux (**36 %**) parmi lesquels l'ANN dans **43,4** %, le SDR dans **30.1** % et les infections dans **26.4** %. En troisième position, les malformations congénitales (**21,7** %). Ainsi, la répartition des causes dans notre série se rapproche des données internationales.

En Algérie, en l'absence d'une évaluation nationale **exhaustive** de l'incidence des prématurés, les données démographiques disponibles sont réduites à des estimations issues d'enquêtes nationales, régionales et locales ne permettant qu'une analyse partielle du profil épidémiologique des naissances prématurées et surtout de leurs impacts sur la morbi-mortalité néonatale (10,11,12).

Au niveau régional, peu de travaux lui sont consacrés. Au niveau de la Wilaya d'Alger, l'enquête de S.Abrouk en 2000 a retrouvé un taux de prématurité de 7,6% (13), la Société algérienne de pédiatrie (Alger et environs), dans une enquête multicentrique, en 2008 incluant 7 structures hospitalières de néonatologie à Alger, sur 47748 naissances vivantes et 13765 hospitalisations a retrouvé un taux de prématurité de 5,5%. En 2009, une 2ème enquête multicentrique à Alger, soit 66663 accouchements avec un taux de prématurité de 8,3 % (14). Dans la wilaya de Sétif, S. Bouabdallah en 2016 a retrouvé un taux de 3.9

% des naissances vivantes (15). Dans la wilaya d'Oran, N. Heroual et coll. en 2007 a rapporté une prévalence de 7,4 % (16,17).

Concernant les études hospitalières (82–84,204). À la maternité de Kouba à Alger entre 2005 et 2007, la prématurité représentait 6.6 % des naissances vivantes (n=20775) (18). À la maternité de Tlemcen en 2013, sur 407 prématurés hospitalisés, les prématurés simples représentaient 77.89 %, les grands prématurés et les prématurés extrêmes représentaient respectivement 16.71 % et 5.41 % des naissances prématurées vivantes.

L'asphyxie néonatale, deuxième cause du décès et 12 % comme cause unique rend compte,

Nous n'avons pas inclus dans l'étude les mort-nés qui ne sont actuellement pas inclus dans le suivi des objectifs du millénaire pour le développement et restent invisibles dans les politiques mondiales. L'inclusion ou l'exclusion des mortinaissances des déclarations de naissance prématurée aura également un effet variable sur les taux de naissances prématurées en fonction du niveau de revenu de ce pays et sur la mortalité néonatale (19).

L'ANN et les malformations congénitales ne sont pas visibles dans les enquêtes nationales, mais toutes les études hospitalières montrent leurs importances dans la mortalité néonatale chez le nouveau-né à terme.

Références

1. Jennifer Zeitlin, Katherine Wildman, Gérard Bréart, Béatrice Blondel. Péristat : indicateurs de surveillance et d'évaluation de la santé périnatale. Inserm Unité 149 Recherches ; 2003.

2.Bedrouni M. Régionalisation des Objectifs du millénaire pour le développement : quelques repères d'évaluation de la santé infantile en Algérie. Cah Santé. juill 2009;19(3):149-57.

3. ONU. Transformer notre monde : le Programme de développement durable à l'horizon2030. https://undocs.org/pdf?symbol=fr/A/RES/70/1.

4. OMS. Millennium Development Goal 8 gap task force report 2015: taking stock of the global partnership for development. 2015.

5.Joseph KS, Liu S, Rouleau J, Lisonkova S, Hutcheon JA, Sauve R, et al. Influence of definition based versus pragmatic birth registration on international comparisons of perinatal and infant mortality: population based retrospective study. The BMJ. 17 févr 2012;344: e746.

6. WORLD HEALTH ORGANIZATION: REGIONAL OFFICE FOR EUROPE, ProQuest (Firm). European-perinatal-health [Internet]. S.l.: WHO REGIONAL OFFICE FOR E; 2019: https://ebookcentral.proquest.com/lib/qut/detail.action?docID=5916237

7.Bodeau-Livinec F, Marlow N, Ancel PY, Kurinczuk JJ, Costeloe K, Kaminski M. Impact of Intensive Care Practices on Short-Term and Long-term Outcomes for Extremely Preterm Infants: Comparison Between the British Isles and France. Pediatrics. 1 nov 2008; 122(5): e1014-21.

8.Lorenz JM, Paneth N, Jetton JR, den Ouden L, Tyson JE. Comparison of Management Strategies for Extreme Prematurity in New Jersey and the Netherlands: Outcomes and Resource Expenditure. Pediatrics. 1 déc 2001 ;108(6):1269-74.

9.Bezzaoucha A, El Kebboub A, Aliche A. Évolution de la mortalité néonatale au CHU de Blida (Algérie) de 1999 à 2006. Bull Société Pathol Exot. févr 2010;103(1):29-36.

10.ONS. démographie Algérienne 2017. 2017 ; 28.

11.Belamri S, Aouba A, Pavillon G, Jougla E. Connaissance des causes de décès en Algérie. Étude des décès enregistrés par l'INSP. Méthodes et premiers résultats. Rev DÉpidémiologie Santé Publique. juin 2010;58(3):226-30.

12.Institut National de Santé Publique. Transition épidémiologique et système de santé : Projet TAHINA. 2007.

13.S Abrouk. Incidence et facteurs de risque de la mortalité et de la morbidité périnatales dans la wilaya d'Alger. Alger ; 2000.

14.Haridi M. Prématurité en Algérie : Etat des lieux. 2010 ;54.

15.Bouabdallah-Guenane S. Aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs de la prématurité dans la région de Sétif. Setif ; 2016.

16.Heroual N, Tadjeddine A. Prématurité et mortalité néonatale entre 2003–2007, Oran, Algérie. Rev DÉpidémiologie Santé Publique. sept 2014;62:S249.

17.Heroual N, Tadjeddine A. Mortalité évitable chez les nourrissons âgés de moins d'un an à Oran,

Algérie. Rev DÉpidémiologie Santé Publique. oct 2013;61:S331.
18. S Alhallak, S Benkrada,, M Derguini. Néonatalogie Devenir des prematurés de 1500 grs et moins dans la maternité de Kouba 2005-2007. Arch Pédiatrie. 2008 ;15(5) : 2.
19.Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. oct 2018;52:3-12.

Revue Algérienne de Santé Publique

Ostéochimionécrose spontanée chez une patiente édentée non appareillée sous Dénosumab : A propos d'un cas.

Spontaneous osteochimionecrosis in an edentulous patient with no braces on Denosumab: A case report.

H. AMMAR BOUDJELAL[1], A. BOUAMRA[2], M. A. MELZI[3], R. BARECHE[1], S. MAOUENE[1], S. MEDDAH[1].

[1]Faculté de Médecine de Blida, université Blida1, Algérie.
[2]Institut National de Santé Publique, Algérie
[3]Centre Anticancer de Blida, Algérie

Mots clés
Dénosumab,
Ostéochimionécrose,
ONM,
Effets secondaires,
Chimiothérapie,
Cancer

Résumé
Depuis son approbation en 2010, le Dénosumab, anticorps monoclonal humain, a fait ses preuves dans le traitement de l'ostéoporose, mais également dans le traitement des métastases osseuses de certaines pathologies malignes. Plus récemment, des cas d'ONM ont été rapportés chez des patients traités par Dénosumab, nombreux sont les cas signalés suite à des avulsions dentaires, exceptionnels sont les cas d'ONM spontanées sans aucune cause évidente. C'est précisément le cas de notre patiente édentée , non appareillée, ayant souffert d'ONM à la suite d'un traitement par Dénosumab.

Key words
Denosumab,
Osteochimionecrosis,
ONM,
Side effects,
Chemotherapy,
Cancer,

Abstract
Since its approval in 2010, Denosumab, a human monoclonal antibody, has proved its worth not only in the treatment of osteoporosis, but also in the treatment of bone metastases from certain malignant pathologies. More recently, cases of ONM have been reported in patients treated with Denosumab, numerous cases have been reported following dental avulsions, and spontaneous
s ONM with no obvious cause is rare. This is precisely the case of our edentulous, non-orthotic patient, who suffered from ONM following treatment with Denosumab.

Reçu le, …/…/2023 ; Accepté le, …/…/ 2023.
Vol : 00 / N° : 00
ISSN : 2992-1147

Introduction

Depuis son approbation en 2010, le Dénosumab, anticorps monoclonal humain, a fait ses preuves dans le traitement de l'ostéoporose, mais également dans le traitement des métastases osseuses de certaines pathologies malignes(1,2).

Décrit pour la première fois en 2003 par Marx(3), l'ostéochimionécrose (ONM) des maxillaires est un effet secondaire bien connu des traitements par bisphosphonates. Elle est caractérisée par la mise à nu d'os nécrotique dans la cavité orale persistant depuis plus de huit semaines en l'absence d'antécédent de radiothérapie dans la région cervico-faciale ou d'antécédents de métastases osseuses des mâchoires(4).

Plus récemment, des cas d'ONM ont également été rapportés chez des patients traités par Dénosumab(5), nombreux sont les cas signalés suite à des avulsions dentaires, exceptionnels sont les cas d'ONM spontanée sans aucune cause évidente. C'est précisément le cas de notre patiente édentée, non appareillée, ayant souffert d'ONM à la suite d'un traitement par Dénosumab, que nous étudions aujourd'hui.

Rapport du cas

Il s'agit d'une patiente âgée de 53 ans, adressée à notre clinique dentaire par son médecin traitant, suite à des douleurs spontanées dans la région mandibulaire. L'entretien médical a révélé que la patiente avait un cancer du sein métastatique traité par chimiothérapie conventionnelle et Bisphosphonate pendant deux ans. Actuellement, la patiente est sous Denosumab. Toutes ces informations étant consignées d'une façon exhaustive sur une lettre de liaison rédigée par l'oncologue traitant.

L'examen clinique exobuccal pratiqué initialement ne révèle ni la présence d'adénopathies cervico-faciales ni l'existence de troubles sensitifs. Cependant, l'examen endobuccal de la mandibule a révélé deux expositions osseuses sur le côté vestibulaire de la crête mandibulaire droite édentée dans la région molaire (Fig. 1), ainsi qu'une autre exposition osseuse sur le côté vestibulaire de la même crête dans la région molaire gauche (Fig. 2). Les deux zones présentent une lésion osseuse de moins d'un centimètre de diamètre, entourée d'une muqueuse inflammatoire. La palpation des deux zones est douloureuse, mais sans écoulement séreux ou purulent.

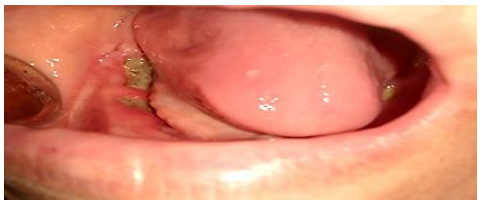

Figure 1:*exposition osseuse: région mandibulaire postérieure droite.*

Figure 2:*exposition osseuse : région mandibulaire postérieure gauche.*

Le diagnostic d'ostéochimionécrose des maxillaires(ONM) a été rapidement posé et une approche thérapeutique a été définie.

Un lavage avec une solution antiseptique est effectué, associé à une prescription médicamenteuse pendant 10 jours à base de : Clamoxyl 1g deux fois par jour associé au métronidazole 500 mg deux fois par jour, un antalgique palier II de type Co doliprane à raison de 500 mg deux fois par jour et un bain de bouche à base de chlorhexidine trois fois par jour. Des examens complémentaires radiologiques et biologiques ont été demandés, de type panoramique dentaire et phosphatases alcalines. Une lettre déclarant cet incident est adressée à l'oncologue traitant, ce dernier, après avoir été prévenu, a décidé d'arrêter le traitement anti RANK (Dénosumab).

Après 3 mois de sa première consultation, la patiente revient, cette fois avec une limitation de l'ouverture buccale estimée à 2 cm, un accident infectieux dans la région mandibulaire droite

objectivé par une tuméfaction occupant pratiquement l'angle mandibulaire droit, bien limitée, recouverte d'un tégument légèrement rosé, la palpation est douloureuse et garde le godé.

Un traitement d'urgence est instauré, un drainage exobuccal (Fig.3) et des lavages endo buccaux, faits avec difficulté causée par la limitation d'ouverture buccale, à base de solution bétadinée, de même qu'un prélèvement bactériologique.

Une prescription médicamenteuse probabiliste a été prescrite et ajustée après les résultats de la culture microbiologique ,celle-ci était en faveur d'une infection microbienne à prédominance des germes anaérobies stricts .

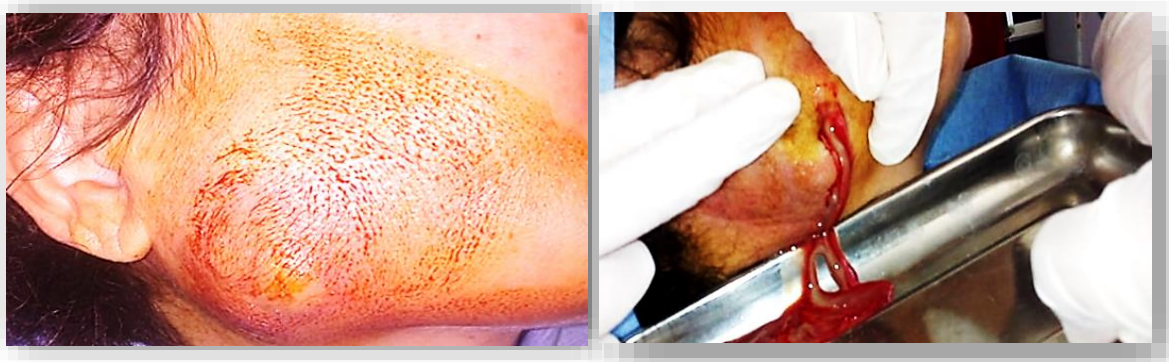

Figure 3:*drainage exobuccal.*

Le panoramique dentaire ne révèle aucune particularité, l'imagerie ne permet pas à elle seule d'affirmer le diagnostic d'ostéochimionécrose.

La scintigraphie osseuse est la technique la plus sensible pour mettre en évidence un foyer d'ostéonécrose précoce. Cependant, ce type d'imagerie fixe l'ensemble des foyers inflammatoires de façon non spécifique et il est difficile de différencier un foyer infectieux dentaire d'une ONM (6,7). Par conséquent, le recours au Cone Beam pour évaluer l'étendue de l'ONM est devenu une nécessité et constitue notre meilleure alternative.(Fig.4)

Figure 4: *ostéolyse de la région mandibulaire postérieure.*

Une semaine après, une régression clinique de la tuméfaction (Fig.5) et la douleur. La difficulté de prise en charge de cette patiente est argumentée par l'absence de consensus de prise en charge, bien que l'ONM ait été décrite et identifiée de façon clinique depuis plus de 10 ans, la physiopathologie est toujours mal élucidée. De même, aucune étude n'a déterminé de façon précise l'incidence de cette pathologie(8).

Figure 5:*régression de la tuméfaction(J8).*

Une alternative non chirurgicale a été retenue comme option thérapeutique, impliquant des lavages endobuccaux avec une solution de Bétadinée, suivis d'un curetage des lésions nécrotiques, induisant un saignement local dans l'espoir de revasculariser l'os nécrosé.

Le non-respect des rendez-vous programmés, dû aux difficultés de déplacement de la patiente,

rend la prise en charge délicate et le pronostic plus sombre.

Discussion

Les premiers cas d'ONM liés au Dénosumab ont été rapportés dès 2010(9) . Coïncide avec la première année d'autorisation sur le marché aux États-Unis.(10)

Le Dénosumab est utilisé dans le traitement des tumeurs solides avec métastases osseuses. Il peut également être utilisé dans la prise en charge du myélome multiple et des tumeurs osseuses à cellules géantes. Les doses utilisées pour ce type de pathologies sont différentes de celles dans le cadre de l'ostéoporose. La fréquence d'administration et la durée du traitement varient également.

Dans la revue de De Boissieu et coll en 2017 (11), nous retrouvons six études où le Dénosumab est utilisé pour des pathologies cancéreuses (cancer du sein et de la prostate), sur les treize incluses dans l'article, 85 cas d'ostéochimionécroses ont été recensés, sur 6016 sujets. Un seul de ces articles définit précisément l'ostéochimionécrose. Il est également à noter que certains suspectent une ONM, mais n'en comptabilisent aucune.

Pittman et coll(12) ont comparé les effets secondaires entre le Dénosumab et l'acide zolédronique administrés dans le traitement des métastases osseuses. Ils ont comptabilisé 1,8 % d'ONM pour les patients sous Dénosumab contre 1,3 % pour les patients

sous Bisphosphonates en IV. Le survenu de cet évènement fait suite à des avulsions dentaires dans 61,8 %. Par ailleurs, Irelli et coll(7) ont estimé 2 % d'ONM pour les patients traités par Dénosumab versus 1,4 % pour le groupe traité par Bisphosphonates. Néanmoins, le groupe étudié est moins important que celui de Pittman.

Comme dans les 2 revues précédentes, Rugani et coll (13)ont retrouvé une prévalence d'ostéochimionécrose légèrement supérieure pour les patients traités par Dénosumab par rapport à ceux traités par acide zolédronique, sans toutefois montrer une différence significative. Par ailleurs, la revue de Khan (14) a montré une incidence similaire du taux d'ONM entre les patients traités par Bisphosphonates et Dénosumab. Il relève également que les ONM dues au Dénosumab ont eu une guérison plus rapide que celles dues aux Bisphosphonates.

Beaucoup de revues de littératures qui sont intéressées à la comparaison entre l'incidence ONM suite au Dénosumab et ONM suite aux Bisphosphonates, les résultats sont pratiquement similaires ou un peu plus élevés pour ceux qui sont sous Dénosumab. Boquete-Castro et coll (15)ont documenté les facteurs de risques associés à la probabilité de développer une ONM. Dans plus de 70 % des cas, la nécrose est associée à une avulsion dentaire (16). Le port de prothèse amovible est lui aussi mis en évidence dans 77 % des ONM. Une mauvaise hygiène buccodentaire est également retrouvée dans 71 % des cas (17) . Des associations avec des traitements antiangiogéniques et des chimiothérapies sont aussi retrouvées fréquemment ,20% pour les traitements antiangiogéniques et 75% pour les chimiothérapies (17).

Les auteurs ont convenu que la cause locale est souvent traumatique, qu'il s'agisse d'avulsion dentaire ou bien d'une prothèse traumatisante. L'ONM spontanée n'a pas été rapportée au niveau de la littérature.

Peu d'articles ont étudié l'incidence de l'ONM liée au Dénosumab en présence d'antécédents de traitement par Bisphosphonates, tout comme le présent cas que nous étudions.

La demi-vie de Dénosumab, elle se situe entre 26 et 28 jours. Cinquante-trois pour cent des patients n'avaient plus de quantité mesurable de Dénosumab six mois après la dernière dose administrée(18,19).La demi-vie des Bisphosphonates est très longue, presque 10 ans (20),ce qui explique l'effet synergique de développement d'ONM en cas d'antécédent de Bisphosphonates chez les patients qui sont sous Dénosumab .

Conclusion

Le Dénosumab notamment lorsqu'il est associé à des antécédents de traitements par Bisphosphonates intraveineux est responsable d'une augmentation de l'incidence de cas d'ONM.

Le traitement par Dénosumab doit être suspendu en cas d'ONM déclarée. La meilleure attitude reste la prise en charge préventive avant l'instauration d'un traitement par Dénosumab.

Références

1. Rizzoli, R., Yasothan, U., & Kirkpatrick, P. (2010). Denosumab. Nature Reviews Drug Discovery, 9(8), 591-592.

2. Zaheer, S., LeBoff, M., & Lewiecki, E. M. (2015). Denosumab for the treatment of osteoporosis. Expert opinion on drug metabolism & toxicology, 11(3), 461-470.

3. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg. sept 2003;61(9):1115-7.

4. Pazianas, M., Miller, P., Blumentals, W. A., Bernal, M., & Kothawala, P. (2007). A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. Clinical therapeutics, 29(8), 1548-1558.

5. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. J Oral Maxillofac Surg. 2014;72(10):1938–56.

6. Hellstein J. Osteochemonecrosis: An Overview. Head Neck Pathol. déc 2014;8(4):482-90.

7. Irelli, A., Cocciolone, V., Cannita, K., Zugaro, L., Di Staso, M., Baldi, P. L., ... &

8. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al.American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-

9.Aghaloo, T. L., Felsenfeld, A. L., & Tetradis, S. (2010). Osteonecrosis of the jaw in a patient on Denosumab. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 68(5), 959-963.

10.DE, P. L. D. D. E. THERAPIES CIBLEES INDUISANT DES OSTEOCHIMIONECROSES DES MAXILLAIRES: REVUE DE LA LITTERATURE ET PROTOCOLE DE SOINS.

11.de Boissieu P, Kanagaratnam L, Mahmoudi R, Morel A, Dramé M, Trenque T. Adjudication of osteonecrosis of the jaw in phase III randomized controlled trials of denosumab: a systematic review. Eur J Clin Pharmacol. mai 2017;73(5):517-23.

12.Pittman K, Antill YC, Goldrick A, Goh J, de Boer RH. Denosumab: Prevention and management of hypocalcemia, osteonecrosis of the jaw and atypical fractures: Denosumab: rare toxicities. Asia Pac J Clin Oncol. août 2017;13(4):266-76.

13.Rugani, P., Walter, C., Kirnbauer, B., Acham, S., Begus-Nahrman, Y., & Jakse, N. (2016). Prevalence of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with breast cancer, prostate cancer, and multiple myeloma. Dentistry journal, 4(4), 32.

14.Khan A, Morrison A, Cheung A, Hashem W, Compston J. Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management in 2015. Osteoporos Int. mars 2016;27(3):853-9.

15.Boquete-Castro, A., Gómez-Moreno, G., Calvo-Guirado, J. L., Aguilar-Salvatierra, A., & Delgado-Ruiz, R. A. (2016). Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials. Clinical oral implants research, 27(3), 367-375.

16. Fizazi, K., Carducci, M., Smith, M., Damião, R., Brown, J., Karsh, L., ... & Goessl, C. (2011). Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. The Lancet, 377(9768), 813-822.

17. Stopeck AT, Lipton A, Body J-J, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, et al.

Ficorella, C. (2016). Bone targeted therapy for preventing skeletal-related events in metastatic breast cancer. Bone, 87, 169-175.

2014 update. J Oral Maxillofac Surg. Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. J Clin Oncol. 10 déc 2010;28(35):5132-9.

18. Dictionnaire VIDAL. PROLIA®. Issy-les-Moulineaux : Vidal ; 2014, p.1986-1989.

19. Dictionnaire VIDAL. XGEVA® Issy-les-Moulineaux : Vidal ; 2014, p.2794-2796.

20. Bone HG, Tucci JR, Rodriguez-Portales JA, Gupta J, Liberman UA. Ten Years' Experience with Alendronate for Osteoporosis in Postmenopausal Women. N Engl J Med. 2004;11. 2014;72(10):1938–56.