ISSN:2716-7879

2020

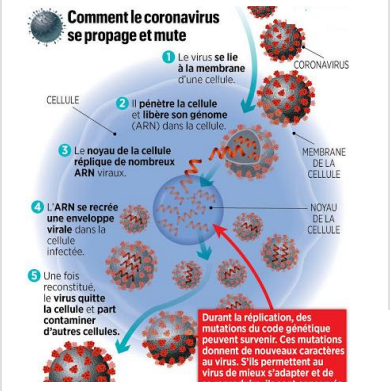
Numéro : 03

Revue Aurassienne du laboratoire

RAL

Physiopathologie

LCBM
LABORATOIRE CENTRAL DE BIOLOGIE MEDICALE
CLCC BATNA



SARS - COV - 2 COVID - 19

VOLUME 01

Septembre 2020

Revue du Laboratoire Central de Biologie Médicale-CLCC-Batna
Trimestrielle

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION
Professeur A.KASSAH-LAOUAR

REDACTION

Rédactrice en chef
Docteur M.K KHEBRI
Rédactrice en chef adjointe
Docteur N.ACHACHI

COMITE DE REDACTION
MK. Khebri
N. Achachi
H. Zemmouri
N. Benkhelfalah
N. Chaabane
A. Benbouza
A. Bouali
A. Benharra
A.Moumen-Messaoud
A.H. Mekki
M. Lahmar

COMITE SCIENTIFIQUE

Professeur A.KASSAH-LAOUAR
Professeur Ag.M.BENMEHIDI
Professeur Ag.A.TOBBI
Professeur A.AYACHI
Professeur H.BENBOUZA
Docteur L.LOUCIF

Mise en ligne
Docteur A.Bouali
Docteur A.H Mekki
Docteur A.Moumen-Messaoud

La Revue Aurassienne du Laboratoire est publiée trimestriellement par le LCBM du CLCC de Batna.
C'est une revue de formation et d'information du Laboratoire.
La RAL est une propriété du LCBM-CLCC-Batna

R A L 03 : septembre 2020
REVUE AURASSIENNE DU LABORATOIRE

Sommaire

Editorial 1
L'invité du numéro 2
COVID-19 : physiopathologie d'une maladie tueuse 3
Les antibiotiques : de la définition princeps à la totorésistance 29
Incidence des ISO dans un service de chirurgie du CHU de Batna 48
Mise en place d'un système de surveillance ISO « Expérience du CHU de Batna» 52
ISO à germes multi résistants chez une patiente présentant un Tuberculome cérébral: A propos d'un cas et revue de la littérature 57
Prise en charge des carcinoses péritonéales par une cytoreduction Suivie d'une chimiothérapie intrapéritonéale hyperthermique (chip) durant la pandémie COVID-19 61
Quel impact des biomarqueurs des cancers colorectaux en pratique clinique et stratégie thérapeutique ? 67
Vers un nouveau biomarqueur du cancer colorectal. Quel avenir ? 75
Profil cinétique du marqueur tumoral « PSA » : étude chez des patients atteints du cancer de la prostate au niveau du CLCC de Batna 79
Composition chimique et activité antibactérienne de *Thymus algeriensis* Boiss & Reut.de la région de Batna Algérie 85
Apport du calcul du segment QT dans la COVID-19 91
Les troubles de rythme asymptomatiques 95
Infestation naturelle par un Méningo-encéphalite Amibienne Primitive Chez une vache et une brebis dans l'Est Algérien 99
Septicémie à *Geotrichum Capitatum* chez une patiente atteinte de leucémie lymphoïde aigue 104
Evaluation de la surveillance du programme d'éradication de la poliomyélite dans la wilaya de Batna 2005-2019 108
Situation de la COVID-19 en Algérie et dans le Monde 114
Louis Pasteur (3ème partie) 115
Evènement du mois : cérémonie officielle d'inauguration de l'association de microbiologie clinique des Aurès (AMiCA) 120
Condoléances 125
Hommage 126
Epingle du numéro 127
Quiz 128
Mots croisés 129
Quiz Corrigé 131
Mots croisés Corrigé 132
Instructions aux auteurs 133

Editorial : du nouveau ?

En cet automne 2020, nous présentons de manière conjointe ce troisième numéro de la Revue, Aurassienne du Laboratoire comme nous l'avions fait lors de la sortie du numéro zéro en Décembre de l'année 2019. Un rythme moyen de publication de quatre numéros par an peut être considéré comme relativement acceptable pour une nouvelle revue, mais doit être apprécié à la lumière des deux faits ci-après. Tout d'abord, la relative jeunesse, du moins en Algérie, du domaine de recherche médicale. En second lieu, notre revue, bien qu'affichant sa préférence pour des articles en langue française sur le sujet, avec de temps à autre une certaine amélioration, pas seulement dans le sens biologie-biologie, mais aussi dans les autres domaines de la santé, clinique, chirurgie et autres. Il est donc temps de montrer brièvement dans quelles conditions ces numéros ont été obtenus, en nous concentrant ici sur les aspects éditoriaux, domaine de compétence privilégié des Rédacteurs en chef. Souhaitant dépasser une présentation classique des articles contenus dans le présent numéro, nous avons donc préféré les inclure - tout en leur accordant la place qui leur revient dans un ensemble plus vaste, présentant en quelque sorte un bilan de l'évolution récente de notre discipline à travers les efforts de l'équipe de rédaction pour en assurer la diffusion. Mais ce bilan sera précédé, comme il se doit, par quelques informations sur les modes de fonctionnement de la Revue, avec un accent particulier sur les mécanismes de sélection qui ont abouti à la publication des numéros successifs.

Aussi cet automne a vu l'inauguration officielle et solennelle de l'Association de Microbiologie Clinique des Aurès (AMiCA) qui va abriter sous ces ailes tous les biologistes désireux adhérer à ce mouvement associatif scientifique et bénéfique pour la région.

La deuxième vague de la pandémie a déjà commencé et de nombreux pays ont vu l'augmentation du nombre de nouveau cas. Es-ce que l'Algérie est dans la même situation épidémiologique que l'Europe et les pays voisins du Maghreb ? Peut-on prévoir l'évolution de la pandémie ou prédire d'une éventuelle seconde vague ?

Professeur A.KASSAH-LAOUAR
Directeur de la publication

L'invité du numéro

Professeur El-Monsif Benabbas
Doyen de la Faculté de Médecine de Batna
Spécialiste en médecine légale

Bonjour Mr le Doyen,

Mr le Doyen de la Faculté de Médecine parlez-nous, sur la gestion pédagogique durant la pandémie de la COVID-19 ?

En l'état actuel de la situation sanitaire en Algérie, liée à la pandémie de la covid-19, devant l'incertitude du profil épidémiologique de cette dernière et devant la nécessité de la reprise de l'enseignement des sciences médicales, un certain nombre de précautions et de dispositions doivent être prises sur recommandation de la conférence nationale des doyens des facultés de médecine à savoir :

1. **Enseignement théorique**

- Organisation et préconiser l'enseignement à distance.
- Réserver l'enseignement en présentiel, à l'issue de l'enseignement à distance, pour des séances de révision encadrées par les enseignants.

2. **Enseignement pratique (stages cliniques à l'hôpital)**

- Répartition en groupes d'étudiants limités à affecter, alternativement, aux hôpitaux.
- Accès interdits aux étudiants des services médicaux réservés aux patients atteints de covid-19.
- Large utilisation des équipements de simulation.
- Utilisation de l'audio-visuel dans des travaux dirigés.
- Stages pratiques non réalisables du fait de la pandémie, seront considérés comme des dettes (crédits), à satisfaire quand la situation sanitaire le permet.

3. **Evaluations et enseignements en présentiel**

- Utilisation de l'ensemble des locaux pédagogiques disponibles à la fois.
- Règles à respecter dans les locaux pédagogiques :
  a. Prise de température dès l'accès au local pédagogique.
  b. Mise à disposition de solution/gel hydro-alcoolique.
  c. Port du masque obligatoire (à fournir aux étudiants).
  d. Respect de la distanciation sociale (physique), 1 mètre et demi.
- Interdiction de regroupements d'étudiants au sein de la faculté.

Mr le Doyen, comment évaluez-vous l'enseignement à distance (par vidéo-conférence) ?

Sur recommandation du ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique et des orientations de la conférence nationale des doyens des facultés de médecine, nous avons sollicité la participation de l'ensemble des enseignants à dispenser cet enseignement à distance et à travers la plate-forme, c'est ce qui a été réalisé par la majorité des enseignants. Un grand nombre de vidéo-conférence a été réalisé.

Cet enseignement a été suivi pratiquement par la majorité des étudiants.

Que Pensez-vous Mr le Doyen de notre Revue Aurassienne du Laboratoire ?

La revue Aurassienne du laboratoire constitue un élément positif et représente un canal de diffusion dans de nombreux domaines notamment en microbiologie. La communauté scientifique nationale par le biais de l'évaluation des articles contenus dans cette revue aura un impact positif et une évaluation de la qualité du contenu de la revue.

Nous souhaitons que l'évaluation complète de la qualité de cette revue scientifique prendra les éléments indispensables pour la viabilité de cette revue à savoir :

1. La qualité scientifique du contenu de la revue
2. Sa pertinence pour le développement
3. Sa disponibilité et sa visibilité

COVID-19 : Physiopathologie d'une maladie tueuse

Microbiologie clinique
Revue de la littérature

A.KASSAH-LAOUAR
LCBM-Fac.med.-Batna

Résumé
La maladie COVID-19 due au virus SARS-CoV-2, nommée COVID-19, conduit dans certains cas à une réaction immunitaire inadaptée et à des troubles de la coagulation responsables d'un véritable sepsis viral. Dans cette revue, nous faisons un décompte des mécanismes physiopathologiques propres à chacune des phases de la maladie – virale, immunitaire et pro-thrombotique. Enfin, nous précisons les mécanismes physiopathologiques mis en jeu dans chaque organe dont l'atteinte a été décrite dans les études cliniques.
Mots clés: *COVID-19, SARS-CoV-2, Physiopathologie, Immunité, Thromboses*

Summary
The COVID-19 disease caused by the SARS-CoV-2 virus, called COVID-19, leads in some cases to an inadequate immune response and to bleeding disorders responsible for true viral sepsis. In this review, we take stock of the pathophysiological mechanisms specific to each phase of the disease - viral, immune and pro-thrombotic. Finally, we specify the physiopathological mechanisms involved in each organ whose involvement has been described in clinical studies.
Keywords*: COVID-19, SARS-CoV-2, Pathophysiology, Immunity, Thrombosis*

Introduction

Le monde est confronté aujourd'hui à une grave pandémie nommée COVID-19 due au nouveau virus SARS-CoV-2, qui a commencé en Chine en fin de l'année 2019. Fin décembre 2019, un nouveau coronavirus était identifié dans la ville de Wuhan, province de Hubei en Chine, chez des patients qui présentaient des pneumopathies sévères inexpliquées [1].

La ville de Wuhan se situe dans la Province Chinoise du Hubei, 7ème ville chinoise, peuplée de 11 millions d'habitants. Le cluster semble centré sur le South China Seafood Market, un vaste marche de fruits de mer et d'animaux vivants [2].

Le 30 décembre, l'administration de Wuhan émet un premier avis d'alerte avec des recommandations concernant la prise en charge de cette infection. L'étiologie en reste indéterminée, et la question d'une origine bactérienne (peste, legionellose), ou d'une infection virale (précédent SARS-CoV) est posée. Après la tenue d'un symposium dans plusieurs hôpitaux de la ville à propos de la prise en charge thérapeutique de cette pneumonie. Le bureau régional de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est informe de 44 cas de pneumonies inexpliquées, dont 11 patients dans un état grave. Le 1er janvier, le marché de Wuhan ferme ses portes pour raisons sanitaires. Le virus responsable de la pneumonie sera identifié rapidement comme un coronavirus [3], apparente au virus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS.

Le 30 janvier, l'OMS déclare l'infection officiellement comme une urgence de sante publique de portée internationale.

En février 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) attribua le nom de COVID-19 pour désigner la maladie causée par ce virus, initialement appelé nCoV-2019, puis SARS-CoV-2 par le comité international de taxonomie des virus [4-6]

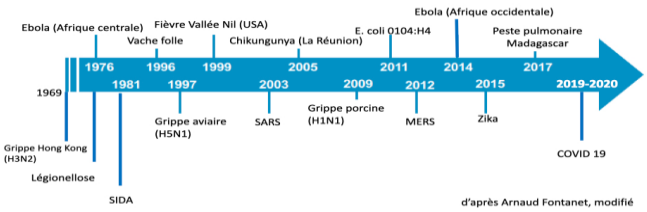


Figure 1. Evolution dans le temps des dernières pandémies

La maladie se répand rapidement, le 25 février, pour la première fois, le nombre de cas nouveaux diagnostiqués hors Chine dépasse ceux en Chine. Le 11 mars 2020, l'OMS déclare l'état de

Correspondance *: Professeur Ahmed Kassah-Laouar Laboratoire Central de Biologie Médicale –Centre de Lutte Contre le Cancer-Route de Tazoult/Lambèse-05000-Batna-Algérie*
Email :prkassah@yahoo.fr
ISSN:2716-7879

pandémie. L'Europe est frappée de plein fouet, avec au premier rang des pays atteints l'Italie suivie par l'Espagne, la France, la Grande-Bretagne.

Après le SARS-CoV-1 en 2002 en Chine, puis le MERS-CoV en 2012 dans la péninsule arabique responsables de syndromes de détresse respiratoire souvent mortels, il s'agit de la troisième menace sanitaire mondiale liée à un coronavirus en moins de vingt ans [6]. Le SARS-CoV-2, comme son prédécesseur, le SARS-CoV-1, utilise comme récepteur pour sa pénétration à l'intérieur de la cellule cible de l'hôte, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) [7] Après une incubation de cinq jours environ, 70 % des patients infectés développent des siognes cliniques et la maladie évolue en plusieurs phases, clinico-biologiques avec mobilisation du système immunitaire conduisant quelques fois à un orage cytokinique , ce état dysimmunitaire, pour certains auteurs, à un sepsis viral. [8]

Virologie

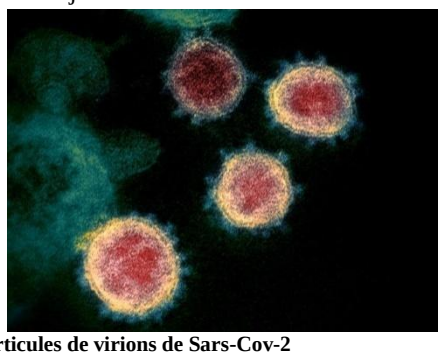
SARS-CoV-2 **(acronyme anglais de *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) est le sigle du** coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère**. Il est parfois partiellement francisé en** SRAS-CoV-2**. Ce coronavirus, découvert en décembre 2019 dans la ville de Wuhan (province de Hubei, en Chine), est une nouvelle souche de l'espèce de coronavirusSARSr-CoV.**

Les coronavirus sont des virus à ARN simple brin de polarité positive, enveloppés, avec une capside hélicoïdale de 26 à 32 kB, de la famille des *Coronaviridae*. Avant la description de ce nouveau virus, 6 coronavirus étaient connus pour infecter l'homme. Les coronavirus communs, très fréquents, responsables d'IVRS (229E, OC43, NL63, HKU1), et le MERS-CoV et le SARS-CoV, qui peuvent entrainer des pneumonies sévères. Ce nouveau coronavirus (SARS-CoV-2) est un bêta-coronavirus du groupe 2B, dont fait partie le SARS-CoV, avec lequel il partage plus de 70% d'homologie [9].

Le Sars-CoV-2 est le nom officiel du nouveau coronavirus identifié le 9 janvier 2020 dans la ville de Wuhan, chef-lieu de la province du Hubei en Chine. D'abord appelé coronavirus de Wuhan ou 2019-nCoV, le nom a été proposé par *International Committee on Taxonomy of Viruses*, l'organisme en charge de la classification des virus [10].

Le Sars-CoV-2, septième coronavirus humain

Le SARS-CoV (ou SARS coronavirus) est un virus appartenant à l'l'ordre des *Nidoviralese*, famille des *Coronaviridae*, sous famille *coronavirinae*, genre *Coronavirus*. C'est un virus enveloppé à ARN simple-brin linéaire de la famille des bétacoronavirus. Il possède un génome de type ARN linéaire positif, les 29. 0903 nucléotides codent pour une dizaine de protéines. Il est encapsidé dans une petite particule virale sphérique d'une centaine de nanomètres de diamètre. Des glycoprotéines virales sont retrouvées en surface, ancrée dans la membrane d'enveloppe d'origine cellulaireTout comme le Sars-CoV, agent étiologique du Sras, il fait partie du sous-genre des *Sarbecovirus*. S'ils sont proches génétiquement, ces deux virus sont tout à fait distincts. Il n'existe que sept souches de coronavirus humaines [9].



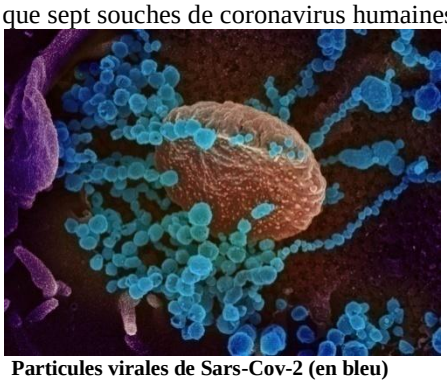


Figure2. Particules de virions de Sars-Cov-2 Particules virales de Sars-Cov-2 (en bleu) à l'assaut d'une cellule
https://www.sciencesetavenir.fr/sante/le-coronavirus-covid-19-en-images_141916

Phylogénie et structure du SARS-CoV-2

Avant la description de ce nouveau virus, 6 coronavirus étaient connus pour infecter l'homme Il existe **quatre sous-groupes principaux de coronavirus**, appelés alpha, bêta, gamma et delta. Et **sept formes** différentes dont quatre communes (moins graves que les autres) :

- 229E (alpha coronavirus), NL63 (alpha coronavirus), OC43 (bêta-coronavirus), HKU1 (bêta-coronavirus)

Et trois plus graves :

SRAS-CoV (le bêta-coronavirus qui cause le Syndrome respiratoire aigu sévère, ou SRAS, identifié en Chine en 2002).,**MERS-CoV** ("*Middle East Respiratory Syndrome CoronaVirus*"), (le coronavirus bêta qui provoque le syndrome respiratoire du Moyen-Orient, ou MERS découvert en 2012 en Arabie Saoudite)., Sars-SoV-2 ou Covid-19 est pour la première fois identifié en Chine (Wuhan) en décembre 2019. Le SARS-COV2 est un bêta-coronavirus du groupe 2B, dont fait partie le SARS-CoV,Ce coronavirus a beaucoup de similitudes avec celui du SRAS (origine animale, identique génétiquement à 80%, responsable d'infections pulmonaires) mais aussi des différences notables pour les scientifiques au niveau de sa contagion. Il est contagieux dès le début des symptômes voire parfois en l'absence de symptômes alors que le Sras l'était quelques jours après les premiers symptômes. Il existe aussi des formes bénignes et asymptomatiques du Covid-19 alors que le SRAS n'entraînait que des formes sévères. [11-13].

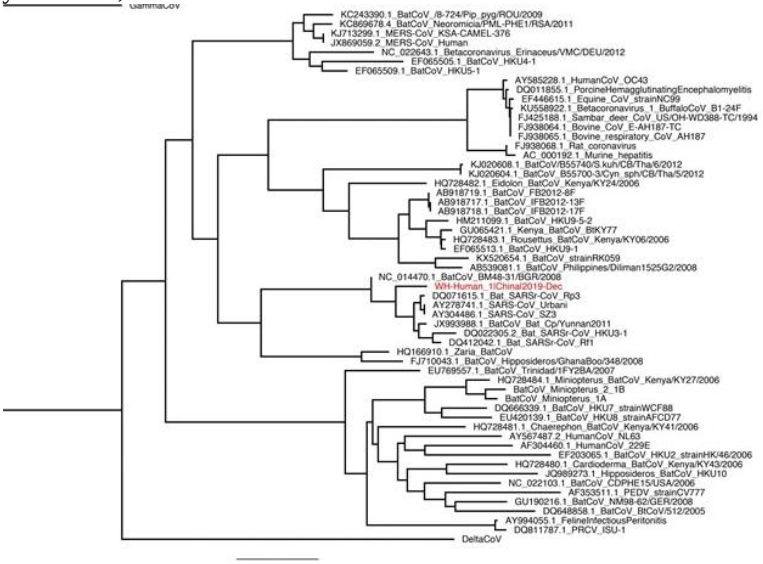


Figure 3.

Preliminary maximum likelihood phylogenetic analysis of novel Wuhan, China human CoV in red, GenBank (accession MN908947)
Novel CoV seq data from: http://virological.org/t/initial-genome-release-of-novel-coronavirus/319. The Shanghai Public Health Clinical Center & School of Public Health, in collaboration with the Central Hospital of Wuhan, Huazhong University of Science and Technology, the Wuhan Center for Disease Control and Prevention, the National Institute for Communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control, and the University of Sydney, Sydney, Australia.

PhyML tree based on partial RdRp gene sequence (410bp), aligned with representative human and animal CoV sequences from Genbank compiled by Alice Latinne; tree by Kevin Olival.
Analysis by EcoHealth Alliance - 11 Jan 2020 (12:30pm EST)

EcoHealth Alliance

https://www.news-medical.net/health/The-Phylogenetic-Tree-of-the-SARS-CoV-2-Virus-(French).aspx

Structure du virus

La nucléocapside, hélicoïdale, formée de la protéine de capside (N) complexée à l'ARN viral, est protégée par une enveloppe phospholipidique dans laquelle sont enchâssées les glycoprotéines de surface (S, HE, M et E). La protéine S est la protéine qui lie le répéteur cellulaire du SARS-CoV-2 (ACE2) et permet l'entrée dans la cellule.

Elle est formée de deux sous-unités : S1 qui contient le domaine de liaison au récepteur cellulaire, et S2 qui est essentiel pour la fusion du virus à la membrane cellulaire **[14].**

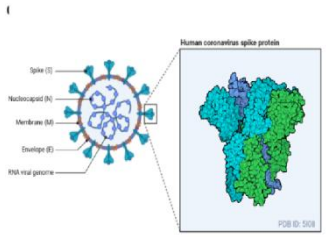


Figure 4. Structure de coronavirus

Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé à ARN monocaténaire positivement polarisé de 29,9 kb [15] (Fig. 1 A). Les deux tiers du génome codent pour un vaste gène réplicase (composé de orf1a et orf1b) qui sera traduit en deux polyprotéines, par la suite clivées en seize protéines non structurales indispensables à la réplication virale [16]. Le tiers restant du génome code essentiellement pour les protéines de structures du virus dont quatre glycoprotéines membranaires : la protéine Spike (S), l'Hémagglutinine-Esterase (HE) et les protéines de membrane (M) et d'enveloppe (E) ainsi que la protéine de capside (N).

C'est à partir d'un patient atteint de pneumonie au Covid-19 que l'on a séquencé le génome complet du coronavirus Wuhan-Hu-1 (WHCV) qui est une souche du SRAS-CoV-2 (Wu F et Al). La taille de ce génome est de 29,9 kb, à titre de comparaison les génomes à ARN positif du SRAS-CoV et du MERS-CoV ont des tailles de
27,9 kb et 30,1 kb, respectivement [15].

Pour information plus spécifiques, le génome des CoV contient de 6 à 11 cadres de ouverts de lecture (open reading frame-ORF), dont les deux tiers de cet ARN viral sont principalement situés dans le premier ORF (ORF1a/b), qui code pour deux polyprotéines, pp1a et pp1ab, et pour 16 protéines non structurales (NSP). Les autres ORF codent pour des protéines structurelles et accessoires. Le reste du génome du virus code pour quatre protéines structurelles essentielles, dont la glycoprotéine spike (S), la petite protéine à enveloppe (E), la protéine matricielle (M) et la protéine de la nucléocapside (N), ainsi que plusieurs protéines accessoires qui interfèrent avec la réponse immunitaire innée de l'hôte [17]

Structure du génome et principaux facteurs de virulence

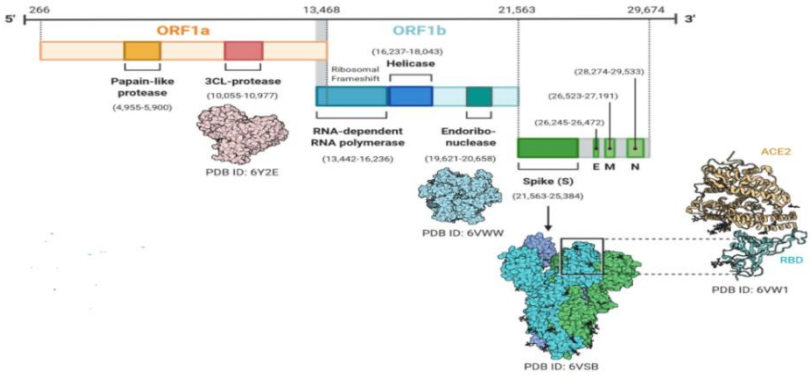


Figure 5. Organisation génomique du SARS-CoV-2, created with biorender.com

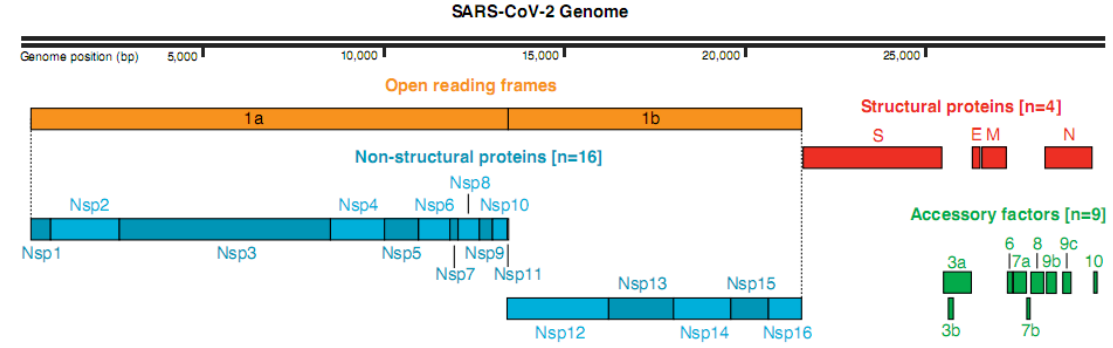


Figure 5bis: organisation génomique du SARS-CoV-2, created with biorender.com

Le séquençage de méta-transcriptomique sur WHCV a prédit 16 NSP. Le WHCV présente une certaine similitude génomique et phylogénétique avec le SRAS-CoV, en particulier dans le gène de la glycoprotéine S et le domaine de liaison aux récepteurs (RBD), qui traduit sa capacité de transmission humaine directe. Comparé au génome connu du SRAS-CoV et du MERS-CoV, le SRAS-CoV-2 est plus proche des CoV des chauves-souris. La plupart des protéines codées du SRAS-CoV-2 sont similaires au SRAS-CoV. De récentes recherches ont suggéré que les mutations dans des NSP (NSP2 et NSP) jouent un rôle dans la capacité infectieuse et le mécanisme de différenciation du SRAS-CoV-2. C'est une piste de recherche pour identifier les différences de tropisme et de la transmission de l'hôte entre le SRAS-CoV-2 et le SRAS-CoV, et de mener ainsi d'autres investigations sur les cibles thérapeutiques potentielles [18. Les génotypes de Covid-19 ont été analysés à partir de différents patients de plusieurs provinces, il a été observé que SRAS-CoV-2 avait fait l'objet de mutation chez ces différents patients en Chine. Bien que le degré de diversification du SRAS-CoV-2 soit plus petit que la mutation de la grippe aviaire H7N9 [19]. il a été tout de même effectué une analyse génétique d'une population de 103 génomes du SRAS-CoV-2 ce qui a permis de classer deux types d'évolution du SARS-CoV-2, le type L (~ 70 %) et le type S (~ 30 %). Les souches de type L, dérivées de type S, sont évolutivement plus agressives et contagieuses. Ainsi, les virologues et les épidémiologistes doivent surveiller de près ces nouveaux variant du coronavirus, afin d'inspecter la virulence et ainsi mieux cerner l'épidémie.

Origine évolutive du SARS-COV-2

L'origine zoonotique (issu d'un hôte animal avec transmission à l'homme) des CoV est largement documentée. Les virus de cette famille infectent plus de 500 espèces de chiroptères (ordre de mammifères comprenant plus de 1 200 espèces de chauves-souris) qui représentent un réservoir important pour son évolution en permettant , entre autres, la recombinaison des génomes chez des animaux infectés simultanément par différentes souches virales [20-21]. Il est admis que la transmission zoonotique des CoV à l'homme passe par une espèce hôte intermédiaire, dans laquelle des virus mieux adaptés aux récepteurs humains peuvent être sélectionnés, favorisant ainsi le franchissement de la barrière d'espèce [22]. Les vecteurs de la transmission zoonotique peuvent être identifiés en examinant les relations phylogénétiques entre les nouveaux virus et ceux isoles à partir de virus d'espèces animales vivant dans les régions d'émergences.

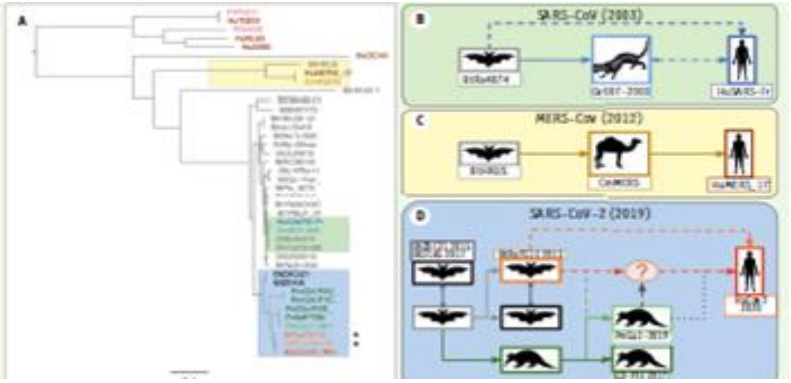


Figure 6. Phylogénie et émergence des coronavirus. A. Arbre de génomes complets de coronavirus , en se fondant sur un alignement multiple (clustalw) suivi d'une inférence en maximum de vraisemblance (PhyML). Les génomes assemblés à partir de données métagénomiques sont marqués d'une étoile. Le préfixe des virus correspond aux espèces : Bt (ch auve-souris), Hu (humain), Pn (pangolin), Cv (civette), Cm (dromadaire), Pi(porc). On constate que les distances entre HuCoV 2 et les souches virales les plus proches (BtYuRmYN02[r>t], BtRaTG13) sont plus élevées que pour SARS -CoV (humain - civette) ou MERS-CoV (humain-dromadaire) ***(B-D)*** Hypothèses de transmission du réservoir animal (chauve-souris) jusqu'à l'homme, fondées sur la phylogénie moléculaire des génomes viraux. ***B.*** Pour la pandémie SARS-Cov de 2003, l'hôte intermédiaire est la civette.
Une transmission directe de la chauve -souris à l'homme est également envisagée . ***C.*** Pandémie MERS-CoV de 2012, avec le dromadaire comme hôte intermédiaire. Plusieurs événements de transmission directe ont été documentés . ***D.*** Pandémie Covid-19. Plusieurs scénarios sont proposés concernant le dernier hôte avant la transmission à l'homme [23].

La *Figure 6A*, qui présente l'arbre phylogénétique produit à partir des alignements des génomes complets de différents CoV , montre la grande proximité (99 % d'identité des génomes) entre les coronavirus responsables des deux épidémies précédentes (*SARS-CoV et MERSCoV*) et les souches isolées à partir des derniers hôtes intermédiaires avant l'homme : la civette pour le SARS-CoV de 2003 *(Figure 6B)* [24], et le dromadaire pour le MERS-CoV *(Figure 1C)* [25], pour lequel plusieurs transmissions zoonotiques ont été démontrées. Bien qu'aucune épidémie liée à la transmission directe de la chauve -souris à l'homme n'ait été mise en évidence à ce jour , des études expérimentales ont démontré que plus de 60 CoV de chiroptères sont capables d'infecter les cellules humaines en culture *in vitro* [20,26]. L'identification, en 2017, d'isolats viraux très similaires au SARS-CoV chez les chauves-souris pose la question de la possibilité d'une transmission directe des chiroptères à l'homme , qui pourrait résulter d'une évolution du domaine de liaison du virus au récepteur permettant son entrée dans la cellule [21].

Plus précisément, le SARS-CoV-2 montre 97,4 % d'identité avec le coronavirus du pangolin javanais pour la séquence d'acides aminés formant l'important domaine de liaison au récepteur (*RBD : receptor binding domain*) et seulement 89,2 % avec le domaine RBD du RaTG13. En effet, le coronavirus du pangolin et le SARS-CoV-2 présentent une identité parfaite pour les cinq acides aminés critiques pour la liaison du domaine RBD au récepteur ACE2 humain. Toutefois, sur le plan du reste du génome viral, le coronavirus du pangolin partage une plus grande similarité avec le RaTG13. Est-ce que ces observations de phylogénétique constituent une preuve que le pangolin est sans doute l'hôte intermédiaire du RaTG13 et le responsable de la recombinaison génétique qui aurait créé le SARS-CoV-2? En fait, il n'est pas totalement exclu que le coronavirus du pangolin et le SARS-CoV-2 présentent simplement une convergence d'évolution puisque la séquence génétique du récepteur cellulaire ACE2 du pangolin est assez similaire à celui de l'humain (84,8 %) tandis que si on le compare à la chauve-souris, il est de 80,8 %. Par contre, un autre élément fait pencher la balance vers le pangolin comme l'hôte intermédiaire probable. Les coronavirus trouvés chez le pangolin ne possèdent pas le site de clivage nommé *furin like* de la protéine de surface (spike protein), parfaitement comme le SARS-CoV-2. Contrairement au RaTG13 et aux autres bêta coronavirus qui possèdent ce site de clivage *furin like* [27]. La balance est donc pour le moment vers la théorie d'une étape de recombinaison de l'ADN au sein du pangolin agissant comme hôte intermédiaire ce qui aurait par conséquent modifié le virus RaTG13 en SARS-CoV-2. L'intérêt de connaître l'origine du virus et l'hôte intermédiaire n'est pas seulement scientifique. En réalité, si l'hôte intermédiaire s'avère un mammifère, ses populations et les contacts possibles avec les humains feront l'objet d'un contrôle. De plus, lorsque l'origine et l'hôte intermédiaire sont identifiés, une région géographique peut être ciblée et des humains de cette région pourront être étudiés sur le plan de la sérologie des anticorps anti SARS-CoV-2. Par exemple, dans le cas du SARS-CoV, des échantillons sanguins de personnes en santé de la région de Hong Kong qui avaient été prélevés en 2001 ont été analysés ultérieurement pour la recherche d'anticorps anti-SARS-CoV. En fait, 2,5 % de ces échantillons contenaient une concentration mesurable d'anticorps anti-SARS-CoV lors d'une étude effectuée en 2004. Ceci a donc prouvé que le virus avait atteint certains citoyens de Hong Kong bien avant le début de la pandémie du SRAS en 2003 [28].

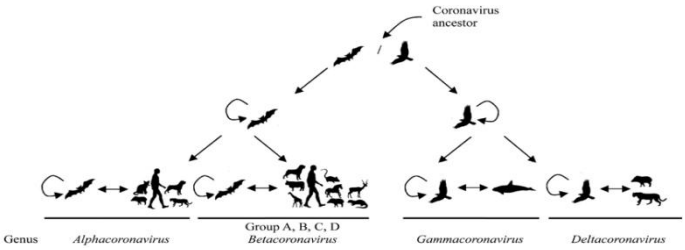


Figure 7. Évolution des coronavirus et réservoirs animaux.
Source : Woo et al. Journal of Virology, 2012 (DOI:10.1128/JVI.06540-11)[29]

Epidémiologie et transmission

Les coronavirus sont d'**origine animale** : une espèce ("réservoir") héberge un virus sans être malade et le transmet à une autre espèce, qui le transmet ensuite à l'homme. Dans les cas du SARS-CoV et du MERS-CoV, l'animal réservoir était la **chauve-souris** [30]. Comme l'explique l'Inserm, "le virus est asymptomatique chez cet animal. Un hôte intermédiaire est donc nécessaire à la transmission de ces virus à l'Homme : la **civette palmiste masquée** (*Asian palm civet*), un petit mammifère carnivore pour le SARS-CoV, vendue sur les marchés et consommée au sud de la Chine, et **le dromadaire** pour le MERS-CoV"[31]. En ce qui concerne le SARS-CoV-2, le réservoir pourrait également être la chauve-souris [31]. Début février, une équipe de chercheurs chinois a estimé que le chaînon manquant pourrait être le pangolin**,** un petit mammifère à écailles, en voie d'extinction. Mais la prudence est de mise, en attendant une confirmation définitive. "On peut penser que la contamination humaine est survenue **lors de la manipulation de ces mammifères** dont on utilise les écailles dans la pharmacopée traditionnelle chinoise et dont on consomme la chair". Mais l'origine du virus est toujours controversée [32].

Pour le SARS-CoV-2, le candidat au rôle d'hôte intermédiaire, si nous excluons l'humain, serait le pangolin javanais (*Manis javanica*), un mammifère insectivore qui était l'un des nombreux animaux en vente vivants au marché de Wuhan [33]. La maladie se caractérise par une transmission interhumaine élevée, avec un taux de reproduction (R0 dans l'absolu, ou Rt à un moment précis) élève. Des valeurs de l'ordre de 2,2 à 3,3 sont généralement citées, mais des chiffres aussi haut que 3 à 4 ont été évoqués pour la phase ascendante de l'épidémie a la mi-janvier dans la région de Wuhan, ce qui signifie alors qu'une personne en infecte en moyenne trois a quatre [34]. Ce taux de reproduction est dépendant des mesures de sante publique prises pour diminuer la transmission du virus. Les mesures de distanciation sociale, par exemple, ont pour objectif d'amener le Rt en dessous de 1, niveau sous lequel une transmission soutenue du virus n'est plus possible [35].En l'absence de vaccin, ces mesures prises par de nombreux pays se sont avérées efficaces a ce stade pour freiner ou arrêter la propagation du virus de manière a ne pas saturer le système hospitalier surtout, bien qu'elles n'aient malheureusement pas *in fine* d'effet rémanent, faisant craindre une nouvelle flambée après leur levée [37]. Le mode de transmission du SARS-CoV-2 reste incomplètement compris. Bien qu'il soit vraisemblable que la dichotomie traditionnelle gouttelettes-aérosol soit une réduction un petit peu simpliste [36], il n'en reste pas moins que la voie principale de transmission interhumaine du SARSCoV-2 se fasse via les plus grosses gouttelettes respiratoires (définies classiquement comme des particules de taille supérieures à 5 à 10 µm) qui sont émises et se répandent dans un périmètre restreint (environ 2 mètres) par les individus lorsqu'ils toussent, éternuent ou parlent. Les individus s'infectent soit par inhalation, soit par contact de ces gouttelettes avec les muqueuses [38]. Il est possible que la transmission se fasse également dans une certaine mesure par voie aérienne (génération d'aérosols) [39], mais l'incertitude subsiste à ce sujet.

Une attention particulière doit néanmoins être portée aux risques de contamination en lien avec les procédures a risque de générer une aérosolisation telles que l'aérosolthérapie, la ventilation artificielle (invasive ou non) ou l'oxygénothérapie notamment à débit élève. La transmission du virus par le sang, selles, salive, urines, secrétions lacrymales et conjonctivales, sperme reste inconnue, probablement marginale [40]. A cote de la transmission directe, la transmission indirecte peut également se faire par contact simple des mains avec des surfaces contaminées.

L'importance de ce mode de transmission est inconnue, mais le risque est probablement surtout présent dans les milieux de soins ou au domicile des malades car le virus peut survivre plusieurs heures sur les surfaces extérieures. le virus est stable 4 heures sur le cuivre, 24 heure sur le carton, et jusqu'a 72 heures sur le plastic et l'acier inoxydable [39]. Par contre, il est sensible au savon et aux désinfectants usuels [41.

Physiopathologie

Pénétration du virus dans la cellule hôte

Le SARS-CoV-2 pénètre dans les cellules de l'organisme en arrimant sa protéine de surface Spike (protéine S) aux récepteurs ACE2 (*angiotensine-converting enzyme 2*)de l'hôte [42].

La protéine S du SARS-CoV-2 utilise le récepteur cellulaire ACE2 - une metalloprotéase dont la fonction première est la dégradation de l'angiotensine II en angiotensine 1-7 - pour rentrer dans la cellule hôte [7-43].(Fig. 1c) . Cette liaison de la sous unité S1 à ACE2 entraîne une modification conformationnelle de la protéine S, exposant S2 et permettant l'endocytose puis la fusion membranaire [44,45]. Mais une fois fixé à

ACE2, le virus a besoin d'une autre protéine cellulaire pour poursuivre sa route : TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2). Il s'agit d'une enzyme de la famille des protéases protéases Enzyme de dégradation des protéines.qui comprend plusieurs domaines structuraux. la fusion membranaire nécessite l'activation de S par le clivage au niveau de la jonction S1/S2 et d'un autre site de S2, notamment réalisée par cette protéase membranaire TMPRSS2 [46].
On peut ainsi imaginer l'ACE2 comme une serrure et TMPRSS2 comme la clé avec laquelle le virus peut l'ouvrir pour rentrer. Dans le cas du SARS-CoV-2, l'ajout d'un site de clivage furine [27] permet un clivage des sous-unités S1/S2 dès la biosynthèse virale [47] pourrait majorer le potentiel infectant du virus [48].L'ACE2 est une protéine largement exprimée dans le cœur, les vaisseaux, les intestins, les poumons (en particulier dans les pneumocytes de type 2 et les macrophages), les reins, les testicules et le cerveau. Sa présence dans ces différents organes semble expliquer la variete des tableaux cliniques et des complications liées au COVID-19 (49).
-

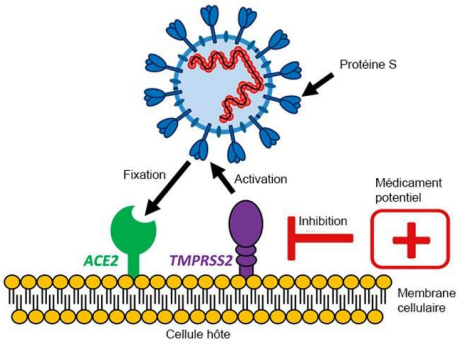


Figure 8. Le mécanisme d'infection d'une cellule par le SARS-CoV-2. La protéine S *(en bleu)* reconnaît le récepteur cellulaire ACE2 *(en vert)* lorsqu'il a été activé par la protéine TMPRSS2 *(en violet)*. Cette dernière est une cible potentielle pour de possibles médicaments *(en rouge)*.
https://www.pourlascience.fr/sr/covid-19/vaccins-et-traitements-contre-le-covid-19-les-principales-pistes-19021.php

En dehors des récepteurs ACE2, le SARS-CoV-2 pourrait également utiliser d'autres récepteurs cellulaires de la protéine S pour infecter les cellules n'exprimant pas ACE2, ainsi que démontrée sur des lymphocytes T in vitro [50]. Le rôle physiologique de l'ACE est de dégrader l'angiotensine II, afin d'en limiter les effets négatifs (vasoconstriction, inflammation, thrombose) lies a la liaison aux récepteurs AT1. L'entrée du SARS-CoV2 dans la cellule régule a la baisse les récepteurs ACE2, qui perdent des lors leur capacité de dégradation de l'angiotensine II. C'est cette perte d'expression et d'activité de l'ACE2 qui pourrait être à l' origine de l'inflammation pulmonaire importante et des phénomènes microthrombotiques observés [51].

Cycle de réplication

Le virus est un pathogène intracellulaire obligatoire, et doit pénétrer dans une cellule hôte pour pouvoir se multiplier (on parle de réplication). La première étape de ce processus est donc l'**entrée** du matériel viral dans le cytoplasme après avoir franchi la membrane cellulaire. L'étape d'entrée débute par l'attachement de la particule virale à la surface de la cellule. Celle-ci repose sur l'interaction entre les spicules à la surface de la particule virale (protéine S du SARS-CoV-2) et la glycoprotéine *angiotensine-converting enzyme 2* (*ACE2*) qui agit en tant que récepteur d'entrée (Figure 9).
Après fixation à *ACE2*, la spicule virale (S) est coupée en deux parties par une protéase (enzyme qui coupe les protéines) de la cellule hôte. Cet évènement moléculaire est nécessaire pour exposer une partie de la séquence polypeptidique de S appelée « peptide de fusion » qui s'insère dans la membrane cellulaire. S'ensuit un rapprochement entre l'enveloppe du virus et la membrane cellulaire, toutes deux formées par une bicouche lipidique qui fusionneront donc [52]. Parmi ces protéases, la molécule TMPRSS2 qui est présente à la surface de la cellule permet la fusion du virus avec la membrane plasmique de la cellule hôte. Le virus peut également entrer par « endocytose »: la fixation de Spike à *ACE2* va induire une invagination de la membrane plasmique, englobant le virus qui rentre dans un « endosmose » où une protéase, activée par l'acidité de ce compartiment,

permettra de déclencher la fusion entre la membrane endosomale et la membrane virale. La fusion entre les membranes cellulaires et virales libère l'ARN viral dans le cytoplasme cellulaire où se met en place la réplication du virus (Figure 9).

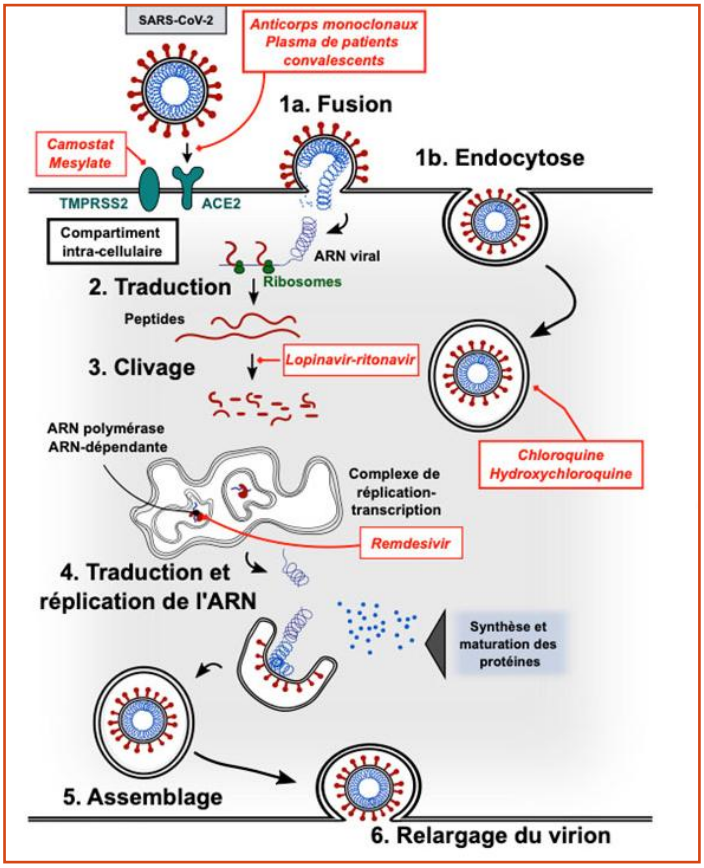


Figure 9. Les étapes du cycle viral du SARS-CoV-2 et les cibles thérapeutiques. TMPSS2 : protéase transmembranaire à sérine 2. ACE2 : enzyme de conversion de l'angiotensine 2.
Philippe Seksik https://www.jle.com/fr/covid19-ce-que-doit-savoir-l-hepato-gastroenterologue

Dans une phase précoce de la traduction, le gène de la réplicase est traduit deux poly-protéines précurseurs (pp1a et pp1ab.Celles-ci possèdent une activité protéase responsable de leur auto-clivage en plusieurs protéines maturées, dites non structurales (car ne participant pas à la formation de la particule virale).) ces protéines sont indispensables au cycle viral (notamment deux protéases virales et une ARN-polymerase ARN-dépendant) s'assemblant en un large complexe de transcription et de réplication [16,45].

Ces protéines forment le complexe réplicase-transcriptase (CRT) nécessaire à la multiplication du génome viral. Parmi elles on trouve l'ARN polymérase ARN-dépendante ou réplicase (RdRp), qui permet de faire de nouvelles copies du génome viral ARN. Au sein du CRT, de petits transcrits viraux dit subgénomiques sont aussi produits. Ils codent les protéines structurales (M, E, S et N) qui composent la particule virale. Dès qu'elles émergent des ribosomes, les protéines M, E et S sont insérées dans la membrane du réticulum endoplasmique cellulaire. La protéine N (ribonucléoprotéine) est responsable de la reconnaissance et l'empaquetage du génome viral répliqué pour former la nucléocapside. Via la protéine N la nucléocapside va aussi interagir avec la protéine M pour initier la formation de la nouvelle particule virale. Ainsi, des vésicules composées des protéines virales membranaires, et englobant la nucléocapside, émergent dans le lumen (l'intérieur) d'un compartiment dérivé du réticulum endoplasmique, appelé « ERGIC » (processus appelé bourgeonnement) [52]. Au cours de cette étape la protéine S est incorporée dans la particule virale naissante. Le clivage de la protéine S par les protéases de la cellule hôte active la fusion au niveau de deux sites en tandem, heptad repeat 1

(HR1) et HR2 [53]. Ainsi, l'ARN viral est libéré dans le cytoplasme. Le complexe réplication-transcription (RTC) assure la réplication du génome, la synthèse des protéines. Les protéines de structure s'auto-assemblent en capsomères puis en nucléocapside par intégration du génome répliqué. Formation de bourgeons, les vésicules contenant les virions fusionnent avec la membrane plasmique pour être libérées.

Protéines clefs du SARS-CoV-2 et récepteur ACE-2

1- **Protéine Spike (S):** Glycoprotéine transmembranaire organisée en homotrimère et dont on peut voir les protubérances à la surface du SARS-CoV-2. Cette protéine va lier le récepteur de la cellule hôte l'ACE2 et permettre l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule.La protéine S est composée de deux sous-unités (S1 et S2).

   La liaison à l'ACE2 se fait via un domaine de liaison nommé SB de la sous-unité S1 (14). Le blocage de la liaison entre le domaine SB et l'ACE-2 à l'aide d'un anticorps neutralisant est une des cibles potentielles pour la vaccination [47].

2- **Protéine de la Nucléocapside (N) :** Possède plusieurs fonctions, dont la réplication du SARS-CoV-2 et l'enroulement de l'ARN viral.
   La séquence de cette protéine est très bien conservée chez les coronavirus. Elle est fortement exprimée lors d'une infection. La protéine N est d'ailleurs une cible pour des anticorps neutralisants [54].

3- **Protéine d'Enveloppe (E) :** Petite protéine membranaire du SARS-CoV-2 impliquée notamment dans le bourgeonnement du virus vers l'extérieur de la cellule hôte. Elle stabiliserait l'enveloppe virale.
   Protéine moins abondante que la protéine S, M et N. Elle est ajoutée à la membrane du virion dans le réticulum endoplasmique de la cellule hôte [55].

4- **Protéine Membranaire (M)** : Protéine moins abondante que la protéine S, M et N. Elle est ajoutée à la membrane du virion dans le réticulum endoplasmique de la cellule hôte [55].

   Protéine de structure la plus abondante chez le SARS-CoV-2. Elle est primordiale pour assurer la formation de l'enveloppe virale (toutefois, seule, elle ne peut produire une structure viable de virion). L'interaction entre la protéine S et la protéine M est nécessaire pour garder la protéine S dans le réticulum endoplasmique et assurer son incorporation dans le virion.

5- **Polyprotéines (Pp1A et 1ab) :** Polyprotéines traduites des gènes ORF1a et ORF1b de l'ARN du SARS-CoV-2. Ces gènes sont nommés : replicase/transcriptase gene. Pp1a présente une masse moléculaire de 500 kDa et celle de 1ab est de 800 kDa.

   La fonction principale de ces protéines est la synthèse de l'ARN viral. Ces immenses protéines ne sont pas détectables lors d'une infection, car elles sont coupées et modifiées post-traductionnellement par des protéases en différents intermédiaires et en petites protéines [56].

6- **Les protéases :** Plusieurs protéases virales ou même de l'hôte vont participer à améliorer l'entrée du virus ainsi que la synthèse des virions. Ces protéases sont des enzymes qui reconnaissent des séquences d'acides aminés spécifiques et qui vont cliver (couper) la protéine.

   L'inhibition de ces protéases est une cible thérapeutique prometteuse. Par exemple, l'importante protéase Mpro qui reconnait 11 sites de clivage de la protéine 1ab (voir ci-haut dans le tableau) est essentielle pour permettre la traduction de l'ARN du SARS-CoV-2. Des travaux sont en cours

pour inhiber son activité et lutter contre le SARS-CoV-2 [57].

7- **Récepteur ACE2 :** Protéine métallocarboxypeptidase transmembranaire impliquée dans le système Rénine-Angiotensine (ce récepteur est une cible pour le traitement de l'hypertension). En fait, le substrat de l'ACE2 est l'angiotensine II. Ce substrat est dégradé par l'ACE2 en angiotensine 1-7 qui régule négativement le système rénine angiotensine.

Le récepteur ACE-2 est exprimé dans le poumon, le tractus gastro-intestinal, le système vasculaire endothélial, l'épithélium tubulaire rénal et les cellules de Leydig testiculaires. C'est par immunofluorescence à l'aide de cellules en culture exprimant le récepteur ACE-2 qu'on a confirmé que le SARS-CoV-2 pouvait lier les récepteurs ACE-2 humains, de chauve-souris, de civette et de porc [7].

SARS-COV2 et réponse immunitaire de l'organisme.

Des études montrent des différences conséquentes dans la réponse immunitaire des patients ayant été hospitalisés avec le covid-19. Comment cela peut-il s'expliquer, qu'est-ce qui fait que certains semblent ensuite immunisés et d'autres pas ? S'agit-il d'un phénomène fréquent au contact des maladies virales ?

En règle générale, la réponse immunitaire à un virus évolue en 2 grandes phases :

1- d'abord une phase précoce, caractérisée par le développement d'une inflammation à l'endroit où le virus entre et se multiplie ; cette réaction est éminemment bénéfique car elle peut en elle-même neutraliser ou tuer le virus, mais sans pour autant protéger l'individu contre une réinfection. Cette réaction inflammatoire est médiée par des molécules appelées cytokines, dont la production est régulée et est donc transitoire. Chez certains patients, cette réaction inflammatoire est excessive. Elle persiste et est donc mal contrôlée et peut conduire non seulement à la destruction du virus mais aussi à celle des tissus dans lesquels ce virus se multiplie. C'est-ce qu'on appelle le « cytokine storm » c'est-à-dire « **l'orage de cytokines** ».

2- Vient alors la deuxième phase de la réponse immunitaire. Elle est caractérisée par la production d'anticorps et de cellules tueuses, capables de neutraliser le virus ; cette réponse met plus ou moins de temps - quelques jours à quelques semaines- pour se développer et peut persister plusieurs mois voire plusieurs et même de nombreuses années. Cela nous amène à la deuxième partie de votre question : qu'est-ce qui fait que certains malades semblent ensuite immunisés et d'autres pas ? S'agit-il d'un phénomène fréquent au contact des maladies virales ?

Cela nous amène à la deuxième partie de la question : qu'est-ce qui fait que certains malades semblent ensuite immunisés et d'autres pas ? S'agit-il d'un phénomène fréquent au contact des maladies virales ?

On peut considérer deux possibilités parmi d'autres :

A - L'immunisation serait dépendante de la **charge virale** à laquelle l'individu est exposé et varie donc d'un individu à un autre : plus la charge sera faible et moins la dose immunogenique (la dose minimale de virus pour induire une réponse immune) sera suffisante et vice versa. Avec cette hypothèse, plus un individu aura de contacts plus il aura de chance de contracter une dose immunisante. Une dose trop forte pourrait par contre favoriser la progression vers l'infection sévère. Voilà la principale complication ou dilemme auquel sont confrontées les autorités sanitaires. On peut comprendre que ce problème soit l'un des plus débattables, en témoignent les différences de stratégies de contrôle opérées par différents pays au sein d'un même continent…

B- Sans exclure la possibilité précédente (charge virale) il existe des gènes, relativement bien caractérisés, associés a une bonne réponse immunitaire adaptative, c'est-à-dire à celle de la deuxième phase, impliquant la production d'anticorps et la génération de cellules tueuses. De la même manière, il existe d'autres gènes qui contrôlent la production de substances inflammatoires impliquées dans la première phase de la réponse immunitaire, c'est-à-dire la phase inflammatoire. On connait d'ailleurs précisément certains des gènes associés a une prédisposition ou à une susceptibilité à certaines maladies chroniques inflammatoires telles que l'arthrite rhumatoïde, le lupus, ou la sarcoïdose. Cette dernière étant d'ailleurs caractérisée par une atteinte préférentielle des poumons, liée à une hyperproduction chronique de cytokines inflammatoires.

La recherche montre en effet que l'interaction entre ces 2 lignes de défense majeures de l'organisme

peut entraîner une surcharge du système immunitaire chez certains patients, cette fameuse « tempête » inflammatoire caractéristique.

- La première ligne de défense du corps, la réponse immunitaire innée, « démarre » juste après une infection, avec l'objectif d'éliminer le virus et toutes les cellules infectées et/ou endommagées ;
- la deuxième ligne de défense, la réponse immunitaire adaptative, se déclenche quelques jours plus tard s'il reste « du » virus, en utilisant ce qu'elle a pu déjà apprendre sur le virus, ce qui lui permet de mobiliser différents types de cellules, tels que les cellules T et les cellules B.

L'infection des cellules épithéliales et immunitaires du tractus respiratoire génère plusieurs signaux de danger, reconnus par différents récepteurs (Pattern Recognition Receptors, ou PRRs) liant l'ARN viral (TLRs3, 7, 8, RIG-1, MDA-5) ou des protéines de surface virales (TLR 2,TLR 4). Ces récepteurs vont ensuite activer des facteurs de transcription (IRF-3, IRF-7, AP-1, NF-_B) [58]. Cette activation entraîne la sécrétion de cytokines (TNF-_, IL-1, IL-6) entraînant une hyperperméabilité capillaire et l'attraction de cellules inflammatoires, et d'interférons de type I (IFN-1), qui promeuvent l'expression de gènes cibles (ISG, pour interferon-stimulated genes) [59]. Ces interférons vont promouvoir l'expression de gènes cibles (ISG pour interferon-stimulated genes), par liaison à leur récepteur IFNAR, signalant par JAK/STAT [60].
La voie des interférons de type I est centrale dans la réponse antivirale initiale, et permet notamment d'inhiber la réplication virale, de protéger les cellules non-infectées et de stimuler l'immunité lymphocytaire antivirale (lymphocytes T CD8, NK) conduisant à la lyse des cellules infectées [61]. .L'activation des facteurs de transcription entraîne une sécrétion cytokinique initiale par les cellules infectées (interférons, TNF-_,IL-1, IL-6, chimiokines). Les antigènes viraux sont internalisés par les cellules présentatrices d'antigène, apprêtés puis présentés via les complexes majeurs d'histocompatibilité de type 1 (pour l'ARN viral) et de type 2 (pour les protéines de surface) aux lymphocytes T CD4, CD8 et lymphocytes B, polarisés par la sécrétion cytokinique initiale, assurant l'instauration d'une immunité durable.

L'interaction de 2 réponses immunitaires entraîne la tempête : à l'aide d'un modèle mathématique standard permettant de comprendre la dynamique des infections virales, les chercheurs californiens ont examiné le fonctionnement de ces 2 réponses immunitaires chez les patients COVID-19 vs patients infectés par la grippe. Ce modèle suggère que, dans COVID-19, la réponse immunitaire adaptative peut se déclencher avant l'épuisement des cellules cibles, ce qui interfère avec la capacité de la réponse immunitaire innée à tuer rapidement la plupart des virus. « Le danger est que l'infection continue de mobiliser l'ensemble de la réponse immunitaire adaptative », et cette durée d'activité virale prolongée peut entraîner une réaction excessive du système immunitaire, appelée « **tempête de cytokines** », qui tue les cellules saines et endommage les tissus.

Une réponse immunitaire amplifiée à la seconde phase de l'infection

L'inefficacité de la réponse immunitaire initiale entraîne une amplification de la réponse inflammatoire, responsable d'une aggravation clinique chez certains patients, qui survient autour de huit jours après l'apparition des symptômes, jusqu'à l'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) et d'une défaillance multi-viscérale, et s'accompagne de plusieurs signes d'hyperactivation du système immunitaire [62].

Hypersécrétion cytokinique : orage ou tempête cytokinique

L'élévation des cytokines reflète une charge virale élevée. Des taux élevés de cytokines circulantes ont été rapportés chez les patients atteints de COVID-19 sévère (IL1b, IL-1RA, IL2, IL6, IL7, IL-8, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A, et TNFα) [63]Plusieurs chimiokines sont également hyperproduites et peuvent expliquer l'infiltration pulmonaire inflammatoire observée chez les patients infectés, et parmi elles CXCL17 (capable de recruter les macrophages alvéolaires), CCL2 et CCL8 (associées au recrutement des polynucléaires neutrophiles CCL7 (recrutant les monocytes) et CXCL9/CXCL16 (recrutant les lymphocytes T et NK) [64-66].
Les gènes de la voie de NF-κB semblent également être surexprimés chez les patients sévères, et s'associent à des taux élevés d'IL-6 et de TNF-α. Cette hyperactivation de la voie NF-kB pourrait être induite directement par la protéine S virale qui déclenche dans un modèle de culture cellulaire une sécrétion monocytaire d'IL-6 et de TNF-NF-κB-dépendante dans l'infection à SARS-CoV-1,

possiblement par liaison au TLR4 monocytaire [67].
La production de TNF-α semble également inductible par liaison de la protéine S à l'ACE2, responsable d'une activation de l'enzyme TACE (TNF-α converting enzyme) par la queue cytoplasmique de l'ACE2 [68].
D'autres hypothèses peuvent être avancées pour expliquer cette hypersécrétion cytokinique, parmi lesquelles celle d'une hémophagocytose lympho-histiocytaire [69], qui s'expliquerait par une stimulation antigénique continue des cellules de l'immunité.

Une réponse inflammatoire exagérée

Les chercheurs ont identifié une « signature Covid-19 » commune aux patients présentant une forme modérée ou sévère de la maladie. Celle-ci était définie par la présence de molécules témoignant d'une importante inflammation, ce que l'on appelle des cytokines inflammatoires : IL-1 alpha, Il-1 bêta, IL_17A, IL-12 p70 et interféron-alpha. Le taux de chacune de ces cytokines était corrélé avec celui de toutes les autres. Chez les patients atteints d'une forme sévère, les chercheurs ont par ailleurs observé la présence d'autres cytokines : TPO, IL-33, IL-16, IL-21 et IL-23, interféron-lambda, éotaxines (une catégorie de chimiokines, petites protéines contrôlant le recrutement de cellules immunitaires au niveau des sites inflammatoires et joue un rôle de tout premier plan dans l'inflammation allergique).
Les chercheurs ont observé chez les patients présentant une forme sévère de Covid-19 des taux élevés de la plupart des cytokines associées à l'hyperstimulation du système immunitaire, ce que l'on appelle l'« orage cytokinique » (libération massive de molécules inflammatoires par les cellules immunitaires). Il s'agit notamment des interleukines (IL-1 alpha, Il-1 bêta, Il-6, Il-10, IL-18) et du TNF-alpha (acteur clé dans l'inflammation).
Il apparaît donc que l'on observe globalement une hyperactivation du système immunitaire chez les patients présentant une forme sévère de la Covid-19 [70].

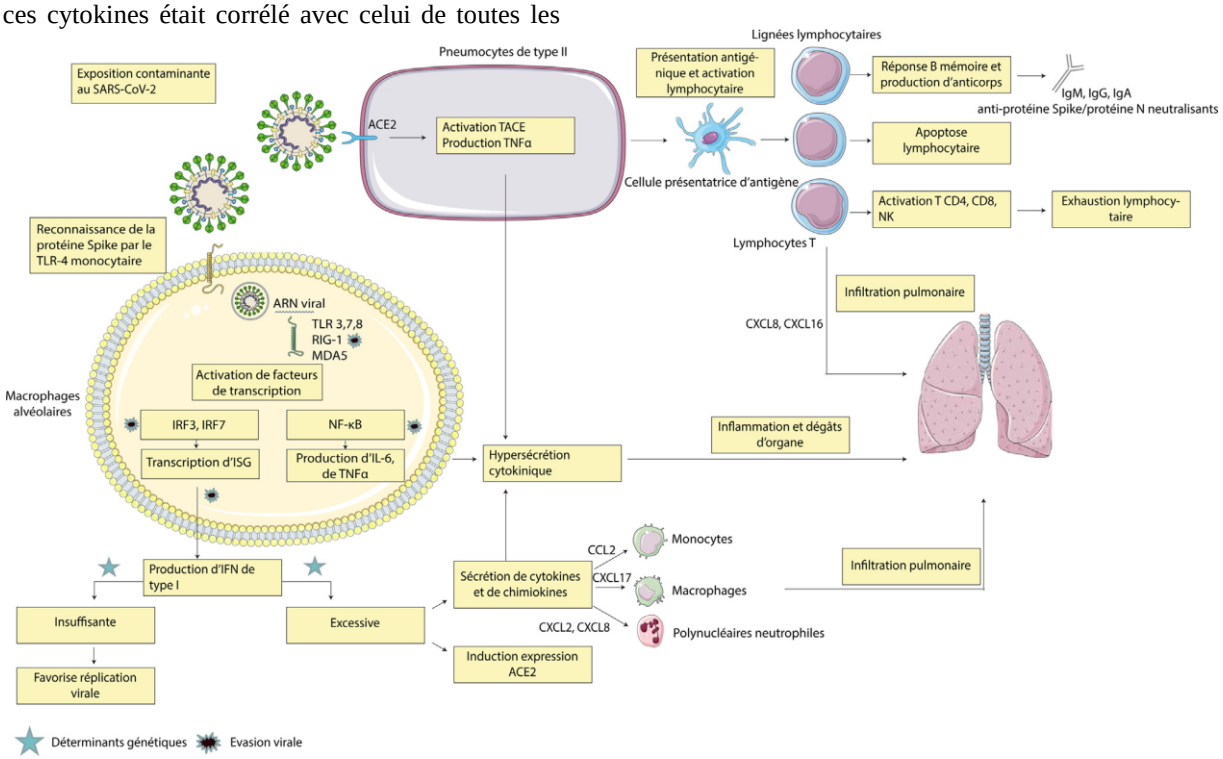


Figure 10. Mécanismes suspectées de la réaction immunitaire dans l'infection par le SARS-CoV-2. Suite à une exposition contaminante, le SARS-CoV-2 infecte les cellules épithéliales et immunitaires résidentes alvéolaires. La liaison de la protéine Spike virale avec l'ACE2 entraîne une activation de la TNFα-converting enzyme (TACE) par la portion intracellulaire de l'ACE2, responsable d'une sécrétion de TNFα (mécanisme prouvé pour le SARS-CoV-1). La reconnaissance de la protéine Spike par les TLR des monocytes entraîne l'expression de NFkB via MyD88. La signalisation NFkB entraîne la sécrétion d'IL-6 et de TNFα, responsables d'une inflammation locale. (mécanisme prouvé pour le SARS-CoV-1). Après entrée du virus dans la cellule, l'ARN viral est également reconnu par les PRR cytoplasmiques, entraînant l'expression d'IRF3/IRF7 via TRIF, entraînant la production d'interférons de type 1 (IFN-1). Cette production d'IFN-1 sera chez

certains patients insuffisante pour contrôler l'infection, favorisant ainsi la réplication virale. Chez d'autres patients, la sécrétion d'IFN-1 sera trop importante, entraînant une hypersécrétion cytokinique et une augmentation de l'expression d'ACE2 sur les cellules épithéliales. Ces différences dans la réponse IFN à l'infection pourraient s'expliquer par des susceptibilités génétiques (mécanisme non prouvé en cours d'investigation). La signalisation par les PRR et l'activation des facteurs de transcription entraîne enfin une sécrétion de chimiokines, responsables d'une attraction des cellules mononuclées sur le site de l'infection (PNN, monocytes, macrophages, lymphocytes T). La reconnaissance des antigènes viraux par les cellules présentatrices d'antigène entraîne une activation lymphocytaire T, NK et B, déclenchant une réponse T et NK antivirale avec expression de marqueurs d'exhaustion, ainsi qu'une apoptose lymphocytaire (mécanisme non précisé), ainsi qu'une réponse B mémoire et une production d'anticorps spécifiques et neutralisants [71].

Pourquoi certains patients vivent deux vagues de la maladie?

L'interaction des 2 réponses immunitaires explique pourquoi certains patients connaissent 2 vagues de la maladie

Une explication des 2 vagues de la maladie : l'interaction des 2 réponses immunitaires (innée et adaptative) explique en effet pourquoi certains patients semblent aller mieux puis connaissent une dégradation rapide de leur état de santé. Certains patients COVID-19 peuvent ressentir une résurgence de la maladie après une atténuation apparente des symptômes en raison de l'effet combiné des réponses immunitaires adaptative et innée : la réponse combinée réduit la charge virale à un faible niveau mais, si le virus n'est pas complètement éliminé et que les cellules cibles se régénèrent, le virus reprend et la charge virale atteint un nouveau pic.

Des réponses immunitaires distinctes selon l'évolution clinique Au fil du suivi à partir du début des symptômes, les chercheurs ont noté des différences majeures dans l'état d'activation immunitaire entre les deux types de patients, ceux présentant une forme modérée et ceux atteints d'une forme sévère de la Covid-19.

1-AU cours des dix premiers jours après l'apparition des symptômes, ces deux catégories de patients ne différaient pas par leur « signature » immunitaire, celle-ci divergeait après le 10ème jour.

2- Après le 10ème jour, on note une différence nette dans le comportement du système immunitaire de l'un ou de l'autre catégorie de malades, une diminution du taux des marqueurs biologiques (cytokines inflammatoires) chez les patients avec une forme modérée et des taux élevés de ces paramètres biologiques chez les patients atteints d'une forme sévère de la maladie. En particulier, le système immunitaire de ces derniers a commencé à produire d'autres cytokines à partir du 10ème jour après le début des symptômes, notamment l'interféron-alpha (IFN-α), l'interféron-lambda (IFN-λ) qui augmentaient chez les patients admis en réanimation durant la première semaine suivant le début des symptômes. Les taux de l'IL-1 bêta et IL-18 étaient constamment élevés chez les patients atteints d'une forme sévère par rapport à ceux observés chez ceux ayant une forme modérée, quelque soit le moment où le prélèvement sanguin était réalisé,. Enfin, les patients qui avaient été admis en soins à partir du 10ème jour après le début des symptômes présentaient des taux élevés d'IL-1Ra *(IL-1 receptor agonist)* [72].

Les taux d'interleukine 12 (IL-12), de même que ceux d'interféron-gamma (IFN-Ɣ), augmentaient au fil du temps chez les patients avec une forme sévère de la maladie.

Les taux des cytokines IL-5 et IL-13, associées à l'immunité de type 2, étaient plus élevés chez les patients souffrant d'une forme sévère que chez ceux ayant une forme modérée. De même, le taux des immunoglobulines IgE était significativement plus important chez les patients avec forme sévère et continuait d'augmenter au cours de l'évolution de la maladie [73].

L'ensemble des données montre donc une augmentation globale chez les patients présentant une forme sévère de Covid-19 des marqueurs biologiques associés à l'immunité de type 1, 2 et 3, et dont la dynamique et l'ampleur diffèrent avec les patients ayant une forme modérée de la maladie.

Taux élevés du peptide C5a

Le taux plasmatique sanguin des patients Covid-19 voit une augmentation du peptide C5a proportionnelle à la sévérité de la maladie. Une forme sévère Covid-19 suggère que C5a joue un rôle dans l'orage cytokinique qui survient chez les patients présentant un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Il a en effet été observé que C5a augmente in vitro la production de cytokines inflammatoires (IL-6, TNF-alpha, CCL2) produites par les monocytes. Un grand nombre de globules blancs (neutrophiles et monocytes exprimant C5aR1, le récepteur de C5a) ont été

trouvés dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire de ces mêmes patients.
Ces données indiquent que l'axe C5a-C5aR1 joue un rôle dans les mécanismes inflammatoires qui sous-tendent le développement du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) chez les patients Covid-19 [74].

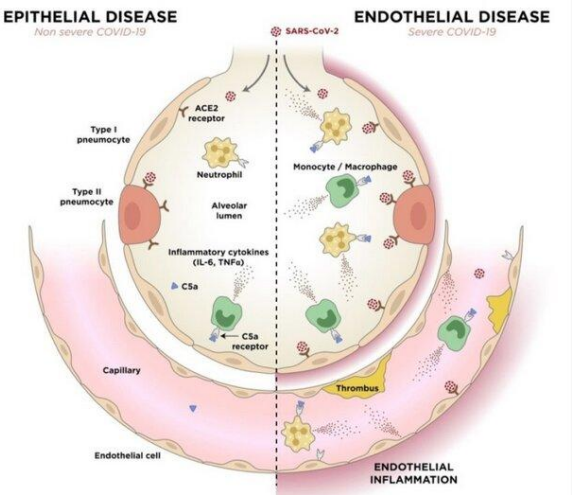


Figure 11. Illustration d'une alvéole pulmonaire. La Covid-19 dans sa forme modérée est une maladie épithéliale. Dans sa forme sévère, elle est caractérisée par une atteinte endothéliale diffuse. © Marseille Immunopôle [75]

Lymphopénie et rôle des lymphocytes dans la pathogénèse.

COVID-19 : Trop de cytokines et plus assez de lymphocytes T

Concernant les réactions associées à une immunité de type 1, un nombre élevé de monocytes (une catégorie particulière de globules blancs) a été observé environ 14 jours après le début des symptômes chez les patients présentant une forme sévère de Covid-19, mais pas chez ceux ayant une forme clinique modérée [76].
Les lymphocytes peuvent grossièrement être divisés en lymphocytes T auxiliaires (CD4+) influençant la réponse d'autres cellules immunitaires, en lymphocytes T cytotoxiques (CD8+) impliqués dans la destruction de cellules infectées, en lymphocytes B producteurs d'anticorps et en lymphocytes NK cytotoxiques permettant une réponse rapide contre des agents pathogènes. La majorité des patients atteints de COVID-19 présentent une lymphopénie [63, 77], cela est due à la tempête de cytokines qui abaisse le nombre de lymphocytes T ce qui accroît la sévérité de la maladie et le risque de complications. les taux totaux de lymphocytes semblant être plus bas chez les patients atteints de formes sévères et chez les patients décédés [63, 78, 79].

C'est le premier constat des chercheurs chinois qui ont identifié un nombre particulièrement faible de cellules T, un type de globule blanc qui joue un rôle crucial dans la réponse immunitaire chez les patients très malades.
Le nombre de cellules T est négativement corrélé avec la sévérité, et la concentration élevée de cytokines -une protéine qui aide normalement à lutter contre l'infection l'est positivement. C'est bien l'excès de cytokines qui déclencher cette réponse inflammatoire excessive connue sous le nom de tempête de cytokines, et qui induit ces protéines à attaquer les cellules saines.
Le coronavirus n'attaquerait donc pas directement les cellules T, mais déclencherait plutôt cette libération incontrôlée de cytokines, qui conduit à l'épuisement des cellules T et aux complications sévères de COVID-19.
L'analyse en cytométrie de flux des patients souffrant de COVID-19 démontrent une diminution des lymphocytes NK, B et T CD4+ et CD8+ (78, 80, 81] dans le sang et le LBA, et, en particulier des NK et des T chez les patients les plus sévères [82,83-84].La lymphopénie semble transitoire et dure 2 à 3 semaines (84, 85].
Le mécanisme de cette lymphopénie reste inconnu, mais une chose est certaine, les lymphocytes des patients ne semblent pas être infectés par le virus [86], sans que le virus est capable d'infecter des lymphocytes in vitro, sans réplication [50],

entrainant leur apoptose. En outre, les cellules myéloïdes des patients COVID-19 expriment p53 [87] et les lymphocytes dans les structures lymphoïdes secondaires Fas (un récepteur de la mort cellulaire programmée), ce qui renforce l'hypothèse d'une augmentation de l'apoptose de ces cellules immunitaires [88].

Neutrophiles et COVID-19

Le taux de molécules, considérées comme des marqueurs de l'immunité de type 2, continuait d'augmenter au fil du temps chez les patients présentant une forme sévère de Covid-19. Chez ces derniers, les taux de polynucléaires éosinophiles (une variété de globules blancs) et d'éotaxine-2 (une chimiokine) étaient plus élevés que chez les patients présentant une forme modérée.

Les patients atteints aussi de formes sévères du COVID-19 présentent un taux de neutrophiles dans le sang et dans le lavage broncho-alvéolaire majorés par rapport aux malades modérés (82, 83, 62] et le ratio neutrophiles-lymphocytes semble être prédicteur de la mortalité [78, 89].

Bien que leur rôle dans la pathologie soit encore mal déterminé, ces cellules pourraient être impliquées dans la cascade inflammatoire délétère via leurs Neutrophil Extracellular Traps (NETs), des filets constitués de molécules d'acide désoxyribonucléique (ADN), d'histones et de molécules inflammatoires et [90]

Cette lymphopénie s'étend sur les populations CD4 (naïve, mémoire, régulatrice), CD8 et NK, sans déséquilibre du ratio CD4/CD8, et s'associe à l'expression de gènes pro-apoptotiques [66,78].

Les lymphocytes CD4, CD8 et NK présentent des marqueurs d'activation et d'exhaustion (PD-1, TIM-3), ainsi qu'une perte de leur multifonctionnalité, plus représentés chez les patients ayant une maladie sévère [66,83].

Monocytes et macrophages

L'analyse du LBA de patients infectés par le SARSCoV-2 a permis de mettre en évidence une perte des macrophages alvéolaires « classiques » (cellules résidentes alvéolaires impliquées dans la défense immunitaire et l'homéostasie pulmonaire) et une majoration de macrophages dérivés de monocytes (MoMa) présentant un profil pro-inflammatoire. Ces derniers produisent plusieurs chimiokines, dont CCL2 qui est impliquée dans le recrutement de monocytes circulant vers les organes, créant probablement une boucle de renforcement [59,82].

Au niveau sanguin, les monocytes inflammatoires étaient retrouvés en quantité importante dans les formes sévères.

Cellules épithéliales et endothéliales

Au niveau des structures bronchiques et alvéolaires, les cellules épithéliales bronchiques et alvéolaires de type 2[91] ainsi que les cellules endothéliales [49], sont la cible du virus via leur expression du récepteur ACE2 (et du corécepteur TMSPRSS2). Leur rôle dans la genèse de la réaction inflammatoire reste mal connu, mais les premières données semblent indiquer qu'elles présentent un profil proinflammatoire [91].

La maladie Covid-19 et coagulation

La maladie due au SARSCO-2 est associé à des anomalies de la coagulation avec une augmentation des D-dimères, du temps de céphaline activée (aPTT), du temps de prothrombine (PT) et une thrombopénie chez certains patients [92-93], de même une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) chez les patients ayant une forme sévère de la maladie [94,95]. L'élévation des D-dimeres semble prédictive de la mortalité, notamment lorsqu'elle dépasse un milligramme par litre [79]. Les patients décédés avaient un allongement du temps de prothrombine plus important comparativement aux non survivants (15,5 secondes contre 13,6 secondes pour les survivants) [94]. Presque 50% des patients admis dans unités de soins intensifs (USI) souffrent de thromboses veineuses [96]. 30% des patients d'une série d'autopsies avaient pour cause de décès une embolie pulmonaire et l'étude *post-mortem* de patients objective une atteinte micro-angiopathique pulmonaire [93,97]. L'état hyperinflammatoire associé aux formes graves de la maladie peut favoriser un état pro-coagulatoire. En effet, l'IL-6 peut induire l'expression de Tissue Factor (TF) par les cellules mononucléées [98] entrainant ainsi la formation de thrombine permettant la transformation de fibrinogène en fibrine.

Mécanismes sous-jacents à la maladie thrombo-embolique

Trois facteurs peuvent être mis en jeu la thrombose veineuse: l'hypercoagulabilité, l'agression endothéliale et la stase veineuse. L'hypercoagulabilité est l'origine histologiquement du dommage alvéolaire diffus présent dans la COVID-19 (dépôt de fibrine et recrutement de cellules mononuclées). Ce dépôt de fibrine est en

lien avec un excès d'activation de la coagulation et un défaut de fibrinolyse. Dans la COVID-19, Une partie de la coagulopathie peut être due aux interactions entre l'activation de la coagulation et l'inflammation lors du sepsis. [99]. L'un des principaux facteurs déclenchants est la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNF-α,IL-1 et IL-6) qui seront à l'origine d'une activation de la coagulation, due à la libération de facteur tissulaire par les cellules mononuclées (favorisant la génération de thrombine), ainsi que de l'activation des plaquettes et de leur interaction avec l'endothélium activé [100].

Ensuite, l'activation de la coagulation se propage par l'association d'une inhibition des facteurs anti-coagulants naturels (anti-thrombine III, protéines C et S) et de la suppression de la fibrinolyse par la libération de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type I (PAI-1). La principales voie de signalisation favorisant la thrombo-inflammation est la voie NF-κB, qui va induire l'expression de gènes favorisant un phénotype pro-coagulant de l'endothélium, stimule la synthèse du PAI-1, favorise la libération du facteur tissulaire et la libération d'ADN pro-coagulant via la NETose des neutrophiles (Mécanisme d'activation des polynucléaires neutrophiles pouvant aboutir ou pas à la mort de la cellule) [101].

Cette hyper-activation de la coagulation se couple à une hypofibrinolyse. Le rôle de la fibrinolyse est de dégrader la fibrine grâce à l'action de la plasmine, qui est elle-même issue du plasminogène, et est sous la dépendance de l'activateur tissulaire du plasminogène et de l'urokinase. Ces deux enzymes sont relarguées en situation inflammatoire [102].et sont inhibées par le PAI-1. Lors de l'épidémie de SARS-CoV-1, des taux sanguins élevés de PAI-1 étaient retrouvés chez les patients infectés [103].

.Celle-ci retrouvait que la persistance des dépôts de fibrine était médiée par une sur-expression du PAI-1 qui dépassait les capacités de l'urokinase et de l'activateur.

Un autre facteur impliqué dans l'hypercoagulabilité est probablement la profondeur de l'hypoxémie au cours de l'infection à SARS-CoV-2. Celle-ci engendre l'activation de la voie de signalisation des protéines HIFs (« hypoxia inducible transcription factors ») [104]. [

.En cas d'hypoxémie, ils vont stimuler la transcription de multiples facteurs pro-thrombotiques comme le PAI-1 ou le facteur tissulaire, et inhiber la synthèse des anticoagulants naturels.

Au-delà de l'hypercoagulabilité, une agression endothéliale directe est identifiée. Celle-ci semble liée à deux facteurs: une atteinte virale spécifique, et une atteinte médiée par le complément.

Celle –ci est à corréler à la présence du récepteur ACE-2 au niveau de l'endothélium [105] et que le SARS-CoV-2 infecte directement des organoïdes issus de vaisseaux humains [106].

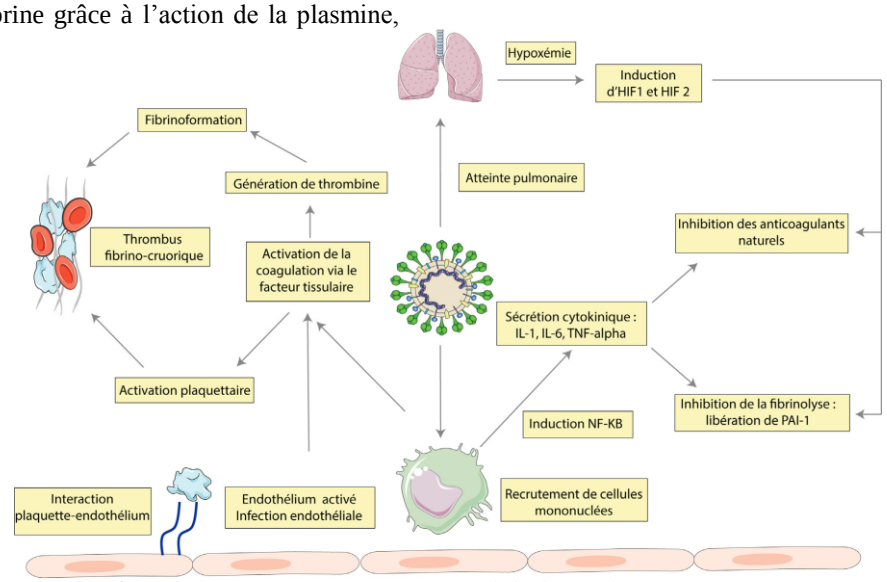


Figure 12. Mécanismes proposés de la coagulopathie de la COVID-19. L'infection par le SARS-CoV-2 engendre une atteinte pulmonaire, principalement décrite comme du dommage alvéolaire diffus. Une hypoxémie survient en cas d'atteinte sévère. En réponse à l'hypoxémie, il existe une induction de la voie de signalisation des « hypoxia inducible transcription factors » qui concoure à activer la coagulation, à supprimer la fibrinolyse et à inhiber les anticoagulants circulants naturels. Dans le même temps, l'infection engendre un recrutement de cellules mononuclées au niveau de la barrière alvéolo-capillaire. Celles-ci, à la suite de l'induction de la voie NF-_B, vont sécréter des cytokines pro-inflammatoires (TNFα, IL-1 et IL-6) qui vont favoriser la libération de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1) et

l'inhibition des anticoagulants naturels. Aussi, elles favorisent l'activation de la coagulation par la génération de facteur tissulaire. Cette activation est soutenue par l'activation plaquettaire. L'activation de l'endothélium, secondaire à une atteinte virale spécifique et/ou une activation du complément, favorise la coagulation et l'interaction avec les plaquettes circulantes. Finalement, la fibrine, les globules rouges et les plaquettes s'agrègent, réalisant un thrombus fibrino-cruorique [71].

Relation charge virale et médiateurs de l'immunité chez les patients admis en réanimation

Les chercheurs ont par ailleurs noté une corrélation entre la charge virale et les taux d'interféron-alpha, d'interféron-gamma, de TNF-alpha. En outre, le taux de plusieurs chimiokines, molécules impliquées dans la migration de monocytes dans les sites inflammatoires, était significativement corrélé à la charge virale uniquement chez les patients présentant une forme sévère de Covid-19.

Anosmie et COVID-19

L'anosmie associée ou non à la dysgueusie semble être un symptôme fréquent en cas d'infection au SARS-CoV-2 responsable du COVID-19. Elle peut être le symptôme initial de la maladie ou rester isolée chez certains patients paucisymptomatiques. Dans l'attente de confirmations scientifiques et dans le contexte de pandémie actuelle, il semble primordial de considérer tout patient présentant une anosmie nouvelle comme étant infecté par le SARS-CoV-2 jusqu'à preuve du contraire. Ces patients devraient donc s'auto-isoler et rester attentifs à l'apparition des autres symptômes évocateurs de l'infection et/ou se faire tester. Les corticoïdes topiques et systémiques ainsi que les rinçages nasaux sont contre-indiqués. L'évolution naturelle de l'anosmie semble favorable dans la plupart des cas.

Le mécanisme physiopathologique de l'anosmie due à l'infection au SARS-CoV-2 n'est pas connu et fait actuellement l'objet de recherches plus fondamentales. Plusieurs hypothèses existent. La perte de l'odorat pourrait être due à l'inflammation de la muqueuse nasale ou à une atteinte plus ciblée du neuro-épithélium olfactif. Une atteinte neurologique via les voies olfactives vers certaines zones cérébrales et potentiellement vers le tronc cérébral sont évoqués [107,108].

La dissémination du virus dans le système nerveux central par voie hématogène est également investiguée. Cependant dans le tableau clinique du COVID-19, l'atteinte neurologique n'est pas au premier plan.

Les cellules sustentaculaires, cibles du virus

Les récepteurs sont également exprimés au niveau du neuro-épithélium olfactif, plus particulièrement sur les cellules sustentaculaires (cellules de soutien des neurones sensoriels olfactifs) [109] Leur atteinte pourrait causer l'anosmie observée.

L'infection par le coronavirus des cellules sustentaculaires provoque une inflammation dans la fente olfactive. En résultent un gonflement des tissus et un épanchement de mucus. Mais, quand l'inflammation est trop forte, les cellules adjacentes, comme les neurones olfactifs, peuvent être aussi endommagées. 75 à 85 % des patients anosmiques semblent récupérer leur odorat deux mois après la fin de la maladie.

L'atteinte concomitante du goût, alors que ces cellules sensitives n'expriment pas les récepteurs ACE2 et PMPRSS2, pourrait suggérer une atteinte plus centrale.

Conclusion

La pandémie de SARS-CoV-2 représente un réel défi pour chaque médecin y étant confronté. Son ampleur et les stratégies de prévention ont déjà bouleversé nos modes d'exercice et nos organisations. La prise en charge de ces patients nécessite de mobiliser de nombreuses et nouvelles connaissances dans des champs variés de la médecine : depuis la virologie fondamentale à l'hygiène en passant par l'infectiologie, l'immunologie, la médecine d'urgence, etc. La communauté doit rester soudée et informée pour suivre une actualité scientifique mouvante et qui, en l'absence de traitement spécifique disponible, réclame toute notre attention.

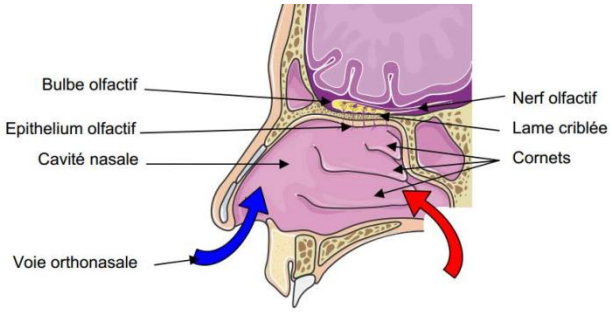


Figure 13. Le schéma de la fonction olfactive.
Le bulbe olfactif situé dans le cerveau communique avec les fosses nasales grâce aux nerfs olfactifs. © Domaine publichttps://www.futura-sciences.com/sante/actualites/coronavirus-coronavirus-perte-odorat-ne-serait-pas-mauvaise-nouvelle-finalement-81686/

Bibliographie

1- **Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al.** -2020-A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med;382(8):727–33.

2- **ht t p s : / / p romedmail. o r g / p romedpost/? id**=20191230.6864153

3- **Wu F, Zhao S, Yu B, *et al***. -2020-A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature. 579(7798):265-269.

4- **Wu Y, Ho W, Huang Y, Jin DY, Li S, Liu SL, et al**. -2020-SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. Lancet 395(10228):949–50. il s'agit de la troisième menace sanitaire mondiale liée àun coronavirus en moins de vingt ans

5- **Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, *et al*.** -2020- The species Severe acute respiratory syndromere lated coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nature Microbiol. 2020;5(4):536-544.

6- **Wong G, Liu W, Liu Y, Zhou B, Bi Y, Gao GF.** -2020- MERS, SARS, and Ebola: the role of super-spreaders in infectious disease. Cell Host Microbe 2015;18(4):398–401.

7- **Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al**. -2020- A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 2020;579(7798):270–3.

8- **Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al**. -2020- SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. Lancet 2020;395(10235):1517–20.

9- **https://www.ecohealthalliance.org/2020/01/phylogenetic-analysis-shows-novel-wuhan-coronavirus-clusters-with-sars**

10- - *Coronaviridae* Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses, The species *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus*: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2, *Nature Microbiology*, 2020 (5): 536–544.

11- Yin Y, Wunderink RG. -2018- MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. Respirology 23:130–7.

12- Ren L-L, Wang Y-M, Wu Z-Q, Xiang Z-C, Guo L, Xu T, et al.-2020- Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study.Chin Med J (Engl) 133(9):1015–24.

13- https://www.ecohealthalliance.org/2020/01/phylogenetic-analysis-shows-novel-wuhan-coronavirus-clusters-with-sars

14- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, et al. -2020-Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science;367:1260–3.

15- Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. -2020-A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature;579:259–65.

16- De Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. -2018- Host factors in coronavirus replication. Curr Top Microbiol Immunol;419:1–42

17- Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, Meng J, Zhu Z, Zhang Z, Wang J, Sheng J, Quan L, Xia Z, Tan W, Cheng G, Jiang T.-2020- Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. Cell Host Microbe. Mar 11;27(3):325-328. doi : 10.1016/j.chom.2020.02.001. Epub 2020 Feb 7. PubMed PMID : 32035028

18- Zhang N, Jiang S, Du L.-2014- Current advancements and potential strategies in the development of MERS-CoV vaccines. Expert Rev Vaccines. Jun;13(6):761-74. doi : 10.1586/14760584.2014.912134. Epub 2014 Apr 26. Review. PubMed PMID : 24766432; PubMed Central PMCID : PMC4241375

19- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS; -2020-China Medical Treatment. Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019in China. N Engl J Med. Feb 28. doi : 10.1056/NEJMoa2002032. [Epub ahead of print] PubMed PMID : 32109013.

20- Menachery VD, Yount BL, Debbink K, *et al.*-2015- A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nat Med* ; 21 : 1508-13.

21- Hu B, Zeng L-P, Yang X-L, *et al.* *-2017-* Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus. *PLoS Pathog*; 13 : e1006698.

22- Luk HKH, Li X, Fung J, *et al.*-*2019-* Molecular epidemiology, evolution and phylogeny of SARS coronavirus. *Infect. Genet Evol* ; 71 : 21-30.

23- Cui J, Li F, Shi Z-L. -2019- Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019 ; 17 : 181-92.

24- Song HD, Tu CC, Zhang GW, *et al.* *-2005-* Cross-host evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus in palm civet and human. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 2430-5.

25- Sabir JSM, Lam TT-Y, Ahmed MMM, *et al*. *-2016-* Co-circulation of three camel coronavirus species and recombination of MERS-CoVs in Saudi Arabia. *Science* ; 351 : 81-4.

26- Luis AD, Hayman DTS, O'Shea TJ, *et al.*- 2013- A comparison of bats and rodents as reservoirs of zoonotic viruses: are bats special? *Proc Biol Sci*3 ; 280 : 20122753..

27- Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E, -2020- he spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade, Antiviral Res, 2020 (176) 104742

28- Zheng BJ, Guan Yi, Wong KH, Zhou J, Wong KL, Young BWY, Lu LW et Lee SS, -2004-SARS-related Virus Predating SARS Outbreak, Hong Kong, Emerg Infect Dis, (10) 176-178.

29- Évolution des coronavirus et réservoirs animaux.*Source : Woo et al. Journal of Virology, 2012 (DOI:10.1128/JVI.06540-11*)[29]

30- Kan Biao et al.,-2005- Molecular Evolution Analysis and Geographic Investigation of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-Like Virus in Palm Civets at an Animal Market and on Farms, Journal of Virology, (18) 11892-11900.

31- Lau SKP, Wong ACP, Lau TCL et Woo PCY, -2017- Molecular Evolution of MERS Coronavirus: Dromedaries as a Recent Intermediate Host or Long-Time Animal Reservoir? Int. J. Mo. Sci. (10) 2138

32- https://www.santemagazine.fr/sante/maladies/maladies-infectieuses/maladies-virales/coronavirus-covid-19-symptomes-transmission-depistage-traitements-nombre-de-cas-431783

34- -Lam TTY, Shum MHH, Zhu HC, Tong YG, Ni XB, Liao Y-S, Wei W, Cheung WYM, Li WJ, Li LF, Leung GM, Holmes EC, Hu Y-L et Guan Y,-2020- Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins, Nature, 2020

35- Pan A, Liu L, Wang C, *et al*. -2020- Association of Public Health Interventions With the Epidemiology of the COVI D-19 Outbreak in Wuhan, China. JAMA. 2020.

36- Inglesby TV. -2020- Public Health Measures and the Reproduction Number of SARS-CoV-2. JAMA.2020. May 1.doi: 10.1001/jama.2020.7878

37- Bourouiba L. -2020- Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions: Potential Implications for Reducing Transmission ofCOVID-19. JAMA. 2020. Mar 26.

38- WHO. -2020- Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. 29 March 2020

39- van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, *et al.* -2020- Aerosol and Surface Stability of SARSCoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med. 382(16):1564-1567.

40- https://bestpractice.bmj.com/topics/engb/3000168/pdf/3000168.pdf. 07 may 2020

41- Ren SY, Wang WB, Hao YG, *et al.* -2020- Stability and infectivity of coronaviruses ininanimate environments. World J Clin Cases.;8(8):1391-1399.

42- Singh N. et coll. -2020- Structure-based drug repositioning over the human

TMPRSS2 protease domain: search for chemical probes able to repress SARS-CoV-2 Spike protein cleavages. *Eur J Pharm Sci*, édition en ligne du 28 juillet 2020. DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105495.

43- **Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al.** -2020- Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. Cell 2020, http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.045.

44- **De Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ.** -2018-Host factors in coronavirus replication. Curr Top Microbiol Immunol.419:1–42.

45- **De Wit E, van Doremalen N, Falzarano D**, -2016- Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. Nat Rev Microbiol.14:523–34.

46- **Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S,et al**. -2020- SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell 2020 [S0092867420302294].

47- **Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D.** -2020- Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike glycoprotein. Cell;181

48- **Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al.**-2020- Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature, http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x

49- **Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, *et al*.-2020-** Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 395(10234):1417-1418.

50- **Wang X, Xu W, Hu G, Xia S, Sun Z, Liu Z, et al**. -2020- SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. Cell Mol Immunol.:1–3.

51- **Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z.** -2020-Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. Front Med. Mar 12;1-8. doi: 10.1007/s11684-020-0754

52- **Fehr and Perlman -2015- Meth Mol Biol 1282 1**.

53- **Yu F, Du L, Ojcius DM et al**. -2020- Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China. Microbes Infect.22(2):74-9

54- **Lin Y1, Shen X, Yang RF, Li YX, Ji YY, He YY, Shi MD, Lu W, Shi TL, Wang J, Wang HX, Jiang HL, Shen JH, Xie YH, Wang Y, Pei G, Shen BF, Wu JR, Sun B,** -2003- Identification of an epitope of SARS-coronavirus nucleocapsid protein, Cell Res (3) 141-145.

55- **Ye Y et Hogue BG,** -2007- Role of the Coronavirus E Viroporin Protein Transmembrane Domain in Virus Assembly, Journal of Virology, (81) 3597-3607.

56- **Graham RL, Sparks JS, Eckerie LD, Sims AC et Denison MR**, -2008- SARS

Coronavirus proteins in pathogenesis, Virus Res, 88-100.

57- Zhang L, Lin D, Sun X, Curth U, Drosten C, Sauerhering L, Becker S, Rox K et Hilgenfeld R, -2020- Crystal Structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved alpha-ketoamide inhibitors, Science (24) 409-412.

58- Finlay BB, McFadden G. -2005- Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. Cell 2006;124:767–82..

59- Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. -2020- Immunology of COVID-19: current state of the science. Immunity 2020, http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.05.002

60- Stetson DB, Medzhitov R. -2005-Type I interferons in host defense. Immunity 2006;25:373–81

61- Commins SP, Borish L, Steinke JW. -2010- Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. J Allergy Clin Immunol 2010;125:S53–72.

62- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al.-2020- Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA ;323:1061–9.

63- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. -2020- Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet ;395:497–506..

64- Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, Uhl S, Møller R, Jordan TX, et al- 2020- .Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. Cell. 2020;S0092-8674(20) doi:10.1016/j.cell..04.026.

65- Zhou Z, Ren L, Zhang L, Zhong J, Xiao Y, Jia Z, et al. -2020- Overly Exuberant Innate Immune Response to SARS-CoV-2 Infection.). Overly Exuberant Innate Immune Response to SARS-CoV-2 Infection. SSRN Electronic Journal.10.2139/ssrn.3551623.

66- Hadjadj J, Nader Yatim, Barnabei L, Corneau A, Boussier J,Pere H, et al.-2020- Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe Covid-19 patients https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.19.20068015v1. Posted April 23, 2020 and Accessed April 27, 2020.

67- Wang W, Ye L, Ye L, Li B, Gao B, Zeng Y, et al. -2007- Up-regulation of IL-6 and TNFalpha induced by SARS-coronavirus spike protein in murine macrophages via NF-kappaB pathway. Virus Res ;128:1–8.

68- Haga S, Yamamoto N, Nakai-Murakami C, Osawa Y, Tokunaga K, Sata T, et al. -2008- Modulation of TNF-alpha-converting enzyme by the spike protein of SARSCoV and ACE2 induces TNF-alpha production and facilitates viral entry. Proc Natl Acad Sci USA 2008;105:7809–14.

69- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. -2020- COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 2020;395:1033–4.

70- Lucas C, Wong P, Klein J, et al. -2020- Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. Nature. [published online ahead of print, Jul

27];10.1038/s41586-020-2588-y. doi:10.1038/s41586-020-2588-y

71- Bonny V. V. Bonny, A. Maillard, C. Mousseaux, L. Plaçais, Q. Richier -2020- COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages Rev Med Interne. Jun; 41(6): 375–389.

72- Atyeo C, Fischinger S, Zohar T, et al. -202- Distinct early serological signatures track with SARS-CoV-2 survival. Immunity. Available online 30 July. 10.1016/j.immuni..

73- Kuri-Cervantes L, Pampena MB, Meng W, et al. -2020- Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19. Sci Immunol. 2020;5(49):eabd7114. doi:10.1126/sciimmunol.abd7114

74- Carvelli J, Demaria O, Vély F, et al. -2020- Association of COVID-19 inflammation with activation of the C5a-C5aR1 axis. Nature. [published online ahead of print, 2020 Jul 29];10.1038/s41586-020-2600-6. doi:10.1038/s41586-020-2600-6

75- https://www.lemonde.fr/blog/realitesbiomedicales/tag/immunologie/

76- Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, et al. -2020- Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. Science. [published online ahead of print, Jul 13].;eabc6027. doi:10.1126/science.abc6027

77- Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, *et al.* -2020- Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. New England Journal of Medicine. 382(18):1708-20.

78- Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y,*et al.* -2020- Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. Clinical Infectious Diseases.2020. , http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa248.

79- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al.* -2020- Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan,China: a retrospective cohort study. The Lancet. 395(10229):1054-62

80- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, *et al*. -2020- Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. The Lancet Respiratory medicine. 8(4):420-2.

81- Jiang M, Guo Y, Luo Q, Huang Z, Zhao R, Liu S,et al. -2020- T cell subset counts in peripheral blood can be used as discriminatory biomarkers for diagnosis and severity prediction of COVID-19. The Journal of Infectious Diseases.

82- Liao M, Liu Y, Yuan J, Wen Y, Xu G, Zhao J, *et al.* -*2020*-Single-cell landscape of broncho alveolar immune cells in patients with COVID-19. Nature Medicine.

83- Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, *et al.* -2020- Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. Cellular &Molecular Immunology.17(5):533-5.

84- Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, *et al*.-*2020*- Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. EBioMedicine. ;55:102763

85- Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, *et al.*-2020- Relationships among lymphocyte subsets,cytokines, and the

pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients. British Journal of Haematology. 2020;189(3):428-37.

86- Xiong Y, Liu Y, Cao L, Wang D, Guo M, Jiang A, *et al.* -2020- Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. Emerg Microbes Infect. 9(1):761-70

87- Zhang H, Zhou P, Wei Y, Yue H, Wang Y, Hu M, *et al*. -2020- Histopathologic Changes and SARSCoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19. Annals of internal medicine. M20-0533

88- Chen y, Feng Z, Diao B, Wang R, Wang G,Wang C, *et al*. *-2020-* The Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Directly Decimates Human Spleens and Lymph Nodes. medRxiv.2020:.03.27.20045427.Immunité et COVID-19 : état des lieux, vers une médecine de précision ?

89- Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX,*et al*. *-2020-*Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. Journal of Infection

90- Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A,-2020- Cools-Lartigue J, Crawford JM, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. The Journal of experimental medicine. 217(6):e20200652.

91- Chen H, Liu W, Liu D, Zhao L, Yu J. -2020- SARSCoV-2 activates lung epithelia cell proinflammatory signaling and leads to immune dysregulation in COVID-19 patients by single-cell sequencing. medRxiv.2020:.05.08.20096024

92- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, *et al*. *-2020-* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The Lancet. 395(10223):507-13

93- Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. -2020- Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. The Lancet Haematology. volume 7 on page e425

94- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. -2020- Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patient with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 18(4):844-7.

95- Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A,Cattaneo M, Levi M, *et al*.-2020- ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. Journal of Thrombosis and Haemostasis.18(5):1023-6.

96- Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, *et al*.-2020- Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. Journal of Thrombosis and Haemostasis.2020;n/a(n/a).).

97- Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M,Steurer S, Edler C, Heinemann A, *et al*. -2020- Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. Annals of Internal Medicine. Annals of Internal Medicine•Vol. 173 No. 4•18 August 2020269

98- Neumann F-J, Ott I, Marx N, Luther T,Kenngott S, Gawaz M, *et al*. -1997-

Effect of Human Recombinant Interleukin-6 and Interleukin-8 on Monocyte Procoagulant Activity. Arteriosclerosis, Thrombosis, and VascularBiology. 1997;17(12):3399-405

99- Gando S, Levi M, Toh C-H. -2016- Disseminated intravascular coagulation. Nat Rev Dis Primer 2016;2:16037.

100- Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. -2020- The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. J Thromb Haemost 2020, http://dx.doi.org/10.1111/jth.14854

101- Mussbacher M, Salzmann M, Brostjan C, Hoesel B, Schoergenhofer C, Datler H, et al. -2019- Cell type-specific roles of NF-_B linking inflammation and thrombosis. Front Immunol ;10:85

102- Biemond BJ, Levi M, Ten Cate H, Van der Poll T, Büller HR, Hack CE, et al. -1995- Plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor I release during experimental endotoxaemia in chimpanzees: effect of interventions in the cytokine and coagulation cascades. Clin Sci1979 ;88:587–94

103- Wu YP, Wei R, Liu ZH, Chen B, Lisman T, Ren DL, et al. -2006- Analysis of thrombotic Factors in severe acute respiratory syndrome (SARS) patients. Thromb Haemost 2006;96:100–1

104- Gupta N, Zhao Y-Y, Evans CE. -2020- The stimulation of thrombosis by hypoxia.Thromb Res 2019;181:77–83 http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.004. S0092-8674

105- Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. -2004- Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol ;203: 631–7.

106- Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkrüys A, Wimmer RA, Stahl M, et al.-2020- Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. Cell Cell181, 905–913, May 14,2020

107 Li Y-C, Bai W-Z, Hashikawa T. -2020- *The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. J Med Virol.February* .doi:10.1002/jmv.25728

108-Baig AM, Khaleeq A. Ali U. Syeda H.-2020- 10.1021/acschemneuro.0c00122Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms.ACS Chem Neurosci(11)[Medline]

109-Fodoulian L, Tuberosa J, Rossier D, Landis B, Carleton A, Rodriguez I.-2020- SARSCoV-2 receptor and entry genes are expressed by sustentacular cells in the human olfactory neuroepithelium. BioRxiv.*doi:*https://doi.org/10.1101/2020.03.31.013268

Les antibiotiques

De la définition princeps à la totorésistance

Microbiologie clinique

Professeur A.KASSAH-LAOUAR
LCBM-CLCC-Faculté de Médecine-Batna
prkassah@yahoo.fr

Grec : anti : contre, et bios : la vie.

Contrairement à une idée communément admise, les antibiotiques ne sont pas sortis un beau jour du laboratoire d'Alexander Fleming. Bien au contraire, la découverte – fortuite – de la pénicilline s'inscrit dans un ensemble de travaux scientifiques intenses, qui culminent au XXe siècle, et visant à combattre les maladies infectieuses. Auparavant, d'anciennes préparations de pâtes moisies destinées à soigner les plaies infectées étaient connues en Chine et en Grèce

I-Généralités : ANTIBIOTIQUE

C'est quoi un antibiotique dans le langage français?

A-Adjectif et Substantif masculin

a-*Adj.* [Se dit surtout de substances médicamenteuses] Qui empêche divers microbes de se développer ou qui les détruit. *Effets antibiotiques d'une moisissure* **[1]**(*Hist. gén. des sc.*,t. 3, vol. 2, 1964, p. 439):

« Dans d'autres cavités, on a par exemple estimé possible le traitement de certaines variétés d'asthme. N'oublions pas que pénicilline, streptomycine, etc., sont à base de champignons : il n'est pas exclu que les spores se trouvant dans l'air de certaines grottes présentent des propriétés **antibiotiques** aussi favorables. Mais nous ne pouvons encore rien affirmer puisque l'ionisation de l'air des cavernes, la présence de substances radioactives dans leurs eaux, etc., doivent entraîner aussi des réactions de l'organisme **[2] »** . B. Gèze, *La Spéléologie sc.*,1965, p. 149.

b−*Pris substantivement.* Substance produite par des organismes végétaux ou animaux ou reproduite par synthèse et qui, à très faibles doses, a la propriété d'inhiber la croissance, et même de détruire les bactéries et autres micro-organismes **[3]**.`` (Husson 1964). *Antibiotiques dotés d'une action bactériostatique, bactériolytique, bactéricide* :

2. « La découverte empirique des **antibiotiques** semble devoir être mise à l'actif des Indiens d'Amérique du Nord qui utilisaient la terre et le bois pourri pour guérir leurs blessures. Les vertus des champignons dans la lutte contre l'infection étaient en tout cas connues depuis longtemps des Chinois **[4] »**. *Hist. gén. des sc.*,t. 3, vol. 2, 1964, p. 771.

C-Etymologie du mot antibiotique.

PRONONCIATION. : [ɑ̃tibjɔtik].

ÉTYMOLOGIE. ET HISTOIRE. − 1928 (*Lar. 20e*: **Antibiotique**. Se disait naguère de substances mortelles) **[4]**; d'apr. *Méd. Biol.* t. 1 1970 : nom donné par Waksman en 1941 à toute substance chimique produite par des microorganismes, qui présente à l'état de solution diluée, le pouvoir d'inhiber la croissance d'autres microorganismes et même de les détruire. Composé du préf. *anti**- « contre » et du gr . β ι ω τ ι κ ό ς « qui concerne la vie, qui sert à l'entretien de la vie »; avec peut-être influence du gr. α ᾽ ν τ ί ϐ ι ο ς (*cofer. antibiose*). *(1928)*[1] pour le sens moderne de « qui lutte contre les microbes », dérivé de biotique avec le préfixe anti- ; *(1889)*[2] avait le sens de « substance mortelle » voir *antibiose*.

Le mot antibiotique signifie au sens étymologique: contre (anti) les organismes vivants (biotiques). Le radical « biotique » signifie ici plus précisément contre les bactéries. Le terme « *antibiotique* » est réservé à l'action d'une molécule sur les bactéries. L'antibiotique est un médicament qui s'oppose à la multiplication des bactéries néfastes ou qui détruit ces bactéries. Les antibiotiques peuvent être d'origine naturelle ou synthétique, ceux-ci sont des substances chimiques qui ont une action spécifique avec un pouvoir destructeur sur les micro-organismes. Ces substances sont dépourvues de toxicité pour les autres cellules. Ces molécules peuvent avoir une action bactéricide; leur efficacité peut être également limitée à empêcher le développement des micro-organismes (action bactériostatique). Les antibiotiques sont fabriqués à partir de cultures de micro-organismes ou sont des médicaments entièrement. On connaît aujourd'hui plus de dix mille molécules antibiotiques dont une centaine est utilisée en médecine.

Correspondance : *Professeur Ahmed Kassah-Laouar Laboratoire Central de Biologie Médicale –Centre de Lutte Contre le Cancer-Route de Tazoult/Lambese-05000-Batna-Algérie*
Email : prkassah@yahoo.fr

Historique

Toutes les découvertes médicales effectuées au cours du XXe siècle sont importantes. Néanmoins l'antibiotique, dans la mesure où il a fait reculer le taux de mortalité en permettant de guérir certaines maladies infectieuses, est sans doute le médicament dont la découverte a le plus bouleversé la médecine et la démographie. Bien entendu, ces maladies n'ont pas disparu et sont encore la principale cause de mortalité. Généralement, quand on pense aux antibiotiques et à leur histoire, le premier nom qui vient à l'esprit est celui du britannique **Alexander Fleming**. Pourtant, à partir de 1874, **Roberts**, puis **Tyndall** (en 1876), **Pasteur** et de **Joubert** (en 1877), enfin **Duchesne** (en 1897-1898), amorcent la découverte de Sir Alexander **Fleming** par leurs réflexions sur la question des produits susceptibles d'entraver la multiplication des germes comme les moisissures (qui sont des champignons microscopiques se développant à l'humidité sur des milieux organiques).

Figure1 : Louis Pasteur

En 1889, **Paul Vuillemin** introduit le terme "*antibiose*" pour décrire le principe actif d'un organisme vivant qui détruit la vie des autres pour protéger sa propre vie.

Figure2 : Paul Vuillemin

En 1897, **Ernest Duchesne** envisagea de faire une activité de moisissures à des fins thérapeutiques, mais son idée ne se mettra en place qu'au XX ème siècle à la suite de la découverte de **Sir Alexander Fleming**.

Figure3 : Ernest Duchesne

La chimiothérapie, c'est à dire l'utilisation de substances chimiques en thérapeutique, a vu le jour en 1909. **PaulEhrlich** (1854 - 1915) en donne le principe de base : Une substance chimiothérapeutique utilisable par voie générale dans le traitement des maladies infectieuses doit être nuisible pour le micro-organisme pathogène, mais inoffensive pour les cellules de l'organisme hôte. Les recherches de Ehrlich aboutiront à soigner la syphilis, ce qui lui vaudra le prix Nobel en 1908

Figure4 : Paul Ehrlich

Sir Alexandre Fleming, en rentrant de vacances, en 1927, il observe qu'une colonie de champignons (*Penicillium notatum*) s'est développée par hasard dans une culture de staphylocoques dont elle a bloqué la croissance. Cette constatation n'est pas totalement nouvelle, mais il n'arrive pas à extraire la substance responsable de cet effet. La découverte heureuse de Fleming, qui sans le vouloir met en contact des germes avec un milieu contenant des moisissures, va permettre de mettre en évidence le pouvoir d'inhibition de celles-ci sur la multiplication des bactéries appelées *Penicillium notatum*.

Figure5 : Alexandre Fleming

En fait, l'histoire des antibiotiques a vraiment commencé en cette date-là, date à laquelle on constate qu'une moisissure se développant naturellement sur des fruits ou des fromages empêche la prolifération du bacille de la diphtérie et

de celui du charbon dans les boîtes où l'on cultive ces microbes, en laboratoire. On baptise le liquide de culture de cette moisissure *Penicillium notatum*, et on constate qu'elle n'est pas toxique pour la souris à laquelle on l'injecte. Malgré tout, cette découverte n'attire pas vraiment l'attention des chercheurs et reste sans lendemain.

Mais la première découverte en ce domaine est souvent passée sous silence : le biologiste français **René Dubos**, qui travaille alors aux États-Unis, découvre en 1930 une première substance produite par des bactéries vivant dans le sol, et capable d'inhiber le pneumocoque (une bactérie responsable d'infections respiratoires). Ses travaux sont malheureusement éclipsés par l'arrivée massive des sulfamides. En 1939, il isole la gramicidine, une substance naturelle capable d'inhiber l'ensemble des bactéries Gram positif. Il vient de trouver le premier antibiotique naturel. R. Dubos était le premier a donné en 1940 le nom d'antibiotique à cette substance produite par les microorganismes.

Figure6 :Dogmak

En 1935, l'Allemand Domagk reprend les idées d'Ehrlich sur l'effet anti-infectieux de certains colorants qu'il avait mis au point en 1905, en se servant d'un colorant pour traiter certaines infections par une bactérie appelée streptocoque. Le Français J. Tréfouël et sa femme, à l'Institut Pasteur, montrent que le produit actif appartient à une famille appelée sulfamides. A partir de là, et pendant une quinzaine d'années, cette variété de médicaments sera employée contre les germes, reléguant du même coup à une seconde place.

Figure7 : G. Dogmak

Jacques et ThérèseTréfouêl

Vers les années 1940 Howard Florey et Ernst Boris Chain d'oxford, qui ont saisi l'intérêt de la découverte de Fleming, réussissent à isoler la substance responsable, la pénicilline, en très petite quantité : cent milligrammes ! Celle-ci montre une efficacité remarquable sur le pneumocoque chez la souris. Les premiers essais sur l'homme étaient concluants et les résultats miraculeux, mais les médecins disposent de trop petites quantités de ce nouveau médicament pour que son usage se répande.

Figure8 Howard Walter Florey Ernest Boris Chain

Les premiers utilisateurs du médicament furent les armées alliées. La pénicilline s'oppose à l'infection des blessures en empêchant la prolifération des bactéries Gram+.

La pénicilline pose un problème : elle est difficile à isoler et à produire. La Grande-Bretagne est en guerre et ne peut fournir un effort de recherche suffisant. Howard Florey se tourne alors vers les États-Unis. Une nouvelle levure est isolée, *Penicillium chrysogenum*, qui produit deux cent fois plus de pénicilline que la levure de Fleming. La production industrielle est confiée à plusieurs grands laboratoires pharmaceutiques. En 1941, les laboratoires Pfizer résolvent la difficulté d'une production en grande quantité, grâce à leur expérience de la fermentation en cuves, acquise dans la production d'acide citrique. La pénicilline devient alors un médicament essentiel en cette période de guerre, pour soigner les milliers de soldats blessés. Elle fait son entrée massive en Europe à la faveur du débarquement en Normandie, et devient l'antibiotique majeur, rapidement suivie par d'autres antibiotiques découverts après la guerre (terramycine, chloramphénicol, etc.).

Pour leurs travaux sur la pénicilline, Fleming, Florey et Chain ont reçu le prix Nobel de médecine en 1945. L'OMS (Organisation mondiale de la santé) estime que, globalement, les antibiotiques ont accru la durée de vie dans les pays occidentaux de plus de dix ans.

Figure9 : lauréats prix Nobel 1945

Après la guerre, elle devait trouver de nombreuses applications thérapeutiques, notamment dans le

traitement de la syphilis et pour le contrôle sanitaire des victimes civiles ou militaires du tragique conflit qui venait de s'achever.

Définition d'un antibiotique

Un antibiotique (du grec *anti :* « contre », et *bios : « l*a vie »), est une substance antibactérienne d'origine biologique produites par des microorganismes ou tout substances chimiques utilisés à la mise à mort (bactéricide) ou empêchent la croissance des organisations (action bactériostatique), en particulier des bactéries et des mycètes infectieux. Le terme « antibiotique » est réservé uniquement à l'action sur les bactéries.

Évolution historique de l'usage du mot « antibiotique » :

- **WAKSMAN** (1943) : " toutes les substances chimiques produites par des micro-organismes capables d'inhiber le développement et de détruire les bactéries et d'autres micro-organismes"

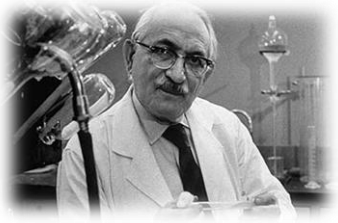


Figure10 : Abraham Waksman

- **TURPIN ET VELU** (1957): « Tout composé chimique, élaboré par un organisme vivant ou produit par synthèse à index thérapeutique élevé (d'interférer directement avec la prolifération des micro-organismes à des concentrations tolérées par l'hôte) dont l'activité thérapeutique se manifeste à très faible dose (mg ou microgramme) d'une manière spécifique par l'inhibition de certains processus vitaux, à l'égard des virus, des microorganismes ou même de certaines êtres pluricellulaires (vers , cancer…) »

Définition des années 70 : " Tout composé chimique, élaboré par un organisme vivant ou produit par synthèse, à coefficient chimiothérapeutique élevé dont l'activité thérapeutique se manifeste à très faible dose d'une manière spécifique, agissant au niveau moléculaire de certaines structures bactériennes.

Définition actuelle : Toute substance d'origine biologique ou synthétique qui agit sélectivement (sur une cible présente chez la bactérie mais absente ou différente chez l'hôte):une étape du métabolisme bactérien(synthèse du peptidoglycane, synthèse des protéines ou des acides nucléiques, altération du fonctionnement de la membrane cytoplasmique des bactéries).

Cibles ou sites d'action

- La synthèse de la paroi
- Les fonctions de la membrane cytoplasmique
- La synthèse protéique
- La synthèse des acides nucléiques et le transfert de l'information génétique du chromosome vers le ribosome (mRNA)

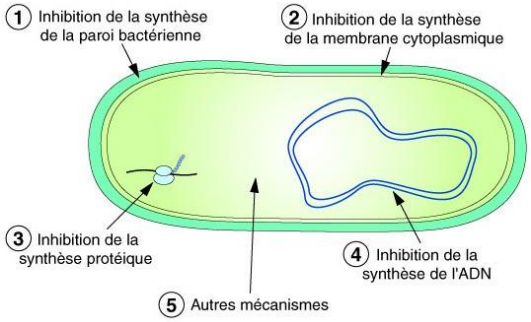


Figure 11- cibles d'action des antibiotiques

PARAMETRES PHARMACODYNAMIQUES

Bactériostatique vs bactéricide

Les antibiotiques peuvent être distingués sur base du type d'activité qu'ils exercent. Un antibiotique bactériostatique arrête la croissance des bactéries. Un antibiotique bactéricide tue les bactéries. Il peut conduire à la libération de toxines microbiennes, des contenus conduisant à la maladie ultérieure et réponses inflammatoires.

La distinction entre les deux types d'activité peut se faire en comparant in vitro la CMI (concentration minimale inhibitrice) et la CMB (concentration minimale bactéricide). Un antibiotique peut être considéré comme bactéricide lorsque sa CMB est sensiblement égale à sa CMI. Un antibiotique dont la CMB est très supérieure à la CMI, de telle sorte que sa concentration au site d'infection in vivo ne permet pas d'atteindre la valeur de la CMB, sera considéré comme bactériostatique.

Implication clinique: un antibiotique bactériostatique ne peut à lui seul éradiquer une infection; en empêchant la prolifération bactérienne, il facilite simplement la destruction des germes par les défenses de l'hôte. En cas d'infection grave et/ou à inoculum important, et chez tous les patients dont les défenses immunitaires sont déficientes, on préférera un antibiotique bactéricide (tableau 1).

Tableau I : classes d'antibiotiques

Classes d'antibiotiques à action	
Antibiotiques Bactériostatiques	**Antibiotiques Bactéricides**
Tétracyclines Phénicolés Macrolides Lincosamides Sulfonamides Triméthoprime Nitrofuranes Ethambutol cyclosérine	Bêta-lactamines (pénicillines; céphalosporines; carbapénèmes; monobactames) Glycopeptides (vancomycine) Gramicidines (bacitracine) Polymyxines Aminosides Kétolides Quinolones Synergistines Rifampicine Acide fusidique Nitroimidazolés Isoniazide Pyrazinamide

Importance des pics de concentrations, des concentrations à la vallée et de l'aire sous la courbe

Pendant longtemps, on a considéré qu'un antibiotique était actif simplement si sa concentration au site d'infection était supérieure à la CMI. Ceci était fondé sur l'examen de modèles *in vitro* statiques, c'est-à-dire, où les concentrations d'antibiotiques sont maintenues constantes.

Or, l'administration *in vivo*, qui se fait la plupart du temps de manière discontinue, entraîne des variations importantes de la concentration de l'antibiotique. Les recherches récentes, menées tant *in vitro* que *in vivo* ont permis de mieux définir les paramètres pharmacocinétiques déterminant **l'activité** de chaque classe. Ainsi, d'un point de vue théorique, le profil pharmacodynamique peut dépendre du **pic sérique**, de la **surface sous la courbe** ou du **temps d'exposition** rapportés à la CMI du germe envisagé (figure 1), et cela suivant les propriétés microbiologiques caractéristiques à chaque classe antibiotique.

- **Pic sérique**

Le pic sérique [concentration maximale d'antibiotique dans le sérum] (Pic/CMI) peut servir d'indicateur d'efficacité pour les antibiotiques dont l'action bactéricide augmente avec la concentration en antibiotique et qui présentent un effet postantibiotique important et dépendant de la dose.

En effet, un apport important en antibiotique garantit dans ce cas une réduction drastique de l'inoculum bactérien qui pourra se maintenir jusqu'à une nouvelle administration grâce à l'effet postantibiotique. L'exemple-type des antibiotiques qui rassemblent ces propriétés est constitué par les **aminoglycosides.**

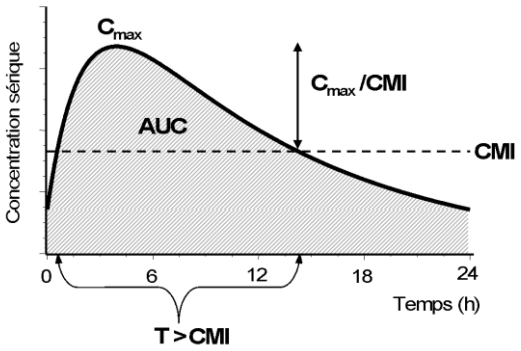


Figure 12 : Paramètres pharmacocinétiques en relation avec l'activité des antibiotiques

- **Surface sous la courbe (ou aire sous la courbe [AUC])/Area undercurve**

La surface sous la courbe (AUC/CMI) donne une mesure globale de la quantité totale de médicament auquel est exposé l'organisme. Ce paramètre est déterminant dans l'activité des antibiotiques qui présentent une bactéricidie rapide et dépendante de la concentration et pour ceux qui montrent un effet postantibiotique dépendant de la dose et du temps d'exposition.

Ces critères sont similaires à ceux qui donnent le pic sérique comme paramètre prédictif d'efficacité, et la sélection de l'un plutôt que l'autre se fera généralement sur base d'études cliniques conjuguant mesures de pharmacocinétique et d'efficacité. Il a pu ainsi être démontré que le paramètre AUC/CMI détermine l'activité des **fluoroquinolones**: quelle que soit la fluoroquinolone utilisée, le germe en cause et l'organe infecté, une valeur comprise entre 125 et 250 assure une activité acceptable tandis qu'une valeur > 250 est optimale. Le rapport AUC/CMI semble aussi déterminer l'activité des **glycopeptides, macrolides, lincosamides, oxazolidinones, streptogramines**et **tétracyclines**.

En pratique,on utilise l'approximation : ASC = S([C]xDt) avec

[C] : concentration mesurée et Dt : intervalle de temps entre deux mesures.

L'ASC s'exprime en masse (mg, g) x litre-1 x heure. Son principal intérêt est de permettre la mesure de la biodisponibilité d'un médicament.

- **Temps d'exposition**

Contrairement aux deux autres paramètres, le temps pendant lequel la concentration reste supérieure à la CMI (t> CMI) détermine l'activité des antibiotiques qui ne présentent pas (ou peu) d'effet postantibiotique et dont l'effet bactéricide dépend du temps d'exposition mais pas de la concentration (cela signifie qu'une concentration nettement supérieure à la CMI n'augmente pas l'activité).

C'est le cas principalement pour les β-**lactames**, qui sont considérées comme actives lorsque leur concentration reste supérieure à la CMI du germe

pendant 50% du temps au moins, ou pendant 70% du temps chez les immunodéprimés. Ces valeurs peuvent être plus courtes pour les infections à staphylocoques, vis-à-vis desquels les ß-lactames exercent un effet postantibiotique. Ce même paramètre est aussi applicable aux **macrolides** conventionnels.

- **Effet post-antibiotique**

L'action de certains antibiotiques sur la croissance bactérienne peut se prolonger au-delà du temps pendant lequel leur concentration demeure supérieure à la CMI: c'est l'effet postantibiotique. Il est observé pour les antibiotiques dont le mode d'action implique une altération irréversible ou lentement réversible du métabolisme bactérien. Par exemple, les aminoglycosides qui inhibent la synthèse protéique exercent un effet postantibiotique important vis-à-vis des bactéries qui ne sont pas tuées pendant le délai d'exposition (la durée de cet effet est proportionnelle à la concentration à laquelle ont été exposées les bactéries). Au contraire, les ß-lactames n'exercent pas d'effet postantibiotique car la synthèse de la paroi, et donc la croissance bactérienne, reprennent dès que l'antibiotique n'est plus lié aux précurseurs du peptidoglycane.

Implication clinique: la combinaison d'une activité "concentration-dépendante" et d'un effet postantibiotique conduira pour les aminoglycosides à recommander des schémas d'administrations discontinues de doses unitaires élevées (par exemple, 1X/jour). Inversément, une activité "temps-dépendante" et une absence d'effet postantibiotique fera préférer pour les ß-lactames des administrations fractionnées tout au long de la période de traitement (par exemple, 3,4, ou même 6X/jour, ou infusion continue).

- **Synergie ou antagonisme**

L'utilisation de combinaisons d'antibiotiques peut moduler leur activité individuelle. Ainsi, on parle de synergie lorsque la présence d'un antibiotique renforce l'action de l'autre (en pratique, la CMI de l'antibiotique dans la combinaison est inférieure à celle attendue sur base de la somme des pouvoirs antibactériens de chacune des molécules.

En pratique, on parle de synergie si l'index FIC (FractionalInhibitory Concentration) est <1, indiquant qu'un antibiotique augmente la sensibilité de la bactérie à l'autre antibiotique. C'est le cas par exemple lorsqu'on coadministre une ß-lactame et un aminoglycoside: l'effet du premier sur la paroi bactérienne facilite la pénétration du second.

Par contre, on se trouve face à un antagonisme dans le cas où l'action de l'antibiotique est entravée par la présence de l'autre (FIC > 1). On peut l'observer par exemple si l'on combine un bactériostatique (comme les tétracyclines) et un antibiotique dont le mécanisme d'action demande que les bactéries soient en phase de croissance (comme les ß-lactames).

Implication clinique: s'il n'est pas certain que la synergie observable *in vitro* apporte toujours un avantage *in vivo* (sauf dans certains cas précis [endocardites bactériennes]), la prescription d'antibiotiques antagonistes constitue une erreur à éviter.

Critères de Classification :

La classification des antibiotiques peut se faire selon :

1- **Origine** : élaboré par un organisme (naturel) ou produit par synthèse (synthétique ou semi synthétique)

2- **Mode d'action** : paroi, membrane cytoplasmique, synthèse des protéines, synthèse des acides nucléiques

3-**Spectre d'activité** : liste des espèces sur lesquelles les antibiotiques sont actifs (spectre étroit ou large)

4- **Nature chimique** : très variable, elle est basée souvent sur une structure de base (ex : cycle β lactame) sur laquelle il y a hémi-synthèse. Cette dernière classification nous permet de classer les antibiotiques en familles (β lactamines, aminosides, tétracyclines.....etc.), ce qui conditionne le mode d'action.

1-Classification selon l'origine :

Antibiotiques naturels:

1929 : observation de Flemming : Pénicilline, Céphalosporine, Céphalosporine, streptomycine, tétracycline

Antibiotiques semi – synthétiques : bêta--lactamines

Antibiotiques synthétiques :

2-Classification selon le spectre d'activité :

Antibiotiques à large spectre : Aminosides, phénicolés, cyclines, sulfamides

Antibiotiques à spectre étroit : Pénicillines, macrolides, polymyxines, glycopeptides

3-Selon l'effet :

Antibiotiques bactéricides : bêta--lactamines, aminosides, polypeptides, rifamycines, nitro-imidazolés, cotrimoxazole

Antibiotiques bactériostatiques : phénicolés, cyclines, sulfamides, triméthoprime

Classification en fonction de la cible :

1- **Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane**

- **β-lactamines I** : Pénames, carbapénèmes et oxapénames
- **β-lactamines II :** Céphèmes et Oxacéphèmes
- **Autres antibiotiques** : Fosfomycine, Glycopeptides, Bacitracine.

2- Antibiotiques actifs sur la membrane plasmique

- Polymyxines
- Gramicidines et tyrocidine

3- Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique

- Aminosides ou amminoglycosides
- Macrolides, Kétolides, Lincosamides, Streptogramines (MLS)
- Tétracyclines
- Phénicolés
- Acide Fusidique
- Oxazolidinones

4- Antibiotiques inhibiteurs des acides nucléiques

- Rifamycines
- Quinolones
- Novobiocine
- 5- Nitro-imidazolés
- Nitrofuranes

5- Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse des folates

- Sulfamides
- 2-4 Diaminopyridines
- 8-Hydroxyquinoléines

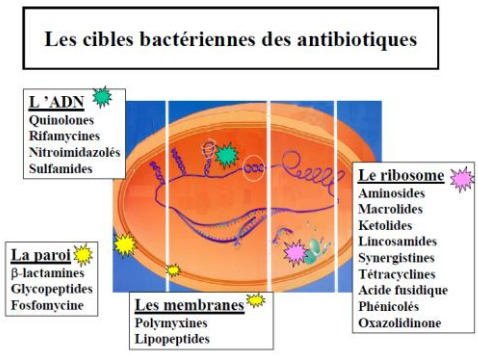


Figure 13- cibles bactériennes des antibiotiques

Classification par famille chimique :

1-Bêtalactamines
pénicillines / céphalosporines
2- Aminosides
3- Phénicolés
4- Tétracyclines
5- Macrolides & apparentés (MLS)
6- Polypeptides
7- Sulfamides ± triméthoprime
8- Quinolones
9- Nitro-imidazoles
10- Nitrofuranes
11-Rifamycines
12-Glycopeptides
13-Oxazolidinones
14-Antibiotiques non classés ou Orphelins
-Fosfomycine
-Acide fusidique

Familles d'antibiotiques :

a) Famille des bêta-lactamines

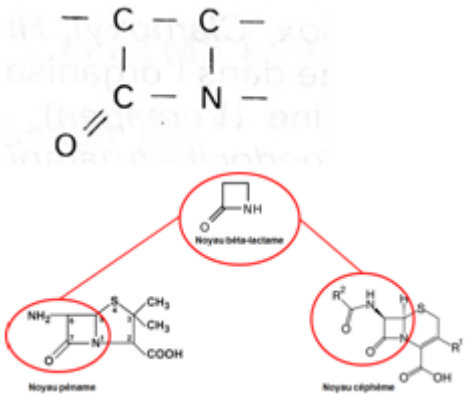


Figure 14- Noyau β-lactam

* **Les Pénames** composés par :

Les pénicillines :

- **Péni G** (Pénicilline G, extencilline)

Spectre d'activité : Etroit,

Cocci à Gram positif : Streptocoques surtout groupe (A, C, G et B), Pneumocoques (souches de sensibilité diminuée). Staphylocoques: sont résistants à un pourcentage supérieur à 99% en Algérie.

Cocci à Gram négatif : *Neisseria* (surtout méningitidis). 60% des *N.gonorrhoeae* sont résistants en milieu militaire en Algérie (NGPP)

Bacilles à Gram positif : *Corynebacteriumdiphteriae, Listeria monocytogenes,Bacillus*, Anaérobies……

Bacilles à Gram négatif : : modérément actifs sur *Haemophilus*, *Moraxella* et *Pasteurella*
La pénicilline G est inactive sur les bacilles à Gram négatif et sur les souches productrices de pénicillinases (enzymes produites par certaines souches bactériennes et qui inactivent les pénicillines)

- **Péni A** (ampicilline, amoxycilline) - Péni M (oxacilline, méthicilline)

Spectre d'activité : élargi à certains bacilles à Gram négatif: *E.coli*, *Proteusmirabilis,Salmonella*, inactivés par les pénicillinases y compris celle du staphylocoque. les aminopénicillines sont inactifs sur le groupe *Klebsiella* ,*Enterobacter* et *Serratia* (bacille à Gram-)et sur *Pseudomonasaeruginosa*.

- Carboxypénicillines : (carbénicilline, ticarcilline)

Spectre d'activité : actifs sur les bacilles à Gram négatif résistants aux Péni A, *Pseudomonas aeruginosa*. Ils sont actifs sur les entérobactéries productrices de céphalosporinases (3ème groupe):

Citrobacter, Enterobacter, Serratia,Proteus indole+. L'activité de la ticarcilline est supérieur à celle de la carbénicilline

- Uréidopénicillines/Acyl-amino-pénicillines : (pipéracilline, mezlocilline)

Spectre d'activité : Elargi à certains bacilles à Gram négatif. Actives sur *Pseudomonas aeruginosa* et sur certaines souches productrices de céphalosporinases (enzymes produites par certaines souches bactériennes et qui inactivent les Céphalosporines). – l'activité de la Pipéracilline , de l'azlocilline et de l'apalacine est supérieure aux carboxycillines et sont généralement actives sur Pseudomonas aeruginosa+++
- Mézlocilline Entérobactéries +++
Résistance croisée entre toutes ces mol écules.

- **Amidino-pénicillines** : Mécillinam-Pivmécillinam

Spectre d'activité : Actifs uniquement sur les bacilles à Gram négatif, inactifs les cocci à Gram négatif, *Haemophilus, Pseudomonas, Klebsiella, Serratia*

-Inhibiteurs de bêta-lactamases :
Activité antibactérienne faible, inhibe la majorité des pénicillinases.

Penicillines sulfones:
- Sulbactam (1991) (utilisé en association avec une β lactamines)
- Tazobactam(1992) (associé à la piperacilline)

Oxapenames:
- Acide clavulanique (utilisé en association avec une β lactamines) :
*amoxicilline + Acide clavulanique =Augmentin
*ticarcilline + Acide clavulanique =Claventin

***Les Pénèmes :** Carbapénèmes, Sulfopénèmes, Oxapénèmes

*** Les Céphèmes**
En général les céphèmes, céphamycines et oxa1céphèmes, en dépit de leurs différences de structure sont souvent désignés en céphalosporines et classés selon leur activité antibactérienne en 4 générations. Ce sont des dérivés semi-synthétiques de la céphalosporine C, antibiotique naturel produit par *Céphalosporiumacrémonium*. Ce sont tous des produits à large spectre mais dont l'intérêt réside surtout dans leur activité sur les bacilles à Gram négatif.
4 générations
- 1 ère génération : céfalotine, céfazoline –
- 2ème génération : céfuroxime, céfamandole
- 3ème génération : céfotaxime, céftriaxone
- 4ème génération : céfépime, céfpirome

1- Céphalosporines de 1ère génération (1965 - 1972):
- Forme injectable : céfalotine, céfacétrile, céfapirine ,céfaloridine, céfazoline
- Formes orale: céfalexine, céfradine, céfadroxil....
Elles sont relativement résistantes aux pénicillinases; détruites par les céphalosporinases.
Spectre d'activité : - Staphylocoque méthicilline sensible, Streptocoques (sauf entérocoques), *H.Influenzae* - Certaines BGN (*E.coli, Proteus mirabilis, salmonella*…….)
Aucune action sur *Pseudomonas aeruginosa.*

2-Céphalosporines de 2ème génération (1972-1977) :
-Forme Injectable: Céfoxitine (c'est une Céphamycine), céfuroxime, céfamandole
Résistantes à certaines β lactamases et certaines céphalosporinases
Spectre d'activité : Staphylocoque méthicilline sensible, Streptocoques groupe A, *Streptococcus pneumoniae, H.Influenzae*, - BGN
Inactifs sur *Pseudomonas aeruginosa.*

3-Céphalosporines de 3ème génération
-Forme injectable: Céfotaxime, Céftizoxime, Céftriaxone, Latamoxef (Oxa1cephem), Ceftazidime, Cefsulodine
Forme orale: Céfixime
Spectre d'activité : Large spectre, bactéries à Gram négatif, bactéries à Gram positif,
- Bacilles à Gram négatif, cocci à Gram positif (Pneumocoque, Streptocoque sauf enterocoque), cocci à Gram négatif, certains sont actifs sur *Pseudomonas* (Ceftazidime, Cefsulodine).
Germes résistants aux C3G = BLSE.

4-Céphalosporines de 4ème génération : - Cefepime - Cefpirone
Spectre d'activité : *Pseudomonas*, Cocci à Gram négatif, *Enterobacteriaceae*

***Les Pénèmes :** Carbapénèmes, Sulfopénèmes, Oxapénèmes
- Imipénème =N-formimidoyl-thiénamycine (1993)
- Méropénème (actif surtout in vitro)
Spectre d'activité : large Cocci à Gram positif et à Gram négatif, aérobies et anaérobies Grande stabilité vis à vis de diverses β lactamases (pénicillinases, céphalosporinases, β lactamases à spectre élargi…)

PHARMACOCINETIQUE

1. **Imipénem**

Absorption : L'absorption de l'imipénem est quasi-nulle car il est détruit par l'acidité gastrique et leur administration se fait généralement par voie im ou iv.

Distribution: Comme les autres ß-lactames, l'imipénem diffuse dans les tissus sans s'y accumuler.

Elimination : L'élimination de l'imipénem s'opère par voie rénale. Le médicament est rapidement métabolisé au niveau des cellules tubulaires proximales par un enzyme particulier, la déhydropeptidase I (catalysant la rupture du lien amide entre deux acides aminés dont l'un est insaturé ou toute séquence mimant cette structure). Cette dégradation présente deux inconvénients majeurs: tout d'abord, elle inactive l'antibiotique à plus de 60%; ensuite, elle donne naissance à des produits néphrotoxiques. Pour ces raisons, l'imipénem n'est jamais administré seul mais associé

2. **Méropénem**

Le méropénem possède l'avantage d'être naturellement résistant à la déhydropeptidase rénale I en raison de la présence d'un groupement méthyle en C1 et peut donc être considéré comme stable à ce point de vue dans les conditions d'administration clinique. Les autres propriétés pharmacocinétiques sont celles de l'association imipénem X cilastatine. La pénétration dans le liquide céphalo-rachidien est satisfaisante en l'absence d'inflammation.

* **Les Monolactames** comprenant : Monobactames, Nocardicines, Monophosphames, Monocarbames Monosulfactames

Spectre d'activité : Actif uniquement sur les bacilles à Gram négatif (y compris *Pseudomonas aeruginosa*).

PHARMACOCINETIQUE

La pharmacocinétique de l'aztréonam est comparable à celle des pénicillines.

Absorption : l'aztréonam n'est pas résorbé par voie orale et est réservé à l'administration intraveineuse ou intramusculaire.

Distribution : Il diffuse dans la plupart des territoires; sa concentration est la plus faible dans le LCR et dans les sécrétions bronchiques (1 à 5% du pic sérique) mais reste supérieure à la CMI de la plupart des germes sensibles (< 1-10 µg/ml).

Elimination : L'élimination de l'aztréonam s'opère par voie rénale dont 40% par sécréton tubulaire. La demi-vie est courte (1.7 heure) mais sensiblement plus longue chez les nouveau-nés (5-10 heures).

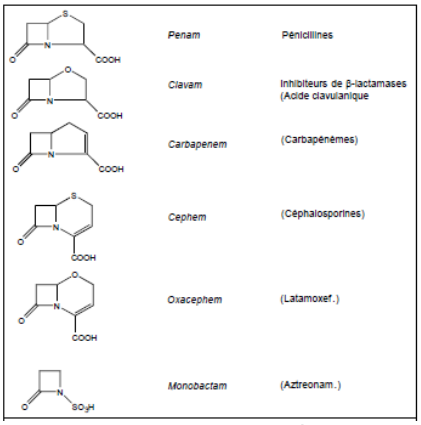


Figure 15- Principaux cycles des bêta-lactamines

Pharmacocinétique

1- La résorption

➢Très variable d'un ATB à l'autre.

➢Par voie orale, ils peuvent être détruits par le pH gastrique et les pénicillinases intestinales.

➢Ils passent la barrière intestinale par des transporteurs dipeptides intestinaux.

2-La distribution

Taux de fixation aux protéines plasmatiques assez faible (20-50 %)

➢Concentration tissus = concentration sérique.

➢Passage trans-placentaire et passage dans le lait.

➢Peu de diffusion dans LCR sauf en cas de méningite ou de syndrome inflammatoire.

2- L'élimination

➢ Demi-vie brève: 30 à 60 minutes.

➢Elimination rénale majoritaire : filtration et sécrétion 90 %

➢Doses à adapter en fonction de la clairance rénale. Si la clairance diminue on diminue la posologie.

b) **Famille des Macrolides et apparentés**

Ils sont composés d'au moins deux sucres aminés ou neutre attachés à un grand noyau lactonique de taille différente selon le produit.

Noyau à 14 atomes: acide Erythromycine, Oléandomycine, Instables en milieu

Noyau à 14 atomes : Télithromycine (dérivé de l'Erythromycine, classe kétolides), Roxythromycine(13h), Clarithromycine (conc.tissulaire++), Dirithromycine(24h) Stables en milieu acide

Noyau à 15 atomes (azalides): Azythromycine, classe azalides (12-24h, pénétration tissus+++ sauf LCR)

Noyau à 16 atomes: Josamycine, Spiramycine, Midécamycine.....

Spectre d'activité: spectre assez comparable à celui de la pénicilline G, cocci à Gram positif (staphylocoque méticillino-sensible,

streptocoque...), cocci à Gram négatif (*Neisseria*), *Moraxella*, Bacilles à Gram positif (*Corynebacteriumdiphteriae, Listeria monocytogenes, Bacillus*), Certains bacilles à Gram négatif (*Campylobacter*, *Helicobacter*....), certains anaérobies (*Eubacterium*, *Propionibacterium*), *Mycoplasmapneumoniae*, *Chlamydia*, *Borrelia*.

Résistance naturelle: Entérobactéries, SAMR, *Bacteroidesfragilis*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*

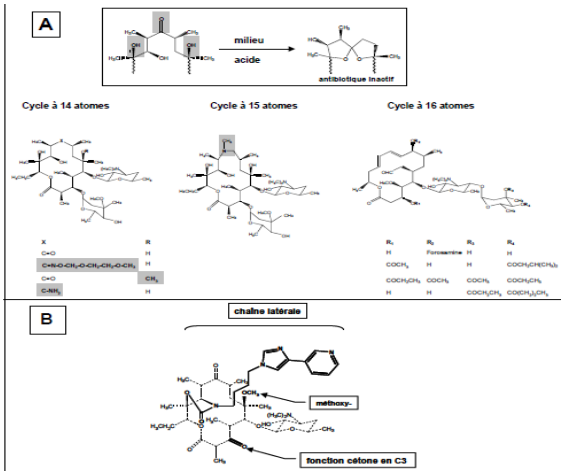


***Figure-16- Structure chimique des macrolides*.**

A. Le panneau supérieur montre la dégradation de l'érythromycine dans le milieu gastrique (les substituants responsables de l'instabilité de la molécule sont représentés sur fond gris). Les macrolides à 16 atomes sont intrinsèquement stables. Le panneau inférieur montre en gris les modifications structurales conférant la stabilité en milieu acide aux macrolides à 14 et 15 atomes.

B. Structure de la télithromycine, un kétolide. Les parties communes aux macrolides et aux kétolides sont représentées en traits pointillés.

C. **Effet des macrolides sur l'immunité**.

Les macrolides sont réputés avoir un effet immunomodulateur et anti-inflammatoire dont le mécanisme est encore mal élucidé. „

Ils agiraient par le biais d'une modulation de l'inflammation dans les cellules épithéliales en inhibant l'activation de facteurs de transcription (NFkB) ÎCela entraînerait une inhibition du chimiotactisme des cellules de l'inflammation (polynucléaires neutrophiles), de la synthèse de cytokines, de l'expression des molécules d'adhésion et de la production d'anions superoxydes par les polynucléaires neutrophiles. Dans les bronches, ils diminueraient l'hypersécrétion de mucus et l'hyperréactivité.

L'effet immunomodulateur des macrolides en C14 et C15 aurait été observé pour certaines pathologies comme l'asthme, la polypose nasale et la sinusite chronique, la mucoviscidose, la pneumonie organisée cryptogénique (COP).„

Ils interagiraient également avec la production de biofilm formé par *Pseudomonasaeruginosa.*

PHARMACOCINETIQUE

Absorption

L'absorption orale des macrolides est très différente si on considère l'érythromycine et les autres macrolides. La biodisponibilité de l'érythromycine est réduite par la dégradation du macrocycle dans le milieu acide de l'estomac. Pour remédier à cet inconvénient, on utilise des esters d'érythromycine, plus résistants à l'acidité et susceptibles de régénérer l'antibiotique actif. La vitesse de régénération de l'antibiotique et de résorption reste cependant soumise à de grandes variations inter-individuelles. Les nouveaux macrolides à 14 atomes et 15 atomes et les kétolides ont été conçus pour être intrinsèquement plus résistants à la dégradation en milieu acide et présentent donc en principe une meilleure biodisponibilité (la dirithromycine est une prodrogue qui régénère par hydrolyse non-enzymatique (t½ d'environ 45 min en milieu aqueux) l'érythromycylamine qui constitue le produit actif). Les macrolides à 16 atomes sont intrinsèquement acido-stables.

Distribution:

Les macrolides se distribuent largement dans l'organisme. Ils diffusent dans les tissus (à l'exception du LCR) et se concentrent dans les mieux vascularisés (poumons, foie, rein, os). Ils pénètrent aussi dans les cellules, et notamment les phagocytes. L'accumulation cellulaire est importante pour la roxithromycine et la clarithromycine et spectaculaire pour l'azithromycine (dont la concentration intracellulaire peut être 40 à 100 fois supérieure à la concentration extracellulaire) et dans une large mesure pour l'érythromycylamine et la télithromycine, car toutes ces molécules sont dibasiques. Cette accumulation explique que le taux sérique de l'azithromycine demeure très bas (~ 0.5 mg/l) et se traduit par un volume de distribution exceptionnel (~ 30 l/kg), ce qui distingue clairement cet antibiotique des autres macrolides. Une partie de l'azithromycine et de l'érythromycylamine captée est retenue dans les cellules. Leur accumulation intracellulaire fait des macrolides des médicaments de choix dans le traitement des infections à germes intracellulaires, d'autant plus que leur spectre couvre des germes impliqués dans plusieurs infections de ce type d'intérêt clinique (*Legionella*, *Chlamydia* spp.).

Elimination :

L'élimination des macrolides est biliaire, après métabolisation hépatique. La demi-vie de

l'érythromycine est courte, celle de la télithromycine et des nouveaux macrolides et, en particulier, de l'azithromycine, est considérablement allongée en raison de leur rétention dans les tissus.

***Apparentés - Lincosamides** : Lincomycine, Clindamycine

Ce sont des prolines alkylées: - Lincomycine (excellente diffusion osseuse), Clindamycine (c'est le dérivé 7-chloro- 7déoxy de la lincomycine), activité sur les anaérobies +++

Spectre d'activité: cocci à Gram positif (staphylocoque, streptocoque, pneumocoque...), Bacilles à Gram positif (*Corynebacteriumdiphteriae*, *Bacillusanthracis*).

Les lincosamides sont inactifs sur les entérocoques (CG+) et les *Neisseria* (CG-)

Mélange de deux composés:

StreptogramineA+B : Synergistines

- Pristinamycine - Virginiamycine - Dalfoprystine (Bacille à Gram positif, Cocci à Gram négatif

Spectre d'activité: Les streptogramines sont indiqués essentiellement comme anti-staphylococcique majeurs ils sont actifs sur les bactéries à Gram positif (streptocoques, entérocoques vanco R…..)

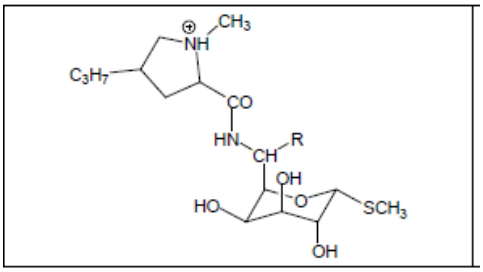


Figure-17- structure chimique des lincosamides

PHARMACOCINETIQUE

Absorption :

L'absorption de la lincomycine par voie orale se limite à 25 - 30% de la dose administrée. En outre, elle est réduite par la prise de nourriture. L'administration intra-musculaire conduit quant à elle à une résorption complète. La clindamycine administrée par voie orale est, pour sa part, résorbée à 90%. On l'utilisera donc plus largement pour les traitements ambulatoires. Les formes d'utilisation courante sont:

- des esters, hydrolysés dans le tube digestif, pour l'administration orale;
- le phosphate, rapidement hydrolysé dans le sang pour libérer l'antibiotique actif, par administration intraveineuse. Cette dernière voie d'administration est adoptée lorsque l'on souhaite limiter au maximum une perturbation de la flore intestinale anaérobie.

Distribution :

La distribution des lincosamides dans l'organisme est large, mais ils ne pénètrent pas dans le liquide céphalo-rachidien. Leur capacité à se concentrer dans les phagocytes est un paramètre intéressant dans le traitement des abcès. Il faut toutefois garder à l'esprit que leur spectre d'activité ne couvre pas les germes intracellulaires.

Elimination:

La demi-vie d'élimination des lincosamides est comprise entre 2 et 4 heures. L'excrétion se fait principalement par voie biliaire (après inactivation dans le foie), et, acccessoirement par voie rénale et fécale.

c) Famille des Glycopeptides : Vancomycine, Teicoplanine

Les glycopeptides comprennent un domaine heptapeptidique dans lequel cinq acides aminés sont conservés. Deux glycopeptides d'intérêtn médical majeur, vancomycine, teicoplanine

Spectre d'activité: Etroit - Bactéries à Gram positif essentiellement, Staphylocoques MRSA+, *Entérocococcus*, *S.pneumoniae* résistant aux pénicillines, utilisés dans les infections graves en milieu hospitalier.

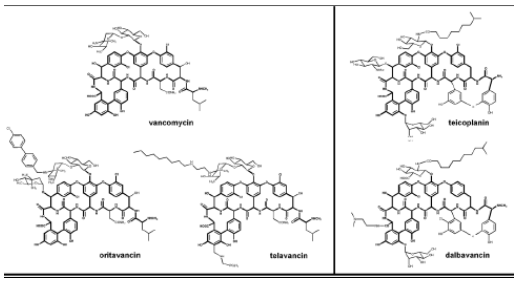


Figure-18- Structure chimique des glycopeptides

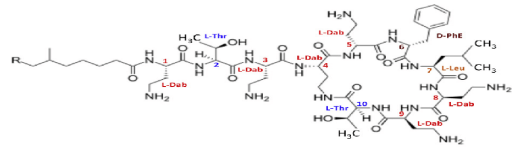
PHARMACOCINETIQUE

Absorption : L'absorption orale des glycopeptides est quasi-nulle. Ils ne sont utilisés par cette voie que pour le traitement des colites à Clostridium difficile (voir cependant paragraphe "indications"). Les infections systémiques requièrent une administration soit IV lente pour la vancomycine (l''IM provoquant des nécroses tissulaires) soit IV ou IM pour la teicoplanine.

Distribution: Les glycopeptides se caractérisent par une distribution rapide dans les tissus, où ils sont capables de s'accumuler, et pénètrent dans les cellules. Le passage de la barrière hémato-encéphalique est insuffisant pour permettre une action antibactérienne de la teicoplanine; en cas d'inflammation méningée, les taux de vancomycine dans le liquide céphalo-rachidien deviennent voisins des CMI.

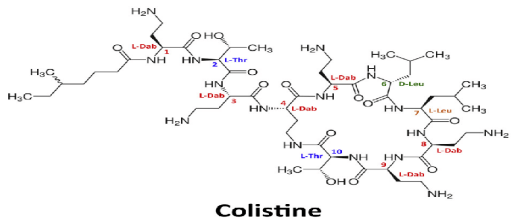
Elimination : L'élimination se fait par voie rénal

d) Famille des Polymyxines : Polymyxine B : Polymycine, Polymyxine E : Colimycine
Bactériostatiques à faible doses et bactéricides à forte doses
Les antibiotiques polypeptidiques sont des antibiotiques cycliques naturels isolés à partir de souches de *Bacillus*. Ils sont constitués d'un cycle de 7 acides aminés et d'une chaîne latérale tripeptidique sur laquelle est lié de façon covalente un acide gras. Ces antibiotiques polypeptides sont cationiques. Cinq classes chimiques (A B C D et E) constituent cette famille. Seuls deux dérivés sont utilisables en thérapeutique: La polymixine B (isolée à partir de *Bacillus polymixa*) et la polymixine E ou colistine (isolée à partir de *Bacillus polymixa* var *colistinus*)
Spectre d'activité: Etroit - Bacilles à Gram négatif à l'exception du groupe des *Proteae (Proteus, Providencia, Morganella morganii) et Serratia marcescens, Edwardsiella tarda* qui sont naturellement résistantes. Les bactéries à Gram positif et les mycobactéries sont aussi naturellement résistantes.



Polymyxine B

R=H pour polymyxine B1
R=CH_3 pour polymyxine B2



Colistine
(=polymyxine E)

Figure-19- structure chimique des polymyxines

e) Famille des Aminosides : les aminosides sont constitués par plusieurs cycles glycosidiques liés à un aminocyclitol (cycle à 6 atomes de carbone).cet aminocyclitol peut être la streptidine, la 2- désoxystreptamine (2-DOS) ou la spectinomycine. Le cycle 2-DOS peut être substitué en position 4 et 5 ou en position 4 et 6. Les aminosides sont des antibiotiques hydrosolubles de type cationique, très stables.
- antibiotiques dérivés de Streptomyces: écriture avec un "y" : -mycine. - antibiotiques provenant d'Actinomyces: écriture avec un "i" : -micine.
1/ Groupe de la streptidine: Streptomycine, Dihydrostreptomycine
2/ Groupe de la 2-désoxystreptamine: - substitué en position 4 et 5: Néomycine, Paromomycine, Framycétine, élaborés par Streptomyces. - substitué en position 4 et 6:
*Sous groupe de la kanamycine et de ses dérivés: Kanamycine, Tobramycine, Amikacine
*Sous groupe de la Gentamicine: Gentamicine, Sisomycine, Nétilmicine
3/ Aminocyclitol: Se distingue des aminosides par l'absence de liaison à un sucre aminé :
Spectinomycine, usage limité au traitement des infections gonococciques (Gonocoque)
Spectre d'activité : - Cocci et bacilles à Gram positif (sauf les Streptocoques), Cocci et bacilles à Gram négatif, Mycobactéries (streptomycine, kanamycine). Résistance naturelle à bas niveau des bactéries anaérobies et des streptocoques.

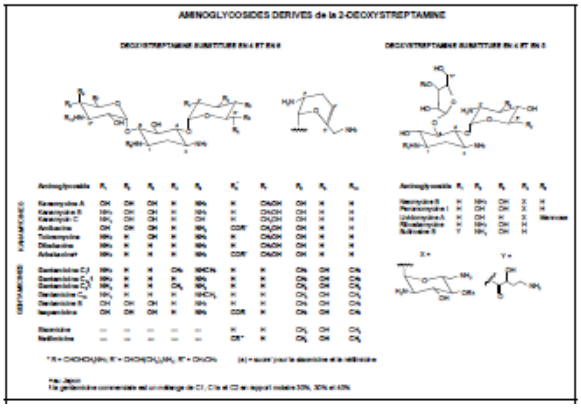


Figure 20 : Structure chimique des aminosides

PHARMACOCINETIQUE
La pharmacocinétique des aminoglycosides est largement contrôlée par leur caractère hydrophile.
Absorption: Leur absorption par voie orale est quasi nulle car ils ne peuvent traverser la barrière intestinale. Mis à part le cas particulier de la décontamination digestive où une action antibiotique locale est recherchée (mais dont les indications sont devenues extrêmement limitées à l 'heure actuelle à cause du danger de sélection rapide de résistance qu'elles entraînent), il faudra donc les administrer par voie intramusculaire ou intraveineuse. Cette dernière voie est préférée chez les malades sévères, sous la forme d'une perfusion lente (sur 30 minutes).
Distribution: le médicament se distribue dans le liquide extracellulaire en raison des mêmes contingences physico-chimiques (Vd 0.25 l/kg). Il pénètre faiblement dans le liquide céphalo-rachidien mais est capable de traverser la barrière placentaire. Les cellules tubulaires proximales du rein et les cellules ciliées de la cochlée accumulent les aminoglycosides dont ils retiennent 5% de la dose administrée (voir section consacrée à la toxicité). La liaison des aminoglycosides aux protéines plasmatiques est faible.

Elimination : L'élimination des aminoglycosides est exclusivement rénale (t½ 1h30). Elle s'effectue essentiellement par filtration glomérulaire. Les aminoglycosides ne subissent aucune métabolisation.

f) Famille des Cyclines : les cyclines sont constitués de 4 cycles (A, B, C, D), les carbones (1, 10, 11 et 12) sont toujours substitués par des composants oxygénés.
Composés naturels: Oxytetracycline, Chlortetracycline.
Composés de synthèse: Doxycycline, Minocycline, Minocycline
Glycylcyclines: Tigécycline
Spectre d'activité: Large spectre - Bactéries à Gram positif et (cocci à Gram négatif souvent R), Bactéries à multiplication intracellulaire (Chlamydia, Brucelles, Rickettsies, Mycoplasmes...) Ils possèdent une bonne diffusion tissulaire.

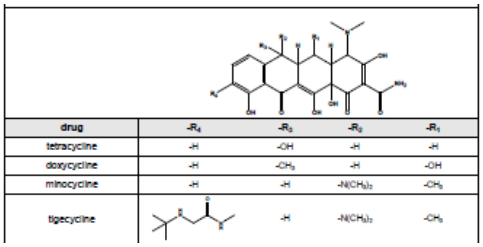


Figure-21Structure des tétracyclines et glycyclines

PHARMACOCINETIQUE
Absorption : L'absorption des tétracyclines est bonne par voir orale en raison de la lipophilie suffisante de ces molécules (Elle est même complète pour les dérivés de deuxième génération [doxycyline]). Elle est toutefois réduite en cas de présence de cations bivalents ou de fer dans l'alimentation ou dans les préparations médicamenteuses. Les voies intra-veineuse et intra-musculaire utilisant des sels hydrosolubles sont délicates à mettre en œuvre en raison du risque de thrombophlébite d'une part et de douleur d'autre part. La tigécycline n'est disponible actuellement que sous forme injectable, ce qui contribue à limiter son usage au milieu hospitalier.
Distribution: En raison de leur balance hydrophile/hydrophobe adéquate, les tétracyclines se distribuent largement dans les liquides et tissus de l'organisme, et pénètrent aisément dans les cellules où leur accumulation est cependant modérée. Cependant, le tissu adipeux, le cerveau et la prostate sont peu perméables aux tétracyclines, sauf aux plus dérivés les plus lipophiles (doxycycline et minocycline). La tigécycline présente un volume de distribution plus grand que les tétracyclines. Les tétracyclines présentent une affinité particulière pour les os et les dents (voir effets secondaires). La liaison aux protéines est comprise entre 50 et 90%, selon la molécule.
Elimination : L'élimination des tétracyclines implique une métabolisation partielle par le foie, pour la chlortétracycline et la minocycline et, dans une moindre mesure, pour la doxycycline. La métabolisation de la tigécycline est faible. L'excrétion se fait principalement par voie rénale et est inversement proportionnelle à la liaison aux protéines. La demi-vie de 15 à 20h pour la doxycycline, la minocycline et la tigécycline permettent l'administration uniquotidienne.

g) Famille des Phénicolés : Chloramphénicol, Thiamphénicol, hémisuccinate de chloramphénicol.
Ils contiennent un noyau aromatique avec un groupe nitro en para, une chaîne aminopropanediol et une chaîne acyle latéral
Spectre d'activité: Large spectre (bactéries à Gram positif et négatif)
En Algérie ils sont réservés au traitement des fièvres typho- paraty-phoïdiques

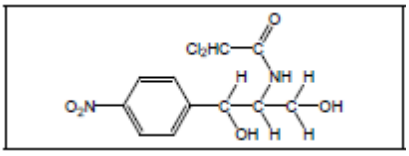


Figure 22-Structure du chloramphénicol

PHARMACOCINETIQUE
Absorption: Les phénicolés sont généralement administrés sous forme de prodrogues esters (palmitate par voie orale ou succinate par voie intraveineuse pour le chloramphénicol; chlorure de glycinate par voie intraveineuse pour le thiamphénicol). La prodrogue inactive régénère la molécule libre, hydrophobe et donc diffusible dans les tissus, grâce à l'action d'estérases (lipases pancréatiques par voie orale; estérases hépatiques, pulmonaires, rénales par voie intraveineuse).
Distribution: Les phénicolés diffusent dans les tissus grâce à leur lipophilie, y compris dans le liquide céphalo-rachidien.
Elimination : L'élimination est rapide (t½ = 2 - 4 heures) et se fait par voie rénale. Dans le cas du chloramphénicol, elle est précédée par une étape de glucuronoconjugaison dans le foie

h) Famille des Sulfamides + associé Sulfadiazine : Cotrimoxazole : (triméthoprime + sulfamétoxazole).

- SULFAMIDES Bactériostatiques
L'unité structurale active est le para-amino benzène sulfonamide (sulfanilamide). Des composés présentant des hétérocycles héxacycliques et des composés pentacycliques sont apparus ultérieurement.

Suivant l'infection et la rapidité de l'élimination on distingue:

A- **Sulfamides à élimination rapide**: - Sulfadiazine - Sulfapyridine - Sulfafurazole Ces antibiotiques sont utilisés pour le traitement des infections générales.

B- **Sulfamides à élimination lente**:
- Sulfaméthoxydiazine, Sulfaméthoxypyridazine, sont utilisés pour le traitement des infections générales.
- Sulfaméthoxazole, Sulfaméthizole, sont utilisés pour le traitement des infections urinaires.

C- Sulfamides non diffusibles (non absorbés par le tube digestif et non détruit):
- Sulfaguanidine, antibiotique utilisé pour le traitement des infections intestinales.

Spectre d'activité = Large Bactéries à Gram positif et à Gram négatif (bacilles et cocci), nombreuses résistances vis à vis de ces antibiotiques. Pharmacocinétique: Absorbés par le tube digestif (sauf sulfaguanidine), diffusent bien dans l'organisme, très bonne diffusion dans le LCR.

-**TRIMETHOPRIME**: Il possède une structure similaire à la pyriméthamine, à l'azathioprine et aux autres diamino-pyrimidines (2-4diamino-pyrimidines)- triméthoprime.
Spectre d'activité: Contrairement aux sulfamides de nombreuses bactéries sont naturellement résistantes au triméthoprime. (*Campylobacter, Hélicobacter, Pseudomonas, Brucella, Neisseria*...etc.).

ASSOCIATION SULFAMIDES - TRIMÉTHOPRIME: sulfaméthoxazole-triméthoprime (co-trimoxazole).
Spectre d'activité = Large Bactéries à Gram positif et à Gram négatif (bacilles et Cocci) mais il existe beaucoup de résistances vis à vis de cette association.

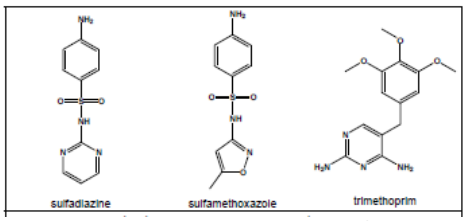


Figure 23 – Structure chimique des sulfamides et diaminopyridines

PHARMACOCINETIQUE

Absorption: Sulfamidés et diaminopyridines sont bien absorbés oralement.

Distribution: Les sulfamidés et les diaminopyridines diffusent dans les liquides intersititiels et le liquide céphalo-rachidien (cette propriété n'est plus mise à profit aujourd'hui car les agents responsables de méningites [hormis le *L.monocytogenes*] sont souvent devenus résistants à ces antibiotiques). Ils sont tous deux partiellement liés aux protéines plasmatiques.

Elimination : Les sulfamidés et les diaminopyridines sont éliminés par voie rénale, ce qui justifie leur utilisation dans le traitement des infections urinaires. Une partie de chacun de ces médicaments est préalablement métabolisée dans le foie. Lorsqu'on utilise ces médicaments en association, il faudra veiller à combiner des molécules de demi-vie comparable pour favoriser leur action synergique. Ceci est réalisé dans les préparations commerciales actuellement disponibles.

i-Famille des Quinolones :

Structure : Une des principales familles employées en thérapeutique
Entièrement obtenus par synthèse chimique
Structure chimique commune aux quinolones

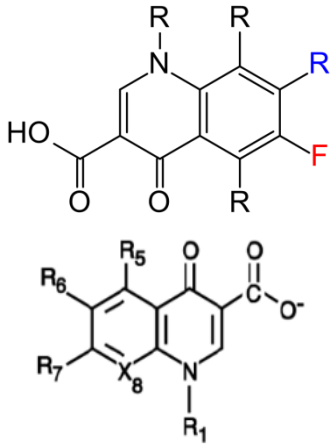


Figure 24- Structure de base des quinolones

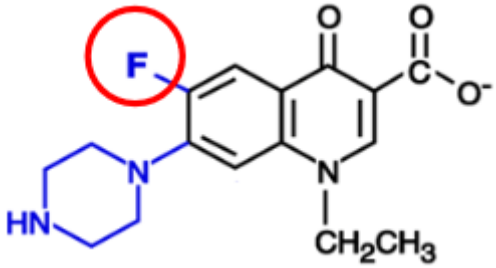
Structure de base des quinolones: le groupe R (bleu) est assez souvent un groupe pipérazine si la molécule est liée à un fluor en position 6 (rouge), il s'agit d'une fluoroquinolone.

*** 1ère génération/ quinolones urinaires** (1962) :
Acide nalidixique, Acide pipémidique, Acide oxolinique, Fluméquine
Cycle pyridine dont l'azote peut être diversement substitué accolé à un cycle aromatique variable (benzène, pyridine, pyrimidine).

Spectre d'activité = Etroit Bacille à Gram négatif (Entérobactéries).
Indication = infection urinaire à Gram – (de moins en moins utilisées)
Résistance naturelle des bactéries à Gram positif.

Quinolones de deuxième génération (1985-1987): Il s'agit des quinolones classiques auxquels on a ajouté un atome de fluor en position 6 et de substituant en position 7, =**Fluoroquinolones** (FQ)

***Fluoroquinolones de 1ère génération** : (quinolones de 2ème génération) Enoxacine, , Norfloxacine, Loméfloxacine, Ofloxacine, Péfloxacine, Ciprofloxacine.



La norfloxacine est la première molécule de la seconde génération. Elle est dérivée de l'acide nalidixique par l'introduction d'un atome de fluor en position C6 et d'un groupe pipérazine en position C7. Le fluor est caractéristique des fluoroquinolones, la pipérazine augmente l'activité antibactérienne de la molécule. La ciprofloxacine est dérivée à son tour de la norfloxacine par l'introduction d'un groupe cyclopropyl en position N1 qui améliore sa biodisponibilité.

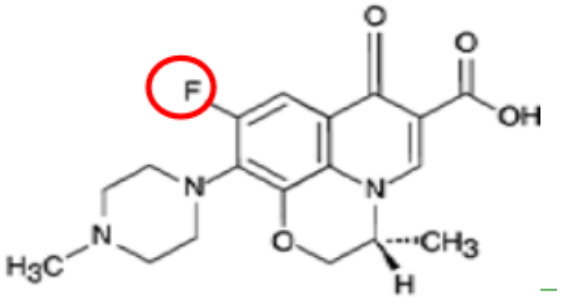
Spectre d'activité: Large, bacille à Gram négatif (Entérobactéries, *Pseudomonas*), cocci à Gram positif (Staphylocoques) à l'exception des streptocoques, pneumocoques.

- Activité intracellulaire intense

Avantages: effet post antibiotique prolongé, Excellente absorption digestive, Excellente distribution tissulaire.

Fluoroquinolones de 2ème génération (1994-2002) :/quinolones de 3ème génération

Lévofloxacine, la lévofloxacine est simplement l'énantiomère lévogyre de l'ofloxacine.



Balofloxacine, grépafloxacine, pazufloxacine, sparfloxacine, témafloxacine, tosufloxacine.

La grépafloxacine, la sparfloxacine et la témafloxacine ont en commun l'ajout sur le groupe pipérazine positionné en C7 d'un groupe méthyle stériquement volumineux qui a pour effet de renforcer l'activité anti-streptocoque.

Les agents de la troisième génération ont une activité accrue contre les bactéries à Gram positif incluant *Streptococcus pneumoniae* et *Streptococcus pyogenes*. Elles sont également actives contre les pathogènes responsables de pneumonies atypiques. Elles conservent une large couverture sur les Gram-négative mais sont moins actives que la ciprofloxacine contre le genre *Pseudomonas*. Elles sont parfois dites « quinolones respiratoires » par opposition avec les « quinolones urinaires » des générations précédentes.

Activent sur pathogènes responsables de pneumonies atypiques («quinolones respiratoires»

Bactéricide.

La grépafloxacine a été retirée du marché à cause de sa cardiotoxicité. La sparfloxacine a été retirée pour cause de cardiotoxicité et de phototoxicité sévère. La témafloxacine a été retirée parce qu'elle provoquait des anémies hémolytiques et des hypoglycémies graves. La tosufloxacine reste commercialisée au Japon malgré un profil toxique controversé incluant nephrotoxicité, hépatotoxicité et risque de thrombocytopénie.

Fluoroquinolones de 3ème génération/ quinolones de 4ème génération

clinafloxacine, garénoxacine, gémifloxacine, moxifloxacine , gatifloxacine, sitafloxacine, , trovafloxacine, prulifloxacine

La quatrième génération conserve l'activité sur les bactéries à Gram-négatif et à Gram-positif de la troisième génération tout en couvrant largement les anaérobies, en particulier *Bacteroides fragilis*. Pour obtenir ce résultat la gatifloxacine et la moxifloxacine substituent un groupe méthoxyle en C8, la clinafloxacine opère une substitution halogène au même endroit, tandis que la trovafloxacine opte pour une substitution en N8. La gatifloxacine et la moxifloxacine sont classées en troisième ou en quatrième génération selon les sources.

Bactéricide

Gatifloxacine : usage ophtalmique Bactéries à Gram positif et à Gram négatif et anaérobies

Agrée en Algérie en 2008

Gémifloxacine : large spectre mais surtout *S.pneumoniae* de sensibilité diminuée et bactéries des infections respiratoires: Hib, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* et *Mycoplasma pneumoniae*

Agrée an Algérie e en 2009.

La gatifloxacine a été retirée du marché pour cause de diabètes sévères, de cardiotoxicité et d'hépatotoxicité. La trovafloxacine a été retirée pour cause d'hépatotoxicité (l'affaire nigériane décrite plus loin a surgi postérieurement à ce retrait). La clinafloxacine malgré une efficacité prometteuse a été stoppée en phase III pour cause

de phototoxicité majeure et parce qu'elle provoquait des hypoglycémies sévères. L'usage de la moxifloxacine a été restreint en France et aux États-Unis pour cause de cardiotoxicité et d'hépatotoxicité.

Nouvelles fluoroquinolones – bactéricide - **Délafloxacine**
Agit sur les BGP et sur Staphylocoques MRSA+
AMM 2011 en Europe.
Spectre d'activité: large - Bacille à Gram négatif (Entérobactéries, *Pseudomonas*), cocci à Gram positif (Staphylocoques), *Listeria* et anaérobies, certains agissent sur les streptocoques, pneumocoques.
Agit sur les bactéries intracellulaires : *Chlamydia*, *Legionella*, *Brucella*, Mycobactéries
Avantages: effet post antibiotique prolongé, excellente absorption digestive, excellente distribution tissulaire.

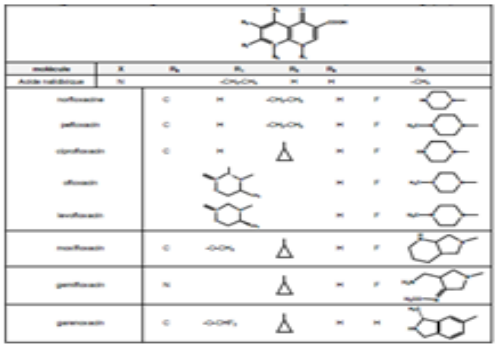


Figure 25– Structure chimique des quinolones

PHARMACOCINETIQUE
Absorption : L'absorption orale des fluoroquinolones est très bonne; elle est toutefois ralentie par l'alimentation et diminuée par la présence de cations divalents tels les anti-acides (voir interactions médicamenteuses)

La distribution :
La distribution des quinolones de 1ère génération (acides) est de type extracellulaire Elles diffusent majoritairement dans les tissus et organes richement vascularisés (rein). Les FQ de 2ème et encore plus celles de 3ème et 4ème générations, du fait de leur caractère amphotère, ont une répartition dans l'organisme plus homogène et plus large, voire intracellulaire (concentrations tissulaires au moins deux fois supérieures aux concentrations plasmatiques), ce qui élargit leurs indications.
Métabolisation. Les quinolones sont métabolisées par 2 mécanismes principaux :

- des hydroxylations des cycles (métabolites conservant souvent leur activité biologique)
- des glucurono-conjugaisons (métabolites hydrosolubles facilement éliminables).

Elimination.
Les quinolones sont principalement éliminées par voie rénale par sécrétion tubulaire active (concentrations actives dans les urines très supérieures aux taux sériques). Les quinolones de 2ème et 3ème génération sont également éliminées par voie rénale, mais aussi partiellement, sous forme de glucuronides, par voie biliaire (où elles atteignent des teneurs de 2 à 10 fois supérieures aux concentrations plasmatiques). Effets indésirables et toxiques Très nombreux et variés:
- des troubles digestifs- phototoxicité (troubles cutanés). Eviter l'exposition au soleil pendant le traitement et 3j après
.- des troubles nerveux (convulsions, confusion, épilepsie...) ou neuropsychiatriques (anxiété, hallucinations, dépression...) dus à des concentrations importantes dans le cerveau
- des dégénérescences des cartilages articulaires, tendinopathies
- myasthénie
- hépatotoxicité (rare)
- une inhibition des cytochromes P450 (→interactions médicamenteuses: ex théophiline, caféine...).Les mécanismes toxiques envisagés sont:- captation des cations (magnésium), altérant le métabolisme cellulaire et induisant une production de toxines létales pour les cellules.
- action toxique sur l'ADN du noyau cellulaire - altération du métabolisme mitochondrial (seulement si concentrations>> concentrations thérapeutiques).
- rémanence des fluoroquinolones dans les tissus (chronicité de certaines séquelles?).

Contre-indications:
-Déficit G6PD (risque de réaction hémolytique)
-Grossesse et allaitement,
-Enfant (selon rapport bénéfice/risque

k) Produits nitrés :
Ce sont des prodrogues dont certaines bactéries peuvent réduire le radical NO_2^- ce qui fait apparaitre un dérivé toxique pour l'ADN par substitutions de bases ou cassures.
* Hydroxyquinoléines: Nitroxoline,

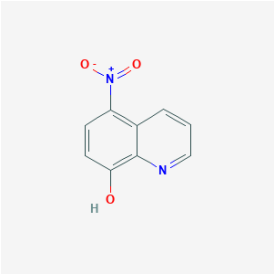


Figure 26– Structure chimique de la nitroxoline

Antiseptiques urinaires (Nitroxoline), Antiseptiques intestinales (Méthiloxine), Chloroidoquine.

Spectre d'activité: spectre large, utilisé comme antiseptique dans les infections urinaires et intestinales.

* Nitrofuranes : Nitrofurantoïne

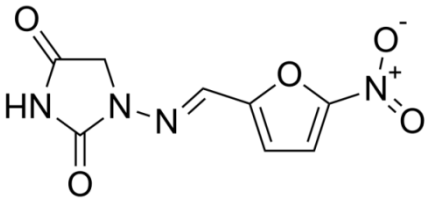


Figure27- Structure chimique des nitrofuranes

PHARMACOCINETIQUE

Absorption : La résorption orale des nitrofuranes est complète et rapide. Les taux sériques et tissulaires atteints sont cependant faibles et inférieurs aux concentrations bactéricides, exception faite de l'urine, dans lesquels les nitrofuranes se concentrent suffisamment pour être actifs. En cas d'insuffisance rénale, l'accumulation peut même devenir toxique.

Elimination : L'élimination des nitrofuranes est rapide (t½ = ½ heure): ils sont dégradés dans le foie et le rein.

Ils font partie de la classe chimique des 5 ou 2 nitro hétérocycles. Ce sont les 5-nitrofuryles. L'introduction d'un groupement nitré en position 5 augmente l'activité antibactérienne.

Spectre d'activité: actifs sur bacilles à Gram négatif sauf *Pseudomonas*, *Acinetobacter* et certaines autres à Gram négatif.

* **Nitro-imidazolés** : Métronidazole

Spectre d'activité: Spectre limité aux bactéries anaérobies surtout les bacilles à Gram négatif et les bacilles à Gram positif sporulés.

Figure 28- Structure chimique des imidazolés

PHARMACOCINETIQUE

Absorption: Les 5-nitroimidazoles sont bien résorbés par voie orale, mais aussi par voie rectale ou vaginale.

Distribution: Ils se distribuent dans les liquides de l'organisme, y compris dans le liquide céphalorachidien. Cette bonne diffusibilité est assurée par leur petite taille et leur faible liaison aux protéines.

Elimination : L'élimination des nitroimidazoles s'opère par voie rénale, après métabolisation hépatique.

ANSAMYCINES/RIFAMYCINES

La rifampicine est un dérivé synthétique d'une molécule naturelle la rifamicine B. C'est une molécule hydrophobe constituée d'une longue chaine aliphatique reliant deux noyaux aromatiques dont un cycle quinone.

Spectre d'activité: Large Mycobactéries (*Mycobactérium tuberculosis*): elle est utilisée dans le schéma thérapeutique de la tuberculose. Cocci à Gram positif et à Gram négatif, Bactéries à Gram positif, divers bacilles à Gram négatif (dont *Brucella*). Les Rifamycines sont à activité intracellulaire.

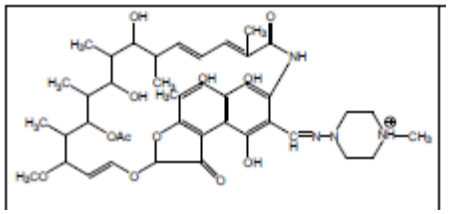


Figure 29- Structure chimique de la rifampicine

Oxazolidinones- Bactériostatiques:

LINÉZOLIDE

Les oxazolidinones sont des molécules cycliques avec un noyau 2-oxazénéca-olidinyle substitué en position 5 par une chaine acétamide et un noyau phényle substitué en position 3 du noyau 2-oxazolidinone. Le linézolide est une 3-(fluorophényle)-2-oxazolidinone.

Spectre d'activité: Bactéries à Gram positif résistantes aux traitements habituels y compris les multirésistantes.

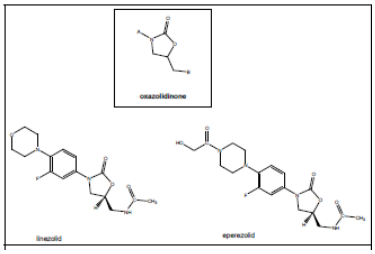


Figure30 - Structure des oxazolidinones

PHARMACOCINETIQUE

Absorption: elle est rapide par voie orale. La biodisponibilité est excellente.

Distribution: les oxazolidinones se distribuent dans l'ensemble des tissus bien perfusés (Vd ~ 0.7 L / kg). La liaison aux protéines est d'environ 30 %.

L'élimination est relativement rapide (t½ = 5 heures). 30 % de la dose se retrouve sous forme inchangée dans l'urine. La métabolisation s'opère par oxydation.

ANTIBIOTIQUES NON CLASSÉS :

- **Acide fusidique**: Bactériostatique, bactéricide à fortes doses

C'est un antibiotique naturel isolé à partir du micromycète, *Fusidium coccineum*. Il possède une structure stérolique.

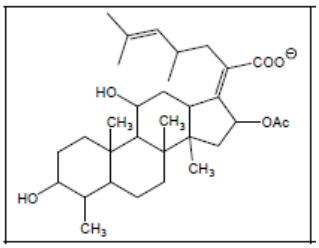


Figure 31- structure de l'acide fusidique

Spectre d'activité: Etroit Bactéries à Gram positif, surtout utilisé comme anti staphylococcique.

Fosfomycine: Lentement bactéricide
C'est un antibiotique constitué d'un noyau époxyde et d'une liaison carbone-phosphore (acide L-cis-1,2- époxypropylphosphonique).

Spectre d'activité: Large Cocci à Gram positif et à Gram négatif, bacilles à Gram positif et à Gram négatif

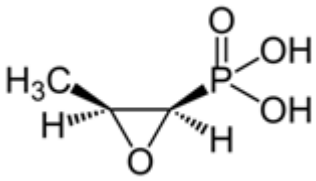


Figure 32- Structure chimique de la fosfomycine

Novobiocine: Active sur les bactéries à Gram positif et essentiellement les staphylocoques.

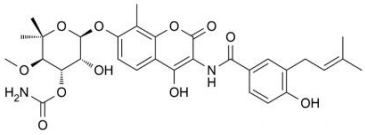


Figure 33- Structure chimique de la novobiocine

Bibliographie

1. **Adam F. Drouillard** I. -2003- Sulfamides et associations. Encycl Méd Chir , Maladies infectieuses,8-004-A-10, 2003 :9 p.
2. **Auckethaler R**. Activité antibactérienne. Spectre. Mode d'action. Cibles bactériennes In : Antibiothérapie en pratique clinique.
3. **Bergogne-Berezin E., Dellamonica -1995**- P. Masson :P17-32 3.
4. **Bryskier A. -1999**-Fluoroquinolones (II).Usage en thérapeutique et tolérance. Encycl Méd Chir, Maladies infectieuses, 8-004-B-11, :14 p.
5. **Cattoir V. -2006**- Chloramphénicol, fosfomycine, acide fusidique et polymixines. In : ANTIBIOGRAMME COURVALAIN.P, LECLERCQ.R, BINGEN.E 2ème édition, :P349-364
6. **Françis.J, Chomarat M, Weber.M, Gerard.A -2003**- De l'antibiogramme à la prescription. BIOMERIEUX, 2éme édition, p8-p22
7. **Goldstein F. -2006**- Sulfamides et triméthoprime In : ANTIBIOGRAMME COURVALAIN.P, LECLERCQ.R, BINGEN.E 2ème édition, : P341-348
8. **Leclrecq. R -2006**- Macrolides-lincosamides-streptogramines In : ANTIBIOGRAMME COURVALAIN P., LECLERCQ R., BINGEN E. 2ème édition, P299-324
9. **LE Minor L., Veron M. -1989**- Bactériologie Médicale, Flammarion : 1107 p.
10. **Poyart C. -2006**- Tétracyclines. In : ANTIBIOGRAMME COURVALAIN.P, LECLERCQ.R, BINGEN.E 2ème édition, P325-334
11. **Rabaud C et May T**. -2000- Acide fusidique. Encycl Méd Chir, Maladies infectieuses, 8-004-J-20, : 3 p.
12. **Rabaud C et May T. -2007**- Glycopeptides. Encycl Méd Chir , Maladies infectieuses, 8-004-L-10, p. 2001, n°91 : p5-13
13. **WebographieE**. www.bacteriologie.net
14. **Van Bambeke F., Tulkens P. Glupczynski Y. Mingeot-Leclercq M.P.-Sonveaux** - 207-2008E. Pharmacologie et Pharmacothérapie Anti-infectieuse.

Syllabus national belge de pharmacologie (coord.: Prof. A. Herchuelz [ULB]). https://www.farm.ucl.ac.be/FARM2129/2008-2009/Vanbambeke/antiinf-antibiotiques-antifongiques-19-01-08.pdf

Incidence des ISO dans un service de chirurgie du CHU de Batna

Epidémiologie et médecine préventive
Article Original

A. Tobbi, *Z. Djenna, M.Y. Kadir, H.Benaldjia., R.Derghal, A.Kassah-Laouar, H. Bounecer*
Laboratoire GRIAS/Faculté de médecine /CHU de Batna

Résumé
L'objectif de ce travail est de déterminer l'incidence des ISO en neurochirurgie.
La réduction d'incidence des infections du site opératoire (ISO) est l'un des objectifs de la surveillance. En Algérie les taux d'ISO sont fournis par des enquêtes ponctuelles de prévalence et d'incidence, en l'absence d'une surveillance, tant qu'à l'échelle locale, que nationale.
***Mots clés** : Infections associées aux soins (IAS), infections du site opératoire (ISO), densité d'incidence (DI).*

Abstract
The objective of this work is to determine the incidence of SSI in neurosurgery. Reducing the incidence of surgical site infections (SSI) is one of the objectives of surveillance. In Algeria, SSI rates are provided by ad hoc surveys of prevalence and incidence due to the absence of surveillance, both at local and national levels.
***Key words**: Healthcare associated infections (HAI), surgical site infections (SSI), incidence density (ID).*

1. Introduction :

Un projet de surveillance des infections du site opératoire a été mis en place en 2014 dans le cadre de la Lutte contre les Infections Nosocomiales au sein du centre hospitalier universitaire de Batna.

2. Objectif : déterminer l'incidence des ISO en neurochirurgie

3. Matériel et méthodes :

3.1. Caractéristiques générales de la population de l'étude :

Sur une période de douze mois, de janvier à décembre 2014, un seul service volontaire a participé à ce projet de surveillance **(neurochirurgie)**. Une fiche de recueil des données a été remplie pour chaque patient opéré. Celle-ci comprenait les items nécessaires à la surveillance de l'infection du site opératoire :

- Données générales : Il s'agit du numéro de la fiche de l'opéré, du nom du service et de l'unité d'hospitalisation. Ces données sont reportées obligatoirement sur la fiche de signalement des ISO ;
- Données décrivant le patient et son intervention : Ces données sont définies au cours du geste opératoire. Elles sont enregistrées prospectivement au bloc opératoire et complétées dans l'unité d'hospitalisation si nécessaire :

  - La date de naissance : est une variable qui doit être vérifiée avant la validation des fiches ; elle nous permet de constituer les tranches d'âge, étant donné que l'âge constitue un facteur de risque dans la survenue des ISO ;
  - Le sexe : doit être mentionné, ce qui permet lors de la validation des données de faire des regroupements avec l'identité des malades en cas de confusions dans les prénoms ;
  - La date d'hospitalisation : Il s'agit de la date d'entrée dans l'établissement (et non pas la date d'entrée dans le service de chirurgie) ;
  - La date d'intervention : en précisant le jour, le mois et l'année de l'intervention (jj/mm/aaaa)
  - L'âge : Correspond à l'âge en années (sans décimale) au jour de l'intervention ou en mois
  - Le Score ASA : c'est un indicateur de la mortalité péri-opératoire globale utilisé par l'American Society of Anesthesiologists et qui classe les patients en 5 catégories :
  - Classe de Contamination d'Altemeier : Il s'agit de classer l'intervention dans l'une des 4 catégories du score d'Altemeier: Chirurgie propre, chirurgie propre-contaminée, chirurgie contaminée ou chirurgie sale ou infectée ;
  - La durée d'intervention (en mn) : c'est le temps écoulé entre l'incision (ou l'abord instrumental) et la fin du pansement ;
  - L'heure et minute d'incision : c'est le moment de l'incision ou de l'abord instrumental ;

***Correspondance** : Professeur agrégé Ayache Tobbi – Service de d'épidémiologie et de médecine préventive-CHU Benflis Touhami-Tazoult/Lambèse-05000-Batna-Algérie*
Email :tobbi_ayache@hotmail.com
ISSN:2716-7879

- L'heure et minute de fermeture : c'est le moment de la fin du pansement ;

  elle est programmée dans un délai de moins de 24h en raison du risque que la pathologie, nécessitant l'intervention, fait courir au patient.

- Données de sortie :
  - La date de sortie : c'est la date de sortie du service ou de l'unité de chirurgie ;
  - Date de diagnostic de l'ISO : c'est la date de diagnostic clinique de l'ISO, même si celle-ci est confirmée ultérieurement par une réintervention ou un prélèvement.
  - Validation de l'ISO par le chirurgien : avant que la fiche soit exploité lors de l'analyse des données ; le chirurgien doit valider l'infection du site opératoire.
  - L'état à la sortie : c'est l'état à la sortie du service ou de l'unité, vivant ou décédé.
- Données relatives à l'infection du site opératoire « ISO » :
  - Présence d'une ISO : la présence ou l'absence d'une ISO est une donnée importante dans le suivi des malades opérés et l'évaluation de l'incidence de la maladie

4- Résultats/Discussion

4.1 Classification des malades en fonction de la mise en place ou non d'un implant

La typologie des interventions selon la mise en place ou non d'un implant, est une donnée, qu'il faut connaitre du fait qu'elle constitue un élément clef dans le suivi des malades en post opératoire (durée de suivi). La distribution des malades opérés en fonction du type de l'intervention montre que 70% de nos malades ont bénéficié de la pose d'un implant (tableau I).

***Tableau I**: Distribution des malades selon la pose ou non de l'implant*

Nature de l'intervention	Nombre d'interventions	%
Absence d'implant	59	29,8
Présence d'implant	139	70,2
Total	198	100,0

4.2. Distribution des malades selon le sexe

Dans notre série les malades opérés sont à prédominance masculine. Sex-ratio :1,32

- Le caractère urgent de l'intervention : Une intervention est définie comme urgente si

***Tableau II**:Distribution des malades selon le sexe*

Sexe	Effectif	%
Masculin	113	57,1
Féminin	85	42,9
Total	198	100

4.3. Distribution des malades selon l'âge

La médiane d'âge observée sur le groupe d'étude est de 21 ans avec des âges extrêmes allant de 16 jours à 86 ans.

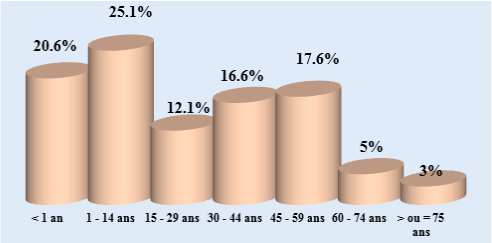


***Figure 1**:Répartition des patients selon l'âge*

4.4. Distribution des malades selon le lieu de résidence

On remarque que le service de neurochirurgie prend en charge non seulement la population malade de la wilaya de Batna, mais aussi les malades des wilayas avoisinantes et ceux de la région Sud-Est du pays. Plus de la moitié (**54%**) des malades opérés résident dans la wilaya de Batna, le reste des malades recrutés pour une cure chirurgicale vient des wilayas avoisinantes (**29,77%**) et de la région Sud-Est du pays (**16,23%**).

***Tableau III**: Distribution des malades selon le lieu de résidence*

Lieu de résidence	Nombre des malades	%
Batna	107	54,00
Khenchela	21	10,61
Biskra	18	9,10
Oum El Bouaghi	13	6 ,56
Constantine	7	3,54
Skikda	6	3,00
Ouargla	5	2,53
Tébessa	5	2,53
Sétif	4	2,00
Mila	3	1,50
El Oued	2	1,00
Jijel	2	1,00
Non mentionné	2	1,00
Alger	1	0,50
Msila	1	0.50
Guelma	1	0,50
Total	198	100

4.5. Population d'étude selon les principales classes de risque

4.5.1. Classe de contamination

La majorité des malades opérés relèvent de la chirurgie propre **(92%)** selon la classification **d'Altemeier.**

Tableau IV: *Répartition des patients selon la classe de contamination*

Classe de contamination	Nombre d'interventions	%
propre	182	91,9
Propre-contaminée	11	5,6
contaminée	3	1,5
sale	2	1,0
Total	198	100,0

4.5.2. Score ASA pré-anesthésique :

Les deux tiers **(66%)** des patients opérés ont un **Score ASA pré-anesthésique de 1** et **29, 3%** ont un score **ASA 2**

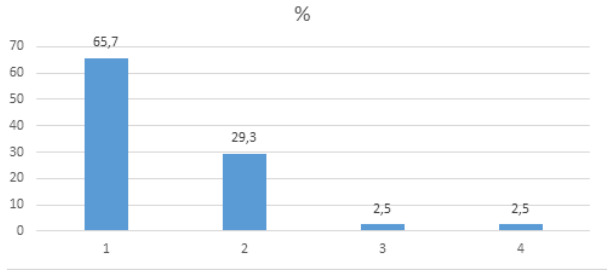


Figure 2*:Répartition des patients selon le Score ASA pré-anesthésique*

4.5.3. Durée de séjour préopératoire

Les patients opérés (**N=198)**, dont la durée de séjour préopératoire est inférieure à **2** jours **est** de **56.4%,** se répartissent comme suit :

✓ **4.4 % (8/198)** ont été opérés le jour même de leur admission,

✓ **52% (103/198)** ont été opérés le lendemain de leur admission.

4.5.4. Durée d'hospitalisation :

La durée moyenne d'hospitalisation des malades opérés est de **16 jours +/- 12 jours** durant la période de l'étude.

La durée **médiane total** d'hospitalisation des malades est de**14** jours [10 – 25,5], en pré et post opératoire été respectivement de **2** jours [1 -9] et **11** jours [6,75 - 16].

4.5.5. Durée d'intervention :

La durée de l'intervention fait partie des principales classes de risque. Environ **42% (83/198)** des interventions ont une durée de moins de deux heures, et **58% (115/198)** ont dépassé les deux heures. D'une manière générale, la durée moyenne des interventions est de **3 heures +/-2,5** heures.

4.5.6. Suivi des malades :

Le suivi en post opératoire est une phase très importante pour le devenir des malades, il constitue l'un des indicateurs d'évaluation les plus importants du système de surveillance des infections du site opératoire, et de la qualité des soins. Ce suivi est tributaire de la nature de l'intervention c'est-à-dire avec un implant (6 mois minimum) ou sans implant (30 jours). Le suivi des malades opérés nous a permis d'enregistrer un taux de perdus de vue de **44,9%.**

Tableau V*: distribution des malades opérés selon la date butoir de suivi*

Durée de surveillance	Nombre des patients	%
respectée	109	55,10
Perdus de vues	89	44,94
Total	**198**	**100,0**

4.5.7. Durée du suivi des malades

La médiane de suivi de nos patients est de **20jours.**

Le taux de suivi des malades au-delà de 30 jours est de **38,4%.**

Tableau VI*:Répartition des patients selon le délai entre l'intervention et la consultation*

Nombre de jours	Nombre d'intervention (n)	(%)
<5 j	20	10,1
[5 -9	26	13,1
10 -14	36	18,2
15 -19	15	7,6
20 -24	11	5,6
25 -29	14	7,1
=30 j	76	38,4

4.6. Caractéristiques des cas d'Infection du Site Opératoire(ISO) :

4.6.1. Incidence et densité d'incidence des ISO :

L'incidence des ISO peut être influencée par une différence dans la durée de suivi des patients.

L'incidence brute des ISO est de **5,56%** (11/198)$IC_{95\%}$ [5,53–5,59].

L'incidence des ISO diagnostiquées **avant** et **après la sortie** du malade est respectivement de **4,55%** IC $_{95\%}$ [4,43 4,67] et de 1**,01%** IC $_{95\%}$ [0,95 – 1,07].

La densité d'Incidence des ISO des malades suivis en postopératoire est de **0,99**/1000 jours de suivi IC 95% : [0,82/1000 – 1,16/1000], par contre à **j 30** elle est de **1,64/1000**jours de suivi, IC 95% : [0,51/1000 – 2,77/1000].

4.6.2. Ratio Standardisé d'Incidence(RSI) :

Le RSI est un indice de risque ajusté sur plusieurs facteurs de risque des ISO, il est mieux adapté que la densité d'incidence pour la comparaison entre les services de chirurgie. Le RSI calculé dans notre série est de**1,12**[1,09-1 ,14], ce qui signifie qu'il y a plus d'infection par rapport au nombre attendu.

5. Conclusion

Le service de neurochirurgie a réalisé **212** interventions pendant la période d'étude (année 2014). Les retours d'expériences validés par les chirurgiens et l'équipe de l'épidémiologie n'ont permis de prendre en compte que **198** interventions (soit 93. 40%).Au total, **198** interventions chirurgicales ont été retenues, dont **11** infections du site opératoire ont été décelées, soit un taux d'incidence global de **5.5 pour 100patients** opérés. Le RSI calculé dans notre série est de **1,12**[1,09-1 ,14], ce qui signifie qu'il ya plus d'infection par rapport au nombre attendu.

Bibliographie

1. **(SFH)., Haut conseil de la santé publique (HCSP). Société française d'hygiène hospitalière.** 2010**.** Surveiller et prévenir les infections associées aux soins (Recommandation R62). *Hygiènes.* (04).

2. **Direction des ActivitésMédicales et Paramédicales** (DAMP) chu de batna , données 2016.

3. **(AFNOR)., Association française de normalisation.** 2009. Norme NF T 27-281.Procédés de désinfection des surfaces par voie aérienne. Détermination de l'activité bactéricide, fongicide, levuricide et sporicide. (30 pages).

4. **Landrin A, Bissery A, Kac G.** 2005**.**Monitoring air sampling in operating theatres: can particle counting replace microbiological sampling. *J Hosp Infect.* 1: 27-29.

5. **Tobbi A,.**mise en place d'un système de surveillance des ISO au CHU de Batna.*Thèse de doctorat 2016.*

6. **Nosocomiales, Comité Technique National des Infections.**1999**.** Les 100 recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales. *http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/nosoco/guide/sommaire.html.* [En ligne] ministère de l'emploi et de la solidarité, page 120

Mise en place d'un système de surveillance ISO « Expérience du CHU de Batna

Epidémiologie et médecine préventive
Article original

***A.Tobbi**, Z. Djenna, M.Y. Kadir, H.Benaldjia, A.Kassah-Laouar, H. Bounecer*
Laboratoire GRIAS/Faculté de médecine /CHU de Batna

Résumé
Les infections du site opératoire (ISO) sont classées au 3ème rang des infections associées aux soins. Des approches épidémiologiques " classiques " de prévention permettent une réduction des taux d'ISO d'environ 50%. Malgré ces progrès, les taux d'incidence et le nombre brut d'ISO restent notables selon les services et les établissements de soins. La réduction d'incidence des infections du site opératoire (ISO) est l'un des objectifs de la surveillance. En Algérie les taux d'ISO sont fournis par des enquêtes ponctuelles de prévalence et d'incidence, en l'absence d'une surveillance, tant à qu'à l'échelle locale, que nationale. Le but de ce projet est de mettre en place un système de surveillance des ISO dont les objectifs sont i) de déterminer les indicateurs permettant de rendre compte du risque ISO ajusté sur des facteurs influençant ce risque, ii) analyser les facteurs de risque par la méthode ALARM et iii) de mettre en place un système de surveillance.
***Mots clés** : Infections associées aux soins (IAS), infections du site opératoire (ISO), densité d'incidence(DI), méthode ALARM, surveillance.*

Abstract
Surgical site infections (SSIs) are ranked 3rd among healthcare-associated infections. « Classical » epidemiological approaches to prevention can reduce SSI rates by approximately 50%. Despite this progress, the incidence rates and the total number of SSIs remain significant depending on the services and healthcare institutions. Reducing the incidence of surgical site infections (SSI) is one of the objectives of surveillance. In Algeria, SSI rates are provided by ad hoc prevalence and incidence surveys, in the absence of surveillance, both at the local and national levels. The aim of this project is to set up a surveillance system of SSIs wich he objectives are to i)determine the indicators that report the ISO risk adjusted on factors influencing this risk, ii) to analyze the risk factors by the ALARM method and iii) to set up a monitoring system.
***Key Words**: Healthcare associated infections (HAI), surgical site infections (SSI), incidence density (ID), ALARM method, surveillance*

.

1. Introduction

La gestion du risque infectieux au sein des établissements hospitaliers constitue aujourd'hui une problématique de santé publique du fait que les infections associées aux soins génèrent un surcoût qui doit être pris en considération dans la prise en charge des malades. L'impact sociologique de ces infections est une composante qui peut avoir des effets négatifs sur la qualité et la sécurité des soins dispensés aux patients. Ces effets indésirables graves peuvent affecter l'image de marque des établissements de soins. A cet effet l'application des mesures de lutte et de prévention dont le niveau de preuve est validé permet une meilleure maitrise de ces infections, des coûts et une réactivité des usagers. L'élément clé dans cette lutte est la surveillance qui constitue un processus de veille continue permettant ainsi une analyse plus objective du problème et par conséquence une orientation ciblée des actions correctrices.

2. Matériels

2.1. Population d'étude

Il s'agit des malades hospitalisés et programmés pour des interventions neurochirurgicales.

2.2. Définition du cas

De nouvelles modifications concernant les **ISO** ont été apportées lors de la révision des définitions des infections nosocomiales publiées en 2007 par le Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins (Tableau1) [1,3].

- Regroupement de l'infection profonde de l'incision et de l'organe-espace, en raison notamment de la difficulté en pratique à faire la distinction entre les deux ;
- Précision de certains critères :
  - pour l'infection superficielle en ajoutant au critère 2, la présence de polynucléaires neutrophiles et l'obtention aseptique du prélèvement de manière à préciser et homogénéiser la définition ;
  - pour l'infection profonde en ajoutant au critère 3, le recours à l'imagerie et à la radiologie interventionnelle.

***Correspondance** : Professeur agrégé Ayache Tobbi – Service de d'épidémiologie et de médecine préventive-CHU Benflis Touhami-Tazoult/Lambèse-05000-Batna-Algérie*
Email :tobbi_ayache@hotmail.com
ISSN:2716-7879

pour les deux localisations, la suppression du critère 4, relatif au diagnostic établi par le chirurgien ou le médecin (sans autre précision), cause principale de discordances dans les ISO profondes.

Une **ISO** est considérée comme **nosocomiale** quand elle n'est présente ni en incubation à l'entrée et si elle survient dans les **30** jours qui suivent l'intervention ; cette période est étendue à un **an** en cas de mise en place d'un implant, d'une prothèse ou d'un matérielprothétique.

Tableau I :Définitions des infections nosocomiales publiées en 2007 par le Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins-France

Infection superficielle de l'incision

Infection survenant dans les 30 jours suivant l'intervention, et affectant la peau (ou les muqueuses), les tissus sous-cutanés ou les tissus situés au-dessus de l'aponévrose de revêtement, diagnostiquée par :

Cas 1 Ecoulement purulent de l'incision

Cas 2 Micro-organisme associé à des polynucléaires neutrophiles à l'examen direct, isolé par culture obtenue de façon aseptique du liquide produit par une incision superficielle ou d'un prélèvement tissulaire.

Cas 3 Ouverture de l'incision par le chirurgien

Et présence de l'un des signes suivants : douleur ou sensibilité à la palpation, tuméfaction localisée, rougeur, chaleur

Et micro-organisme isolé par culture OU culture non faite (Une culture négative, en l'absence de traitement antibiotique, exclut le cas).

Remarque : L'inflammation minime confinée aux points de pénétration des sutures ne doit pas être considérée comme une infection.

Infection profonde (de l'incision ou de l'organe-espace)

Infection survenant dans les 30 jours suivant l'intervention, ou dans l'année s'il y a eu mise en place d'un implant, d'une prothèse ou d'un matériel prothétique, affectant les tissus ou organes ou espaces situés au niveau ou au-dessous de l'aponévrose de revêtement, ou encore ouverts ou manipulés durant l'intervention, diagnostiquée par :

Cas 1 Ecoulement purulent provenant d'un drain sous-aponévrotique ou placé dans l'organe ou le site ou l'espace.

Cas 2Déhiscence spontanée de l'incision ou ouverture par le chirurgien **et** présence **au** moins la présence de l'un des signes suivants : Fièvre > 38°C, douleur localisée, ou sensibilité à la palpation **Et** micro-organisme isolé par culture, obtenue de façon aseptique, d'un prélèvement de l'organe ou du site ou de l'espace OU culture non faite (une culture négative, en l'absence de traitement antibiotique, exclut le cas).

Cas 3 Abcès ou autres signes d'infection observés lors d'une ré intervention chirurgicale, d'un examen histopathologique, d'un examen d'imagerie ou d'un acte de radiologie interventionnelle.

2. 3. Critères d'inclusion

- Les malades hospitalisés au service de neurochirurgie quel que soit l'âge et la pathologie,
- Malades candidats à la chirurgie programmée (en dehors de l'urgence).

2.4. Critères d'exclusion

- Malades hospitalisés dans les autres services de chirurgie ;
- Malades opérés dans le cadre de l'urgence ;
- Les infections du patient opéré, c'est-à-dire les infections survenant à distance du site opératoire (une infection urinaire après chirurgie non urologique par exemple) sont exclues.

3. Méthodes

3.1. Contexte général

Le Centre Hospitalier-Universitaire de Batna est une structure de type monobloc constituée d'un rez-de-chaussée et 4 étages, elle comporte six (06) services de Chirurgie à savoir :

- Un service de Neurochirurgie ;
- Un service d'orthopédie-traumatologie ;
- Un service de chirurgie viscéral ;
- Un service de chirurgie urologique ;
- Un service de chirurgie infantile ;
- Un service d'ophtalmologie ;
- Un pavillon pour l'activité médio chirurgicale d'urgences.

Ces services comptabilisent **341 lits organisés** d'hospitalisation **et** les interventions chirurgicales sont réalisées au niveau des **15 salles** opératoires partagées entre les différentes spécialités chirurgicales de l'établissement hospitalier.

Le service de neurochirurgie est situé au quatrième étage de l'établissement ; organisé en trois (03) unités à savoir :

- Une unité d'hospitalisation pour les femmes et les enfants d'une capacité de 8lit ;
- Une unité d'hospitalisation pour les hommes d'une capacité de 12 lits ;
- Un bloc opératoire de deux salles

Le service assure la prise en charge des malades de la wilaya de Batna et ceux des wilayas limitrophes et du Sud -Est Algérien. A ce titre le service de neurochirurgie a été choisi comme un service pilote pour la surveillance des infections du site opératoire **(ISO**) [2].

Ce choix n'était pas empirique, mais appuyé par des critères objectifs qui pourraient contribuer positivement à la réussite de ce projet à savoir :

- L'engagement de l'équipe soignante dans cette surveillance ;
- La mise à niveau et la réfection du service ;
- La formation des personnels soignants en Hygiène hospitalière ;
- La disponibilité au sein du service d'un référent médical et paramédical en Hygiène hospitalière ;

La volonté d'améliorer la qualité du fonctionnement du bloc opératoire en identifiant et en atténuant les dysfonctionnements plausibles.

3.2. Type d'étude

Trois types d'études ont été réalisés pour mettre en place ce système de surveillance des infections du site opératoire « ISO ».

3.2.1. Etude prospective de surveillance des ISO touchant les patients opérés au service de neurochirurgie du CHU de Batna durant l'année 2014.

2.2.2. Etude d'analyse du risque infectieux par la méthode ALARM

C'est un outil d'analyse à posteriori des événements qui se sont produits et qui ont été signalés (alors que les analyses a priori examinent les défauts qui peuvent exister sur un processus, même si aucun évènement ne s'est produit). Ces outils permettent de :

- Comprendre pourquoi ces événements se sont produits malgré les mesures prises pour les éviter ;
- Envisager des mesures correctrices, quant à leur opportunité, leur efficacité, leur faisabilité, …
- Evaluer ces mesures, et vérifier qu'elles n'ont pas engendré des conséquences néfastes.

3.2.3. Audits cliniques et de soins

La réalisation des audits cliniques et de soins restent des éléments incontournables dans la lutte et la prévention des infections associées aux soins. A cet effet des audits d'inventaires des moyens ; de connaissances, de pratiques et d'observances sont effectués en se basant sur l'utilisation des protocoles de soins et des pratiques en hygiène hospitalière. Ces audits ont permis de mesurer l'écart entre les pratiques des soins et le référentiel ; ils concernent :

- La préparation cutanée de l'opéré ;
- L'hygiène des mains ;
- La friction chirurgicale des mains.

3.3. Captation des opérés

Le suivi des malades opérés est effectué pendant les premiers jours au sein du service, jusqu'à rétablissement satisfaisante des patients. Le relai est assuré par une équipe de neurochirurgiens lors des consultations externes selon un calendrier préétabli par le service (du dimanche au jeudi). Les complications postopératoires graves sont prises en charge dans le cadre d'une ré- hospitalisation et les informations sont reportées sur une fiche de signalement des ISO.

Les malades opérés sont ensuite suivis afin de notifier des éventuelles infections du site opératoire diagnostiquées en consultation externe dont la durée est fixée en fonction du type de l'acte avec ou sans implants (30 jours et 06 mois minimum) à partir du premier jour postopératoire. Cette cohorte de malade est étudiée en fonction :

- Des données générales (lieu de séjour, service, unité …) ;
- Des données relatives au patient (la date de naissance, date d'hospitalisation, date de sortie, sexe…) ;
- Des données relatives à l'intervention (spécialité, date d'intervention, score ASA ...) ;
- Des données relatives à l'infection (date d'infection, site d'infection …) ;
- Des données optionnelles (pose d'implant, prélèvement…).

3.4. Variables étudiées

3.4. 1.facteurs étudiés de l'étude prospective

3.4. 1.1. Données générales

Il s'agit du numéro de la fiche de l'opéré, du nom du service et de l'unité d'hospitalisation. Ces données sont reportées obligatoirement sur la fiche de signalement des ISO.

3.4.1. 2.Données décrivant le patient et son intervention :

Ces données sont définies au cours du geste opératoire. Elles sont enregistrées prospectivement au bloc opératoire et complétées dans l'unité d'hospitalisation si nécessaire :

- La date de naissance : est une variable qui doit être vérifiée avant la validation des fiches ; elle nous permet de constituer les tranches d'âge, étant donné que l'âge constitue un facteur de risque dans la survenue des ISO ;
- Le sexe : doit être mentionné, ce qui permet lors de la validation des données de faire des regroupements avec l'identité des malades en cas de confusions dans les prénoms ;
- Date d'hospitalisation : Il s'agit de la date d'entrée dans l'établissement (et non pas la date d'entrée dans le service de chirurgie) ;

- Date d'intervention : en précisant le jour, le mois et l'année de l'intervention (jj/mm/aaaa) ;
- L'âge : Correspond à l'âge en années (sans décimale) au jour de l'intervention ou en mois ;
- Le Score ASA : c'est un indicateur de la mortalité péri-opératoire globale utilisé par l'American Society of Anesthesiologists et qui classe les patients en 5 catégories :

- Classe de Contamination d'Altemeier :

Chez l'animal, il est démontré que le risque d'ISO est majoré lorsque le site opératoire est contaminé par plus de 10^5 micro-organismes par gramme de tissu ou, lorsqu'un matériel étranger est placé dans ce site contaminé, par seulement 100 micro-organismes. Cette relation entre la taille de l'inoculum et le risque infectieux est retrouvée chez l'homme et varie en fonction de la nature de l'intervention qui est classée dans une des 4 catégories du score d'Altemeier [4] ;

- Durée d'intervention (en mn) : c'est le temps écoulé entre l'incision (ou l'abord instrumental) et la fin du pansement;
- Heure et minute d'incision : c'est le moment de l'incision ou de l'abord instrumental ;
- Heure et minute de fermeture : c'est le moment de la fin du pansement ;
- Caractère urgent de l'intervention : Une intervention est définie comme urgente si elle est programmée dans un délai de moins de 24h en raison du risque que la pathologie, nécessitant l'intervention, fait courir au patient.

3.4 .1.3. Données de sortie :

- Date de sortie : c'est la date de sortie du service ou de l'unité de chirurgie ;
- Etat à la sortie : c'est l'état à la sortie du service ou de l'unité, vivant ou décédé.

3.4.1.4. Données relatives à l'infection du site opératoire « ISO » :

- Présence d'une ISO : la présence ou l'absence d'une ISO est une donnée importante dans le suivi des malades opérés et l'évaluation de l'incidence de la maladie ;
- Date de diagnostic de l'ISO : c'est la date de diagnostic clinique de l'ISO, même si celle-ci est confirmée ultérieurement par une ré intervention ou un prélèvement ;
- Validation de l'ISO par le chirurgien : avant que la fiche soit exploité lors de l'analyse des données ; le chirurgien doit valider l'infection du site opératoire ;
- Degré de profondeur de l'ISO : la typologie de l'infection selon le degré de son profondeur est classée en :
  - Infection superficielle de l'incision ;
  - Infection profonde de l'incision ;
  - Infection de l'organe ou du site ;

- Critères diagnostiques de l'ISO : les critères diagnostiques de l'infection doivent d'être précisés à savoir :
  - La présence de pus provenant de l'incision ;
  - La mise en évidence d'une microbiologie positive ;
  - La présence des signes locaux d'infection ;
  - Un diagnostic établi par le chirurgien.
- Microbiologie des cas d'infection du site opératoire : L'identification de(s) germe(s) responsable(s) de l'infection n'est pas obligatoire pour poser le diagnostic des ISO mais elle peut aider dans la prise en charge des malades d'une part et la gestion du risque infectieux d'autre part. En cas de microbiologie positive, on se contente de 3 micro-organismes lors de l'analyse des résultats. Cette microbiologie positive est sanctionnée par la réalisation d'un antibiogramme pour une étude de sensibilité et de résistance des germes aux antibiotiques.
- Date du dernier contact : c'est la date des dernières informations connues, plusieurs éventualités peuvent être envisagées :
  - Si le patient a développé une ISO, la date de l'ISO sera la date de dernier contact ;
  - En cas d'absence d'informations post hospitalisation, cette date des dernières nouvelles sera celle de sortie du service ou de l'unité de chirurgie.

Si le patient est toujours dans le service à J30, la date de dernier contact sera la date de l'intervention plus 30 jours.

Bibliographie :

1. **(SFH)., Haut conseil de la santé publique (HCSP). Société française d'hygiène hospitalière.** 2010 Surveiller et prévenir les infections associées aux soins (Recommandation R62). *Hygiènes.*

2. **Direction des ActivitésMédicales et Paramédicales** (DAMP) chu de batna. 2016.

3. **(AFNOR)., Association française de normalisation.**2009**.** Norme NF T 27-281.Procédés de désinfection des surfaces par voie aérienne. Détermination de l'activité bactéricide, fongicide, levuricide et sporicide.(30 pages).

4. **Landrin A, Bissery A, Kac G**.2005**.**Monitoring air sampling in operating theatres: can particle counting replace microbiological sampling. *J Hosp Infect.*1: 27-29.

ISO à germes multi résistants chez une patiente présentant un Tuberculome cérébral: A propos d'un cas et revue de la littérature

Ibrahim Messaoud Zitouni[1], Nabil Djenfi[2].
Neurochirurgie EPH ARRIS,[2] Neurochirurgie CHU

Neuro-chirurgie
Article original

Résumé :
Les infections du site opératoire sont des infections nosocomiales redoutables, le cas que nous rapportant est celui d'une jeune fille de 18ans aux antécédents d'un tuberculome cérébrale opéré et réopéré, et qui à développé par la suite une infection du site opératoire à 3 germes différents multi-résistant arrivant jusqu'à l'impasse thérapeutique, nous étudierons ainsi les différents facteurs de développement des infections du site opératoire chez cette personne et proposant des alternatives de prévention de ces infections.
Mots clés :*Tuberculome, infections, chirurgie, site, opératoire, neurochirurgie*

Summary:
Surgical site infections are formidable nosocomial infections, the case we are reporting is that of an 18-year-old girl with a history of a cerebral tuberculoma operated on and re-operated, and who subsequently developed an infection of the surgical site at 3 different multi-resistant germs reaching the therapeutic dead end, we will thus study the various factors of development of the infections of the operating site in this person and propose alternatives of prevention of these infections.
Keywords*: Tuberculoma, infections, surgery, site, operative, neurosurgery.*

.

Introduction :

Les infections du site opératoire sont des infections nosocomiales qui surviennent à la suite d'un acte chirurgical. Les principaux facteurs de risque impliqués sont l'environnement pré, per- et postopératoire entourant le patient ainsi que l'équipe soignante, les défenses immunitaires de l'hôte, les antécédents et surtout le degré d'hygiène lors de l'acte chirurgical [1].

Présentation du cas clinique :

Il s'agit d'une patiente âgée de 18ans, aux antécédents d'un tuberculome cérébral opéré et ayant bénéficiée d'un traitement antituberculeux de première ligne, admise au service des maladies infectieuses pour un syndrome infectieux avec une reprise de la symptomatologie clinique avec altération de l'état général, syndrome d'HIC ainsi que des signes de localisations : Cécité corticale et hémiplégie droite.
Une IRM cérébrale de contrôle à objectivé un processus expansif intracrânien, fronto-pariétal gauche apparaissant en hypo signal T1, hyper signal T2 avec œdème important péri-lésionnel.
La patiente à été transféré au service de neurochirurgie et réopéré une seconde fois avec exérèse macroscopiquement totale, retrouvant une lésion fibreuse jaunâtre peu vascularisé faisant évoqué une nécrose intra-lésionnelle, d'un volume important, une infiltration de l'os sous jacent et de la dure mère, rendant la fermeture très difficile « Une plastie », la durée de l'intervention été de 04h classé chirurgie propre selon la classification Altemeier[2].
La patiente abénéficié d'une antibioprophylaxie per-opératoire et d'un traitement antibiotique selon les recommandations de la SFAR [3], la patiente à été mise sous traitement antituberculeux après avis du service des maladies infectieuses avec un schéma de première ligne 2RHZE/6RH.
Après 01 mois d'évolution, la patiente à présenté une récidive tumorale avec un œdème important péri-lésionnel, réopérée une 3me fois, cette fois la durée de l'intervention été de 05h, après 10 jours et à l'ablation de fil, la patiente à présenté du pus à travers la plaie opératoire.

Résultats :

1- Mode de révélation de l'infection :
La patiente à présenté une fièvre, avec écoulement de pus et de LCR à travers la plaie opératoire, avec une inflammation de la plaie opératoire, une rougeur et un œdème autours des berges de la plaie, ainsi la cicatrisation de la plaie devenu très difficile, vu l'inflammation, la plaie est devenu très fine et s'est ouverte à nouveau nécessitant à plusieurs reprises des sutures avec plusieurs prélèvement.
2- Type de prélèvement :
Tout les prélèvements était du pus, réalisés dans des conditions aseptiques adressés au laboratoire de microbiologie, pour étude cytobactériologique et antibiogramme sachant que la malade était sous antibiothérapie : Cefazoline 1G x 4 / jours durant les 10 jours.
3- Germes retrouvés :
Le premier prélèvement à retrouvé un *Acinetobacter* SPP, après 10 jours un second

Correspondance : *Docteur Ibrahim-Messaoud Zitouni EPH-Arris*
Ibr.zitouni@gmail.com
ISSN:2716-7879

prélèvement à retrouvé un *Klebsiella* SPP, et le dernier germe retrouvé était un staphylocoque SAMR.

4- Selon la sensibilité aux antibiotiques :

Le premier germe présenteune BLSE qui confère une résistante à toutes les bêta-lactamines à l'exception de l'imipenème, le second avait aussi une BLSE, le troisième était un staphylocoque résistant à la méthiciline (Tableau 01).

Tableau I : *Sensibilité aux antibiotiquesdes germes isolés*

Antibiotique	Acinetobactère Spp	Klebsiella Spp	S.A.M.R
Oxacilline	Non testé	Non testé	Résistant
Ampi/Amoxi	Non testé	Résistant	Résistant
Cefalotine	Non testé	Résistant	Non testé
Cefotaxime	Non testé	Résistant	Résistant
Cefuroxime	Résistant	Résistant	Non testé
Trimithoprime	Résistant	Résistant	Non testé
Sulfamide Fort	Non testé	Résistant	Non testé
Ciprofloxacine	Résistant	Résistant	Résistant
Ceftazidine	Résistant	Non testé	Non testé
Vancomycine	Non testé	Non testé	Résistant
Imipenème	Sensible	Sensible	Résistant
Gentamycine	Résistant	Non testé	Résistant
Amikacine	Résistant	Non testé	Résistant
Rifampicine	Résistant	Non testé	Non testé
Piperacilline	Résistant	Non testé	Non testé
Fosfomycine	Non testé	Non testé	Résistant
Ac Fusidique	Non testé	Non testé	Sensible

5- Evolution de la malade :

La patiente est décédée après 01 mois devant une impasse thérapeutique.

Discussion :

Plusieurs facteurs de risques sont à l'origine du développement des infections du site opératoires, chez notre patiente, bien que le score ASA été de 01 et que c'été une chirurgie classé propre selon la classification Altemeier, le risque infectieux varie entre 0,6% à 9%[4], les autres facteurs tel que la reprise chirurgicale « 02 interventions chirurgicales en 01 mois », multiplie le risque infectieux par 3 à chaque ré intervention[5]. Pour Wright, ce risque passe de 5,2% en cas d'intervention unique à 14,3% en cas de nécessité d'une reprise ou plus[6], alors que la durée d'intervention chirurgicale « Les deux plus de 04h », font que le risque d'infections du site opératoire est plus important selon le Score NNISS (National Nosocomial Infection Surveillance System)[7], voir même multiplié par 4 selon certains auteurs[8].

D'autre part, certains facteurs liés au patient tel que l'altération de l'état général de la patiente « asthénie, anorexie, amaigrissement, dénutrition », le déficit moteur de l'hémicorps droit, et la pose d'un drain en postopératoire, la fuite du LCR, font que le risque d'infection du site opératoire est d'autant plus important [4].

Les germes retrouvés étaient un *Acinetobacter* SPP, une*Klebsiella* SPP, et un staphylocoque SAMR, ces germes sont des germes nosocomials, dont le pourcentage varie selon les séries [4].

Le protocole d'antibioprophylaxie proposé par la SFAR [3] permet de minimiser le risque d'infections du site opératoire [4]. (Tableau 02)

Tableau II : *L'antibioprophylaxie en Neurochirurgie selon les recommandations de la SFAR[3].*

Acte chirurgical	Produit	Dose initiale	Ré-injection et durée
Dérivation interne du LCR	Oxacilline ou cloxacilline	2 g IV lente	Dose unique (si durée > 2 h, réinjecter 1g)
	Allergie : vancomycine*	15 mg/kg/60 minutes	Dose unique
Dérivation externe du LCR	Pas d'ABP		
Craniotomie	Céfazoline	2 g IV lente	Dose unique (si durée > 4 h, réinjecter 1g)
	Allergie : vancomycine*	15 mg/kg/60 minutes	Dose unique
Neurochirurgie par voies trans-sphénoïdale et trans-labyrinthique	Céfazoline	2 g IV lente	Dose unique (si durée > 4 h, réinjecter 1g)
	Allergie : vancomycine*	15 mg/kg/60 minutes	Dose unique
Chirurgie du rachis	Céfazoline	2 g IV lente	Dose unique (si durée > 4 h, réinjecter 1g)
	Allergie : vancomycine*	15 mg/kg/60 minutes	Dose unique
Plaies crânio-cérébrales	Péni A + IB**	2 g IV lente	2 g toutes les 8 heures (48 h max)
	Allergie : vancomycine*	15 mg/kg/60 minutes	30 mg/kg/jour (48 h max)
Fracture de la base du crâne avec rhinorrhée	Pas d'ABP		

La prévention des infections du site opératoire passe par plusieurs étapes principales :[4].

- Traiter en période préopératoire toute infection et ou affection préexistante [9], tout en évitant les hospitalisations préopératoires prolongées.
- Réduire au maximum les risques de reprise chirurgicale.
- Privilégier une tonsure plutôt qu'un rasage, la plus limitée possible, en préopératoire immédiat, sur des cheveux nettoyés avec des solutions antiseptiques.
- Limiter le nombre de personnes présentes en salle opératoire.
- Le portd'une double paire de gants.
- Le système de ventilation des blocs opératoires réduit l'incidence d'infections de 10,8 % dans un bloc traditionnel à 3,9 % dans un bloc avec flux laminaire [10].
- En période postopératoire, les pansements doivent être hermétiques et il faut éviter leur réfection trop fréquente.

Conclusion :

Les infections du site opératoire sont des infections redoutables, dont la prise en charge doit être rapide et interdisciplinaire.

Afin de réduire la pathologie, il est nécessaire d'améliorer la détection et la surveillance, d'optimiser les mesures et les protocoles d'hygiène au bloc opératoire ou en salle d'hospitalisation, et enfin d'adapter les traitements prophylactiques au niveau de risque correspondant.

Tout ceci nécessite une prise en charge interdisciplinaire, une information éclairée des patients sur ce risque, et une implication consciente de l'ensemble des acteurs de soins [1].

Bibliographie :

1- **Ludovic Fournel,** 2017, Les infections du site opératoire Infections du site opératoire, Revue Francophone de Cicatrisation, Volume 1, Issue 2, Avril – juin, pages 27-30.

2- **Altemeier WA, Culbertson WR, Hummel RP.** 1968 « Surgical considerations of endogenous infections--sources, types, and methods of control » *Surg Clin North Am.*;48(1):227-40.

3- **Société française d'anesthésie et de réanimation** Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine conventionnelle, actualisation 2010. Ann Fr Anesth Reanim. 2011;30:168–190.

4- **Benziane Sofia**, 2010 Les meningitis post-opératoires en neurochirurgie, Avril, page 35.

5- **Tenney JH, Vladov D, Salcman M., Duker TB. Wide** 1985 variation in risk of wound infection following clean neurosurgery. Implication for preoperative antibiotic prophylaxis. J. Neurosurg, , 62: 243-247.

6- **Korinek AM:** 1992 Infections post neurochirurgicale;In: Régner B ,Brun-Buisson C,ed.L'infection en Réanimation. Paris: Masson;,11:711-715

7- **Culver, D. H, Horan, T.C, Gaynes, R.P, and *al*.,** 1991 Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. Am J Med; 91 (suppl 3B): 152-157.

8- **Korinek A.M. 1992** Prévention des méningites apér s craniotomie en chirurgie réglde ;Ann FrAnesth Reanim, 11 : 711-715,.

9- **Mollman H.D,Haines S.J**.: 1986 Risk factors for post operative neurosurgical wound infection; J Neurosurg,64:902-906.

10- **Mehta G., Prakash B., Karmoker S**. 1988 Computer assisted analysis of wound infection in neurosurgery. J Hospital Infection, ll: 244-252,.

Prise en charge des carcinoses péritonéales par une cytoreduction suivie d'une chimiotherapie intraperitoneale hyperthermique (Chip) durant la pandemie Covid-19

Z. Kordjani, M ABID.
Service de chirurgie carcinologique CLCC Batna

Résumé
Devant la pandémie de la COVID-19, l'accès aux soins des malades cancéreux est modifié y compris celui des carcinoses péritonéales qui nécessite des moyens matériels et humains importants, ce renfort ne peut être disponible durant cette période .Cet article décrit notre propre conduite a tenir devant une néoplasie péritonéale afin d'offrir aux patients un accès adéquat aux soins avec un minimum de morbi-mortalité en tenant compte des réflexions des organisations internationales de santé.
Mots clés : *COVID-19-carcinoses péritonéales-morbi-mortalité*

Summary:
Faced with the COVID19 pandemic, access to care for cancer patients has changed, including that for peritoneal carcinomatosis which requires significant material and human resources, this reinforcement cannot be available during this period. This article describes our own behavior to take in the face of peritoneal neoplasia in order to offer patients adequate access to care with a minimum of morbidity and mortality, taking into account the reflections of international health organizations.
Keywords*: COVID-19-peritoneal carcinomatosis-morbidity-mortality*

INTRODUCTION

La pandémie de COVID-19 a bouleversée la planification du programme opératoire y compris celui des patients cancéreux. De ce fait, les stratégies thérapeutiques des patients au stade de métastases et de carcinoses péritonéales ont aussi été particulièrement bouleversées. Ainsi plusieurs organisations mondiales de santé et sociétés savantes ont fait des réflexions concernant ce type de maladie dans le but de continuer à traiter ces patients sans leurs faire prendre les risques d'une contamination.

La cytoréduction suivie d'une chimiothérapie intra-péritonéale hyperthermique représente la seule opportunité prouvée et proposée actuellement pour le traitement des carcinoses péritonéales.

C'est une procédure lourde, parfois grevée d'un taux de morbi- mortalité élevé, qui nécessite un plateau technique spécifique, mobilisant des moyens importants en matériels et un personnel qualifié aussi bien, au bloc opératoire qu'en unité de soins intensifs.

En Algérie, seul le centre pratiquant la procédure de la CHIP est le service de chirurgie carcinologique du CLCC Batna. De fait, nous prenons en charge de plus en plus de patients, sur une liste d'attente qui ne cesse de s'allonger. La pandémie du COVID-19 nous a imposé d'établir notre propre stratégie, en tenant compte de la disponibilité des moyens matériels et humains dont le service de chirurgie générale et le service de réanimation au niveau du CLCC Batna disposent .Cette stratégie visant a traiter les patients en toute sécurité est basée sur des réflexions des organisations de référence, tel que le réseau RENAPE et BIG RENAPE (registre national français de maladie de péritoine).

Les réflexions proposées par les groupes RENAPE ET BIG RENAPE:

Ont pour objectif unemeilleure sélection des patients avec un renforcement des critères habituels :

- Privilégier l'IRM à la laparoscopie pour évaluer la résecabilité. L'IRM est un examen qui peut donner de bons renseignements sur l'atteinte du grêle,
- Les patients atteints de COVID 19 doivent avoir une suspension de tout traitement antinéoplasique et faire l'objet d'une surveillance stricte et une évaluation clinique toutes les deux semaines,
- Prioriser les patients jeunes avec peu ou pas de co-morbidités et une extension péritonéale limitée de la carcinose,
- Prioriser les pathologies pour lesquels la cytoreduction plus CHIP est un traitement de référence [1].

Pseudomyxome péritonéale (PMP)

Les recommandations de PSOGI et d'EURACAN après une analyse exhaustive de la littérature et un processus Delphi auprès de 80 experts internationaux, il a été établi que la cytoreduction plus CHIP est le traitement de référence qui permet d'avoir une survie globale de plus de 60% à 10ans et une médiane de survie sans récidive à 98 mois en centre expert [2,3,4].

La chimiothérapie systémique néo- adjuvante est indiquée pour les pseudomyxomes de haut grade.

Correspondance : *Professeur agrégée Zakia Kordjani - service de chirurgie carcinologique –Centre de Lutte Contre le Cancer- Route de Tazoult/Lambèse-05000-Batna-Algérie*
Email zakikor16@gmail.com
ISSN: 2716-7879

L'indication chirurgicale dépend donc du degré du grade histologique, de l'étendue de la maladie et de sa symptomatologie, même encas de lésion à bas grade ou l'évolution est plus longue, le pronostic dépendra toujours de la radicabilité de la cytoreduction.

De ce fait, il a été proposé l'attitude suivante:

- La chirurgie de cytoréduction avec CHIP est le traitement de référence de la prise en charge des pseudomyxomes péritonéaux résécables et doit être proposée en première intention,
- En cas d'impossibilité locale de programmation :
- Pour un PMP de bas grade non symptomatique, une stratégie d'attente peut être proposée,
- Pour un PMP de haut grade avec cellules en bague à chaton, une chimiothérapie systémique par FOLFOX ou de préférence CAPOX qui permet de limiter la durée de séjour a l'hôpital et donc réduire le risque de contamination [1].

Mésothéliomes péritonéaux

Pour les mésothéliomes péritonéaux (MMP)la recommandation internationale du PSOGI et d'EURACAN définie est identique à la procédure établie pour le Pseudomyxome péritonéal. Il existe trois situations [5] .

- **MMP d'emblé résécable et opérable**
- **MMP non résécable et non opérable**
- **Et enfin, le MMP à résecabilité limitée**

Dans cette indication, la cytoréduction plus la CHIP est le traitement de référence si la maladie est résécable et permet une médiane de survie plus de 50mois si la cytoreduction est complète alors qu'elle n'est que d'une année en cas d'une chimiothérapie seule.

Le taux de réponse à la chimiothérapie systémique est de 40% seulement.

Des études européennes rapportent l'effet néfaste de la chimiothérapie systémique si les lestions sont résécables [6,7], dans la mesure ou on retarde la chirurgie. Ainsi, la chimiothérapie systémique néo-adjuvante est indiquée pour les formes peu ou pas résecables.

Les propositions retenues sont les suivantes :

- ✓ La chirurgie de cytoréduction avec CHIP sans chimiothérapie systémique néo adjuvante est le traitement de référence du Mésothéliome malin du péritoine résécable. Cette prise en charge doit être proposée en première intention,
- ✓ En cas d'impossibilité locale de programmation, de doute sur la possibilité d'une résection complète ou en cas de facteurs de mauvais pronostic : une chimiothérapie systémique par cisplatine (ou Carboplatine) et Pemetrexed peut être proposée,
- ✓ Les formes histologiques de Mésothéliome dites borderline (multi kystiques, papillaire bien différenciées) non symptomatiques relèvent d'une prise en charge chirurgicale qui doit être reportée à la fin de la période épidémique.

Carcinose péritonéales d'origine colorectale.

Depuis la publication de l'étude française PRODIGE 7,le traitement de référence d'une carcinose péritonéale est basé sur une cytoreduction complète et une chimiothérapie systémique [8] en Revenge, certaines études mono centriques rapportent un taux de survie supérieur à 60 mois après une cytoreduction complète et une CHIP [9].

La chimiothérapie systémique est plus efficace en cas de métastases hépatiques ou pulmonaires, qu'en cas de métastases péritonéales [10] néanmoins, il a été prouvé qu'elle permet un contrôle de la maladie péritonéale.

Avec un protocole moderne de la chimiothérapie systémique de 24 mois [11] elle permet une réponse significative chez plus de 30 % des malades dont 10% de réponse complète [12]

Les propositions sont les suivantes:

- ✓ La chirurgie de cytoréduction complète associée à une chimiothérapie systémique péri- opératoire est le traitement de référence des métastases péritonéales colorectales résécables,
- ✓ La chimiothérapie systémique néo-adjuvante, si elle est efficace et bien tolérée, peut permettre de décaler une chirurgie de cytoréduction et peut être ainsi poursuivie pour un maximum de 12 cures. en considérant néanmoins le risque, difficilement évaluable, de progression vers la non résecabilité durant cette période,
- ✓ La chirurgie de cytoréduction pour les métastases colorectales résécables, non répondeuses à la chimiothérapie systémique doit être priorisée,
- ✓ L'adjonction d'une CHIP doit être discutée au cas par cas en centre expert, ne doit pas majorer le risque de complications postopératoires [1].

Métastase péritonéale d'origine gastrique

Dans une étude plus récente [13], la médiane de survie est de 18 mois après cytoreduction plus CHIP avec des complications post opératoires très redoutables, en même temps on retrouve des difficultés à poursuivre le traitement néo adjuvant très toxique (le FLOT) En revanche, la chimiothérapie seule en cas de métastase péritonéale d'origine gastrique aune médiane de survie d'une année seulement.

L'étude française reconnait un bénéfice de survie très significatif en associant une cytoreduction à une CHIP quels que soient les sous-groupes au sein d'une population bien sélectionnée avec une possibilité d'obtenir une guérison [14], à l'exception des cancers à cellules indépendantes dont la survie ne dépasse pas 5 ans.

La proposition est la suivante:

- ✓ La chirurgie de cyto-réduction complète associée à une CHIP doit être proposée aux patients atteints d'une maladie métastatique d'origine gastrique résécable et limitée, mais avec une sélection renforcée par le contexte épidémique sur l'âge, l'état général, la tolérance, la réponse à la chimiothérapie systémique et le nombre de cures déjà réalisées,
- ✓ La chimiothérapie systémique par FLOT ou FOLFOX (ou alternative CapOx), si elle est efficace et bien tolérée, peut être poursuivie tant que les conditions locales ne permettent pas une prise en charge curative, en considérant ces patients comme prioritaire pour une reprogrammation. [1] .

Métastase péritonéale d'origine ovarienne

En cas de carcinose limitée ou d'emblé résécable, la chirurgie de cytoreduction doit être proposée sauf pour les patientes à haut risque ou la chimiothérapie néo adjuvante est justifiée selon la recommandation de l'Institut français du cancer INCa [15].

En cas de carcinose diffuse ou la cytoreduction devient lourde avec des suites post opératoires prolongées la chimiothérapie systémique sera préférable selon la dernière étude randomisée qui ne retrouve pas une différence significative entre les deux stratégies [16].

Une étude randomisée a démontré le bénéfice en matière de la cytoreduction suivie d'une CHIP en intervalle après 6 cures de chimiothérapie systémique [17].

En cas de récidive platine sensible, on attend toujours les résultats des études randomisées [18].

Par contre, en cas de récidive platine résistant l'association cytoreduction et CHIP a montré son bénéfice [19]

Les propositions sont les suivantes:

- ✓ La chirurgie de cytoréduction première complète doit être priorisée pour les métastases ovariennes d'emblée résécables et d'extension limitée selon les possibilités locales,
- ✓ Une chimiothérapie néo-adjuvante peut être privilégiée pour une carcinose péritonéale d'emblée résécable, en cas d'impossibilité locale de programmation de la chirurgie de cytoréduction ou de carcinose plus étendue,
- ✓ La chirurgie intervallaire retardée (au maximum après 6 cycles) doit être discutée de façon multidisciplinaire au cas par cas, en tenant compte des conditions locales et de la réponse à la chimiothérapie,
- ✓ La CHIP : N'est pas recommandée en cas de chirurgie première en 1ère ligne, ou en situation de récidive platine sensible,
- ✓ En situation intervallaire et en cas de récidive platine résistante, elle doit être discutée au cas par cas en centre expert. [1] .

Carcinose péritonéale non habituelle

Les propositions sont les suivantes:

- ✓ L'indication et la possibilité de réalisation des gestes de chirurgie de cytoréduction complète avec CHIP doivent être discutées au sein de centres experts, pour des métastases péritonéales d'origine et de types histologiques variés malgré la situation épidémique,
- ✓ La priorisation des indications devra prendre en considération les conditions locales permettant une prise en charge péri-opératoire optimale,
- ✓ Chaque fois qu'une chimiothérapie systémique permet un contrôle de la maladie avec une tolérance acceptable, elle devra être priorisée, dans l'attente de la résolution de l'épidémie[1] .

Notre Attitude

On a basé notre attitude sur l'impact oncologique d'un report du traitement chirurgicale mis en balance avec le risque majore de mortalité en cas d'infection au COVID19, comme cela a été démontré dans une récente étude chinoise qui rapporte la susceptibilité d'un cancéreux à développer une infection au COVID 19 en raison de son état d'immunodépression secondaire à la maladie , aux traitements adjuvants et à la chirurgie sachant qu'un malade traité par chimiothérapie suivie d'une chirurgie dans le mois précédant l'apparition de virus a un risque supérieur à 75% de développer un épisode sévère selon la même étude [20].

On a pris les mesures suivantes :

- ✓ Report des rendez vous des patients programmés durant les 4 premiers mois de la pandémie,
- ✓ Renforcement des critères de sélection, on a pris en charge des patients en très bon état général,
- ✓ Programmation d'une procédure chaque 10 jours en parallèle avec un programme quotidien de chirurgie carcinologique attitude adaptée pour ménager l'équipe soignante,
- Renforcement des mesures d'hygiène préventive.
-

NOTRE EXPERIENCE

Onze patients étaient programmés, une patiente affectée par le COVID19 était reportée, la CHIP n'a pu être pratiquée que pour 7 patients, il s'agit de 4 CHIP de clôture pour des carcinose d'origine ovarienne, une carcinose d'origine colorectale et deux Pseudomyxomes.

La durée opératoire moyenne est de l'ordre de 384,3min, la cytoreduction n'était pas complète chez une seule patiente porteuse d'un Pseudomyxome

Dans les suites post opératoires quatre patientes ont présenté des complications médicales soit 57%, il s'agit de deux pneumopathies, un accident vasculaire cérébral et une aplasie médullaire, on a repris une seule patiente qui a présenté une fistule digestive (14% de complications chirurgicales), et aucun décès n'a été enregistré (0%).

CONCLUSION

Malgré une sélection stricte des patients, cinq sur sept des malades ont présenté des complications, qui ont évolué favorablement. Aucun des patients opérés n'a présenté d'infection à la COVID19. Ceci malgré l'immunodépression engendrée par la maladie carcinologique, l'agressivité de l'acte chirurgical et la toxicité des produits de la chimiothérapie. La principale recommandation reste pour nous une bonne sélection des patients, ce qui permet de continuer à traiter ces patients en leur offrant un maximum de sécurité en rapport avec une contamination par le virus de la Covid-19.

Bibliographie

1. **Glehen O., V. Kepenekian, O. Bouché, L. Gladieff, C. Honore.** June 2020.Treatment of primary and metastatic peritoneal tumors in the Covid-19 pandemic. Proposals for prioritization from the RENAPE and BIG-RENAPE groups,*Journal of Visceral Surgery, Volume 157, Issue 3, Supplement 1, , Pages S25-S31.*
2. **K. Govaerts, R.J. Lurvink , I. De Hingh *et al.***(2020). Appendiceal tumours and pseudomyxoma peritonei: Literature review with PSOGI/EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis and treatment *European Journal Surgical Oncology* .
3. **N. Ansari, K. Chandra kumaran , S. Dayal, *et al*.** *2006* Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in 1000 patients with perforated appendiceal epithelial tumours *European Journal of Surgical Oncology*, 42 (7) , pp. 1035-1041.
4. **T. . Chua, B.J. Moran, P.H. Sugar baker, *et al*. *2012***Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxomaperitonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy *Journal of Clinical Oncology*, 30 (20) , pp. 2449-2456.
5. **S. K usamura ,V. Kepenekian , L. Villeneuve, *et*al**.*2020.* Peritoneal mesothelioma: PSOGI/EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up,*European Journal of Surgical Oncology* .
6. **Deraco M., D. Baratti, I. Hutanu, *et a.2013.***.The role of perioperative systemic chemotherapy in diffuse malignant peritoneal mesothelioma patients treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy *Annals of Surgical Oncology,* 20 (4) , pp. 1093-1100.
7. **Kepenekian, D. Elias, G. Passot, *et al*** *2016.*Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: evaluation of systemic chemotherapy with comprehensive treatment through the RENAPE Database: multi-Institutional Retrospective study,*EuropeanJournal of Cancer*, 65 , pp. 69-79.
8. **[Quenet, D. Elias, L. Roca, *et al.2018.***.A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): PRODIGE

7Journal of Clinical Oncology, 36 (18_suppl) LBA3503-LBA.

9. **G. Passot , D. Vaudoyer, E. Cotte, *et al*.***2012.***Progression following neoadjuvant systemic chemotherapy may not be a contraindication to a curative approach for colorectal Carcinomatosis*Annals of Surgery, 256 (1) (pp. 125-129.*
10. **Franko J., Q. Shi, J.P. Meyers, *et al*.** *2016* Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the analysis and research in cancers of the digestive system (ARCAD)database ,*Lancet Oncology, 17 (12)), pp. 1709-1719.*
11. **D. Elias, J.H. Lefevre, J. Chevalier, *et al.2009*** .Completecytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin Journal of *Clinical Oncology, 27 (5)), pp. 681-685.*
12. **G. Passot, B. You, G. Boschetti, *et al*. 2014**Pathological response to neoadjuvant chemotherapy: a new prognosis tool for the curative management of peritoneal colorectal Carcinomatosis*Annals of Surgical Oncology, 21 (8) , pp. 2608-2614.*
13. **P. E. Bonnot , G. Piessen , V. Kepenekian , *et al. 2019***Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastases (CYTO-CHIP study): a propensity score analysis *Journal of Clinical Oncology, 37 (23)), pp. 2028-2040.*
14. **Chia C.S, B. You, E. Decullier, *et al 2016*** .Patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: is cure a possibility ?*Annals of Surgical Oncology, 23 (6) , pp. 1971-1979.*
15. **Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire.2019** *Synthèse Institut National du Cancer (INCa)* .
16. **Vergote I., C.G. Trope , F. Amant , *et al.2010*** . Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer *N English Journal of Medicine,, 363 (10)), pp. 943-953.*
17. **W.J. van Driel , S.N. Koole , G.S. Sonke 2018.** Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer *N English Journal of Medicine, 378 (14) , pp. 1363-1364.*
18. **A.D. Bois , I. Vergote , G. Ferron , *et al.*2017** Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20 *Journal of Clinical Oncology, 35 (15_suppl)), p. 5501.*
19. **N. Bakrin, J.M. Bereder, E. Decullier, *et al. 2013*.** Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for advanced ovarian carcinoma: a French multicentre retrospective cohort study of

566 patients*European Journal of Surgical Oncology, 39 (12) , pp. 1435-1443.*

20. **Wenhua Liang et al. 2020,** Cancer patients in SARS-CoV-2 infections: a nationwide analysis in China. *Lancet; 21:335-337.*

Quel impact des biomarqueurs des cancers colorectaux en pratique clinique et stratégie thérapeutique ?

Chirurgie
mise au point

M.BRAHIMI
Service de chirurgie oncologique CLCC-Batna

RESUME : Quels sont les marqueurs utiles à la décision thérapeutique ? Dans quelle situation faut-il demander un test de génétique moléculaire ? Des questions souvent préoccupant les praticiens de toutes disciplines confondues ayant un rôle prépondérant dans la prise en charge des cancers colorectaux métastatique et non métastatiques . On distingue classiquement les biomarqueurs diagnostiques dont leur expression (ou absence d'expression) aide à classer une tumeur, les biomarqueurs pronostiques, qui sont associés à une évolution de la maladie plus ou moins favorable en termes de survie sans progression et/ou globale, indépendamment des traitements administrés (« histoire naturelle »), et les biomarqueurs prédictifs, qui prédisent l'activité d'un traitement spécifique et ont vocation à être utilisés comme outils d'aide à la décision thérapeutique. Certains biomarqueurs peuvent être à la fois pronostiques et prédictifs, comme le statut MSI qui sera discuté plus bas, et peuvent intervenir dans la décision thérapeutique. La littérature des biomarqueurs prédictifs est très abondante et pourtant peu entrent en pratique courante.
***Mots** clés : Biomarqueurs, cancers colorectaux.*

SUMMURAY
What are the markers useful for the therapeutic decision? When should you request a molecular genetic test? These questions are often asked for the management of metastatic and non-metastatic colorectal cancer. A classic distinction is made between diagnostic biomarkers, prognostic biomarkers, and predictive biomarkers. Certain biomarkers can be both prognostic and predictive, such as MSI status. There is a lot of articles in litterateur which concern biomarkers but only few enter into current practice.
***Keywords**: Biomarkers, colorectal cancers*

.

Introduction

Comme pour la plupart des marqueurs biologiques en cancérologie et en dehors du champ de l'oncologie, le meilleur des marqueurs est celui capable de donner un diagnostic de certitude, fiable et reproductible et de définir un pronostic. En d'autres termes, la qualité d'un marqueur biologique se jugera sur sa spécificité, sa sensibilité et son caractère pronostique. Bien entendu, son obtention facile, peu invasive et son cout seront des critères secondaires importants à prendre en compte qui ne feront pas débat ici A travers cet article je voulais mettre l'accent sur les points suivants qui préoccupent tout praticien en cancérologie et quel que soit sa discipline :

- Connaître les biomarqueurs utilisés en clinique dans le diagnostic et la prise en charge des cancers colo rectaux (CCR) avec métastases hépatiques ou non
- Différencier les valeurs diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques des biomarqueurs utilisés en cliniques
- Savoir quand, sur quel matériel et à qui demander la recherche des biomarqueurs du CCR
- Savoir interpréter les résultats en fonction de la situation clinique

. Un biomarqueur valide doit être robuste (validations externes multiples), relativement simple à mettre en place (diffusionlarge) et à interpréter, et son coût doit être minimal. Voici par exemple des biomarqueurs aux deux extrêmes du spectre : une signature transcriptomique de 12 gènes, nécessitant de l'ARN de bonne qualité, de réalisation et de lecture centralisée (OncotypeDx Colon, GenomicHealth) permettant d'apprécier le risque de récidive du cancer colique et

Correspondance : *Professeur agrégé Mourad Brahimi-* ***Service de chirurgie oncologique CLCC****-Route de Tazoult/Lambese-05000-Batna-Algérie*
Email :mouradbrahimi350@ymail.com
ISSN:2716-7879

possiblement d'adapter la stratégie thérapeutique et la recherche de mutation du gène KRAS, réalisable sur de l'ADN issu de prélèvements fixés en formol et inclus en paraffine, dans toutes les plateformes d'oncogénétique, à un coût modique permettant de sélectionner les malades les plus susceptibles de répondre aux anti EGFR[1]

Les différents biomarqueurs tumoraux des CCR :

Instabilité microsatellitaire (IMS)

L'IMS (ou MSI pour MicroSatelliteInstability) caractérise l'une des 2 voies majeures de carcinogenèse (Fig. 1). L'autre voie, la plus fréquemment impliquée (environ 80 % des CCR), est la voie de l'instabilité chromosomique (CIN ou LOH). Elle est caractérisée par des pertes

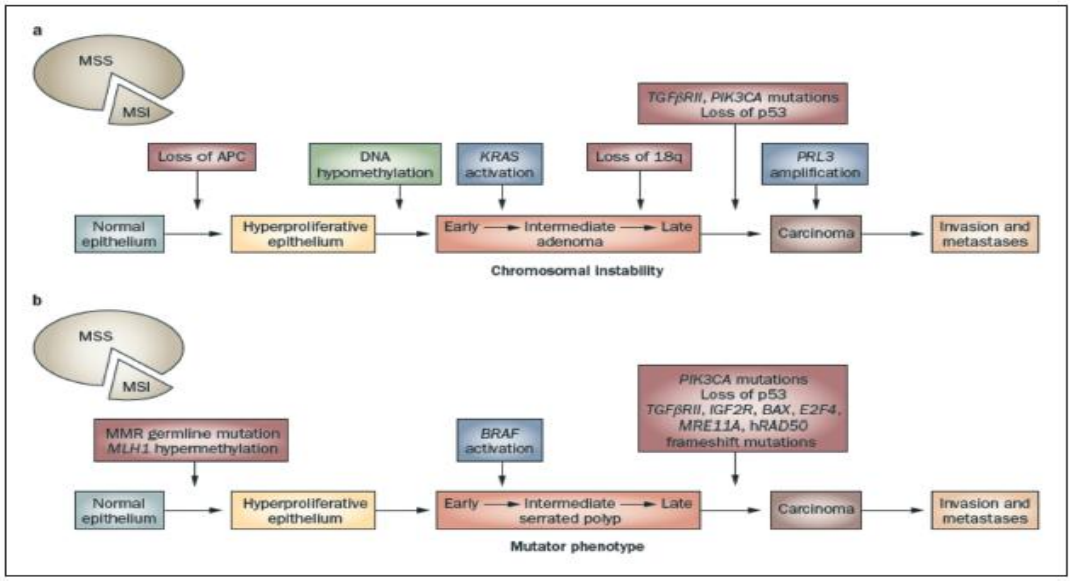


Figure 1. Les 2 principales voies de carcinogenèse colorectale. a) voie CIN (ou LOH) ; b) voie MSI.
D'après Vilar E, et al. Nat Rev Clin Oncol 2010 March;7(3):153-62.

alléliques sur le bras court des chromosomes 17 et 8 et sur le bras long des chromosomes 18, 5 et 22. La voie de l'IMS est caractérisée par la présence d'une instabilité des « microsatellites ». Les microsatellites sont des séquences répétées de l'ADN particulièrement exposées à des erreurs à type de mésappariements lors de la réplication de l'ADN. Normalement ces erreurs sont réparées par un complexe de protéines appartenant au système MMR (MismatchRepair) comprenant les protéines MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2.

L'IMS est liée à un défaut de réparation des mésappariements de l'ADN survenusau cours de la réplication. Ce défaut de réparation est lié à une inactivationbi-allélique de gène du système MMR (gènes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*). Cetteinactivation est le plus souvent due à une hyper méthylation de la région promotricedu gène *MLH1*. Cette déficience du système de réparation induit une accumulation de mutations secondaires au sein de gènes impliqués dans le contrôle tumoral (*TGFßRII*, *BAX*, *TCF-4*…).

Ce mécanisme de carcinogenèse est aussi en cause dans les tumeurs développées dans le cadre d'un syndrome de Lynch défini par l'existence d'une mutation constitutionnelle d'un gène MMR

Est-ce que l'IMC est un facteur pronostique dans les CCR métastatiques et non métastatiques ?

Le facteur pronostique des CCR de phénotype IMS est clairement établi pour les CCR de stade localisé: dès 2003 le travail de Ribic a montré qu'au sein des CCR de stade II et III, ceux de phénotype IMS étaient de meilleur pronostic que les MSS [2]. Ces résultats ont ensuite été confirmés par de nombreuses études ou méta-analyses [3, 4].

Cet impact pronostique bénéfique semble concerner l'ensemble des stades. En effet, les études s'adressant aux CCR tous stades confondus (incluant des stades métastatiques) affichent en effet une réduction nette du risque de décès [5, 6].

Plus récemment, il est apparu que la coexistence d'une mutation du gène *BRAF* (mutation V600E, retrouvée dans 40 à 50 % des cas de CCR sporadique avec IMS) doit être prise en compte. En effet, deux études montrent clairement qu'au sein des CCR IMS de stade II-III seuls ceux sans mutation V600E BRAFsont de bon pronostic, alorsque ceux avec mutation V600E BRAF ont un pronostic intermédiaire [7, 8].

Sur quel aspect l'IMS est un Facteur prédictif ?

L'IMS peut avoir un impact sur l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante des CCR de stade localisé. Deux situations doivent être distinguées : celle de la chimiothérapie adjuvante par 5FU seul et celle de la chimiothérapie adjuvante par FOLFOX.

Chimiothérapie adjuvante par 5FU seul : les CCR de stade II-III de phénotypeIMS ne semblent tirer aucun bénéficede survie d'une chimiothérapie adjuvantepar 5FU seul, contrairement auxCCR MSS. Cette donnée initialement rapportée par l'étude de Ribic a été clairementretrouvée, à la fois en terme desurvie sans récidive et de survie globale,dans plusieurs études, analysespoolées et méta-analyse [2, 3].Il a même été suggéré que la chimiothérapie adjuvante par 5FU seul des CCR IMS de stade II pouvait non seulement être inefficace mais, de surcroît, délétère... [2] et que l'un des mécanismes de résistance au 5FU résiderait dans l'expression de la thymidylatesynthase qui serait plus élevée au sein des tumeurs IMS que MSS [10]. Ces données restent à confirmer

Enfin, il est aussi possible que la valeur prédictive de l'IMS sur l'inefficacité de la chimiothérapie adjuvante par 5FU dépende du mécanisme d'IMS : elle concernerait les CCR IMS sporadiques (par hyperméthylation MLH1) et ne concernerait pas les CCR IMS dans le cadre d'un syndrome de Lynch. Les données cliniques restent cependant limitées et doivent être confirmées [11].

Quelles sont les conséquences cliniques si on détermine le statut IMS ?

Le statut IMS a donc un impact dans le domaine des CCR localisés et notamment des CCR de stade II pour lesquels se discute l'indication d'une chimiothérapie adjuvante, c'est-à-dire les stades II dits « à haut risque ». Le statut IMS conférant un très bon pronostic (au moins pour les tumeurs sans mutation BRAF), il n'est pas recommandé de réaliser une chimiothérapie adjuvante pour les CCR IMS.

Ainsi, le TNCD précise clairement que « La détermination du statut microsatellite stable (MSS) ou instable (IMS) de la tumeur est devenueindispensable pour poser l'indication d'une chimiothérapie adjuvante pour un patient opéré d'un cancer de stade II avec facteurs de mauvais pronostic».

Voies de signalisation

- ***Voie de l'EGF (Epidermal Growth Factor)***

Le récepteur de l'EGF (EGF-R), ou HER1, est une protéine transmembranaire de la classe des récepteurs à activité tyrosine kinase et de la famille des récepteurs HER (HER1, HER2 ou ErbB2, HER3 et HER4). Il est composé d'un domaine extracellulaire assurant la fixation du ligand, d'un domaine transmembranaireet d'un domaine effecteur tyrosine- kinase intracellulaire (Fig. 2). Il existe plusieurs ligands, dont l'EGF, le TGF, l'amphiréguline et l'épiréguline. La fixation du ligand entraîne l'activation du récepteur, après sa dimérisation, par autophosphorylation de résidus tyrosine spécifiques situés dans son domaine intracellulaire. Cette phosphorylation déclenchel'activation de deux voies de signalisation intracellulaired'aval : la voie RAS / RAF / MEK / MAPK et la voie PI3K / AKT / m-Tor. Ces voies activent, *in fine*, la transcription de gènes impliqués dans la prolifération, la migration, l'adhésion et la différenciation cellulaire, ainsi que dans la résistance à l'apoptose et l'angiogenèse (Fig. 2).

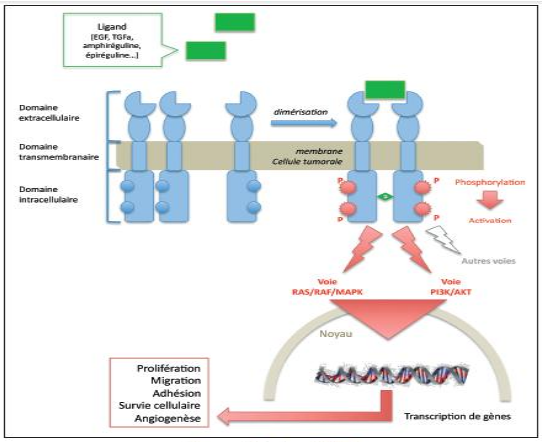


Figure 2. Récepteur EGF-R

Une sur-activation de la voie de l'EGF est impliquée dans un grand nombre de CCR et le blocage de cette voie est devenu une arme thérapeutique ciblée efficace. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer cette sur-activation : essentiellement une augmentation de l'expression des récepteurs à la surface de la cellule (30 à 80 % des cas) et/ou une augmentation de la quantité de ligand, et certainement beaucoup moins fréquemment au cours des CCR que d'autres types de cancer,une activation constitutive du récepteur ou des voies RAS / RAF / MEK / MAPK ou PI3K / AKT.

L'efficacité thérapeutique du blocage de la voie EGF a mené, depuis 2004, à l'autorisation de mise sur le marché, dans la prise en charge des CCR, de deux anticorps monoclonaux ciblant l'EGF-R : le cetuximab (IgG1 chimérique) et le panitumumab (IgG2 humain).

Tous deux agissent comme des antagonistes dirigés contre le domaine extracellulaire de liaison de l'EGF-R, en compétition avec le ligand. Ces progrès thérapeutiques ont participé à l'allongement

net de la médiane de survie des patients métastatiques non résécables, actuellement estimée entre 24et 34 mois. La prescription des anticorps anti-EGFR avait été initialement restreinte aux patients dont la tumeur exprimait l'EGFR en immunohistochimie.

Toutefois, l'expression de la protéine ainsi mesurée n'était pas corrélée à l'obtention d'une réponse ou à la survie ; ce paramètre a donc été abandonné en 2008. De même, ni l'évaluation de l'amplification du gène de l'EGF-R par hybridation *in situ*, ni celle de l'expression de ligand tel que l'amphi- et l'épiréguline n'ont pu trouver de place en tant que biomarqueurs en pratique clinique [13]. En revanche, à partir de 2006 il est apparu qu'unfacteur clé de la réponse aux anti-EGFR était le statut mutationnel des gènes codant pour les protéines RAS. Cette découverte a mené à des avancées remarquables en terme de ciblage des thérapies anti-EGFR.

- ***Voie RAS***

Les protéines RAS font partie de la famille des GTPases. Il en existe 4 isoformes codées par trois gènes différents : *KRAS* (Kirsten RAS), *HRAS* (Harvey RAS) et *NRAS* (Neuroblastoma RAS).Elles jouent un rôle important dans la transmission, vers le noyau, de signaux extracellulaires provenant de récepteurs membranaires et notamment de l'EGF-R. RAS sont des protéines cytosoliquesqui nécessitent leur translocation sur la face interne de la membrane cellulaire pour être activées. Leur activation est déclenchée majoritairement par les récepteurs membranaires à tyrosine kinase dont l'EGF-R. Une fois activées elles activent à leur tour les voies de signalisation d'aval aboutissant aux phénomènes de prolifération, invasion, migration, etc. RAS joue un rôle « d'interrupteur » et oscille entre un état actif et un état inactif. Sous sa forme active, RAS recrute et active les 2 principales voies de signalisation de l'EGFR : celle des MAP kinases (RAS / RAF / MEK / MAPK) par le biais de la protéine RAF et celle des PI3K / AKT (cette dernière voie pouvant aussi être activée par l'EGFR sans l'intermédiaire de RAS) (Fig. 3).

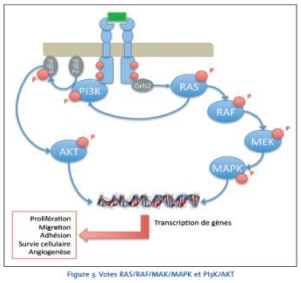


Figure 3. Voies RAS/RAF/MAK/MAPK et PIgK/AKT

Au total environ 50 à 60 % des CCR présentent une mutation *RAS*. Ces mutations, sont des mutations faux sens qui aboutissent à une forme de RAS bloquée en phase active.

Constamment activée, elle active elle-même les voies designalisation d'aval quistimulent la prolifération, survie, différenciation, migration cellulaire et angiogenèse… [14]

Dans les CCR, le gène *KRAS* est fréquemment muté (40 à 50 % des cas) ;la plupart des mutations (40 %) se trouvent dans l'exon 2 du gène *KRAS*, le plus souvent au niveau des codons 12 et 13. Dans moins de 10 % des cas, elles concernent l'exon 3 (codons 61 et 59) et l'exon 4 (codons 117 et 146). Le gène*NRAS* est beaucoup plus rarement porteur de mutations (environ 5 à 8 % des cas).Enfin, il n'est pas décrit de mutation du gène *HRAS* au cours des CCR.

Facteur pronostique du profil RAS : Il ne semble pas que le statut mutationnel*RAS* ait une valeur pronostique.

Cependant la question fait encore débat, les résultats d'études étant contradictoires tant dans les formeslocalisées que dans les formes métastatiques.

Facteur prédictif du profil RAS :

À partir de 2006, des premiers travaux ont montré que la présence d'une mutation des codons 12 et 13 de l'exon 2 du gène *KRAS* était associée à une résistance au cetuximab [15, 16]. Ces résultats ont ensuite été validés par plusieurs études portant sur des patients traités par cetuximab et panitumumab dans le cadre d'essais contrôlés [13]. Ainsi, depuis 2008 et compte tenu de l'ensemble de ces travaux, l'obtention de l'AMM des anti-EGFR a été conditionnée par le génotypage *KRAS*, limitant l'indication aux CCR sans mutation *KRAS* des codons 12 et 13 de l'exon 2.

En 2013, le ciblage thérapeutique des anti-EGFR dans le CCR métastatique a connu une nouvelleavancée significative avec la validation de l'impact prédictif d'autres mutations situées sur les gènes *KRAS* et *NRAS*. En effet, des travaux récents réalisés chez des patients chimio-réfractaires traités par panitumumabseul et en première ligne traités par FOLFOX + panitumumab (étude PRIME) ou FOLFIRI + cetuximab (étude FIRE-3) ont permis de démontrer que la présence d'autres mutations *KRAS* (codons 61, 117 et 146) retrouvées chez environ 10 % des patients et de mutations du gène *NRAS* (codons 12, 13, 61, 117 et 146), retrouvées chez environ 6 %, étaient également prédictives de la non efficacité du traitement (17, Heinemann J, ESMO 2013 abst. 17). Ces résultats ont débouchésur une modification de l'AMM restreignant l'indication aux CCR dits « *RAS* sauvages » c'est-à-dire sans mutation *KRAS* ni *NRAS* sur l'ensemble des codons précités.

- ***Voie BRAF***

Les protéines RAF sont des protéines sérine/thréonine - Kinases. Il en existe 3 isoformes codées par trois gènes différents : *A-RAF*, *B-RAF* et *C-RAF*.

La protéine BRAF appartient à la voie de signalisation RAS / RAF / MEK / MAPK mise en jeu lors de l'activation de l'EGF-R. Son rôle est bien établi dans la carcinogenèse colorectale : située « en aval » de RAS. La protéine BRAF est activée par RAS et elle va activer à son tour MEK, elle-même activant ERK qui induit, après translocation, l'expressionde gènes impliqués dans la prolifération et l'apoptose (Fig. 3).

Les mutations du gène *BRAF* sont retrouvées dans 5 à 10 % des CCR. Dans plus de 95 % des cas, il s'agit d'une mutation à type de transversion T > A (remplacement d'une thymine en une adénine) appelée communément mutation *BRAF* V600E. Cette mutation est activatrice : elle mène à une forme activée de la protéine BRAF. Elle induit donc une activation de la voie RAS / MAPK similaire à l'activation provoquéepar les mutations de gènes *RAS*.

La mutation *BRAF* V600E est mutuellementexclusive de mutations du gène *RAS* ; ceci pourrait s'expliquer par l'implication de chacune d'elle comme mutation « driver » activatrice de la même voie de signalisation. Elle est plus fréquente dans les tumeurs de localisation proximale (25 à 30 %) que distale (moins de 5 %)et survient beaucoup plus fréquemment dans les cancerssporadiques IMS que dans les tumeurs MSS (respectivement 50-80 % et 5-10 %) [18].

Facteur pronostique du profil BRAF

La valeur pronostique de la mutation *BRAF* V600E dans les CCR métastatiques est bien établie au travers de nombreuses études : elle confère à la tumeur un très mauvais pronostic, et ce quels que soient les traitements reçus. Sa présence est associée à une nette diminution de la survie globale (au moins deux fois plus de risque de décès), particulièrement pour les tumeurs MSS [18, 19]. Son rôle pronostique reste plus discuté pour les formes localisées de CCR, les résultats des études ne sont pas concordants mais il pourrait être aussi un facteur de mauvais pronostic induisant une diminution de la survie sans récidive.

Il apparaît avoir un impact pronostique au moins au sein du sous-groupe des CCR localisés de phénotype IMS : sa valeur pronostique péjorative impacte la valeur pronostique favorable de IMS (*cf.* chapitre « Facteur pronostique de l'IMS ») [8, 9].

Facteur prédictif du profil BRAF

Le rôle prédictif de résistance aux anti- EGFR de mutations *BRAF* dans le traitement des CCR est largement suspecté par un rationnel préclinique fort et des analyses rétrospectives de séries cliniques non randomisées et non contrôlées [20]. Néanmoins, ces données n'ont pas pu être clairement confirmées par les analyses issues des essais de phase III ayant évalué les anti-EGFR en situation métastatique, les résultats de ces différentes analyses étant discordants.

Une des raisons pourrait être liée aux faibles effectifs de patients mutés au sein des études. De plus, l'impact pronostique péjoratif de cette mutation est tel qu'il « écrase » les résultats et pourrait masquer un éventuel impact prédictif. En effet, avant d'avoir une valeur prédictive potentielle de la réponse aux AC anti-EGFR, les mutations *BRAF* ont surtout une valeur pronostique péjorative dans le CCR métastatique.

En pratique à l'heure actuelle, il n'y a donc pas de contre-indication de prescription des anti-EGF-R en présence d'une mutation *BRAF*.

Thérapies ciblées anti-BRAF

Les thérapies spécifiquement ciblées anti-BRAF (vemurafenib, dabrafenib…),utilisées en monothérapie au cours d'études de phase précoce, ont donné jusqu'à présent des résultats assez décevants dans le traitement des CCR avec mutation *BRAF* par rapport à ces mêmes thérapies utilisées pour le traitement des mélanomes *BRAF* mutés (plus de 50 % d'entre eux) où elles ont obtenu l'AMM. De même le sorafenib, thérapiemulticible incluant BRAF (et anti-angiogène), a donné des résultats décevants en phase II

Les études doivent néanmoins sepoursuivre, notamment en association avec les inhibiteurs de MEK, d'EGFR ou d'AKT au vu de données précliniques et d'études de phase I encourageantes.

Conséquences cliniques d'un profil BRAF

À ce jour, il n'y a pas de recommandation de prise en charge spécifique des patients porteurs CCR métastatiques avec mutation *BRAF*. Notamment la prescription d'Ac anti-EGFR n'est pas contre-indiquée, contrairement aux CCR avec mutations *RAS*. Cependant, la connaissance de ce statut tumoral peut influencer la prise en charge en incitant à un traitement de chimiothérapie intensifiée dès la 1re ligne, compte tenu de l'agressivité de la maladie et peut être à privilégier une trithérapie de type FOLFOXIRI [21]. De plus, elle incite à adresser précocement les patients vers des essais évaluant des thérapies ciblées anti-BRAF.

L'émergence de nouveaux biomarqueurs

Il est probable que d'autres biomarqueurs soient utilisés en pratique clinique à court terme. Quelques pistes sont largement ouvertes :

• **La voie PI3K / AKT**, activée entre autres par EGF-R, pourrait trouver sa place dans la prédiction de l'efficacité de l'aspirine dans le traitement adjuvant des CCR localisés. En effet, l'aspirine permettrait de diminuer considérablement le risque de rechute des CCR avec mutation de PIK3CA (gène codant pour la sous-unité catalytique de la PI3K) soit 15 à 20 % des CCR [22] , [23].

C-MET est un récepteur tyrosine kinase dont le gène est amplifié dans 10 à 20 % des CCR. Il pourrait être un biomarqueur de mauvais pronostic et de résistance secondaire aux antiEGF-R. Il constitue une cible thérapeutique en cours d'évaluation dans le CCR avancé. L'étude de son expression immuno-histochimique au niveau tumoral ou de l'amplification de son gène pourrait ainsi devenir un outil de pratique clinique demain.

Place de l'immunohistochimie dans l'analyse des biomarqueurs

La notion de biomarqueurs oncologiques ne fait pas seulement appel à des techniques moléculaires mais peut également reposer sur l'évaluation de l'expression d'une protéine par les cellules tumorales (par immunohistochimie sur coupes en paraffine). Dans le domaine des CCR, l'immunohistochimie a une place de choix dans l'évaluation de l'expression des protéines MMR. Lorsqu'elle est complète (analyse des quatreprotéines MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2) et réalisée dans de bonnes conditions, elle est aussi sensible que la biologie moléculaire pour détecter une déficience du système MMR ; elle a de plus l'avantage de cibler la protéine défectueuse et donc d'orienter la recherche de mutation constitutionnelle. Elle représente donc une très bonne alternative à la recherche d'une IMS.

En revanche, l'utilisation de l'immunohistochimie avec l'anticorps VE1, reconnaissant la protéine mutée V600E pour la recherche de mutation *BRAF*V600E, n'est pas recommandée dans les CCR.

En effet, l'analyse des immunomarquages avec cet anticorps paraît difficile et très variable dans les CCR avec une corrélation très imparfaite avec la mutation *BRAF* V600E détectée par biologie moléculaire.

Conclusion

Les biomarqueurs actuellement utilisés en pratique clinique concernent d'une part l'IMS et d'autre part la voie EGFR, ses voies connexes et la prédiction de la réponse aux anti-EGFR. Mais, alors que l'approche anti-angiogène, et notamment le bevacizumab (Ac anti- VEGF), fait partie de l'arsenal thérapeu tique du CCR métastatique depuis 10 ans on ne dispose toujours pas de facteur prédictif d'efficacité ou de résistance utilisable en pratique clinique.

Actuellement, l'identification des biomarqueurs tumoraux dans le CCR passe par l'étude du niveau d'expression de protéines d'intérêt ou l'étude de la séquence ou de l'amplification des gènes correspondants. De nouvelles approches se développent rapidement et élargissent le champ des biomarqueurs tumoraux ; les petits ARN interférents (ou siRNA pour smallinterfering RNA) et les signatures d'expression génique ou puces (Oncotype®, Coloprint®) en sont des exemples.

L'oncologie de demain est indissociable du développement des biomarqueurs.

La recherche dans le domaine est croissante et ne manquera pas de déboucher sur des améliorations considérables *via* une meilleure sélection des patients et des traitements. Une meilleure compréhension des mécanismes biologiques tumoraux reste indispensable à l'avancée des biomarqueurs.

Bibliographie

1. **Laurent-Puig P, Agostini J, Maley K.** 2010. Oncogenese colorectale. Bulletin du Cancer; 97(11):1311-21.

2. **Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, Hamilton SR, Laurent-Puig P, Gryfe R, Shepherd LE, Tu D, Redston M, Gallinger S**. 2003. Tumor microsatelliteinstability status as a predictor of benefitfrom fluorouracil-based adjuvant chemotherapyfor colon cancer. N Engl J Med; 349(3):247-57.

3. **Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, ThibodeauSN, Labianca R, Hamilton SR, French AJ,Kabat B, Foster NR, Torri V, Ribic C, GrotheyA, Moore M, Zaniboni A, Seitz JF, SinicropeF, Gallinger S**.2010.Defective mismatch repair asa predictive marker for lack of efficacy

offluorouracil-based adjuvant therapy in coloncancer. J ClinOncol; 28(20):3219-26.

4. **Roth AD, Delorenzi M, Tejpar S, Yan P, Klingbiel D, Fiocca R, d'Ario G, Cisar L, Labianca R, Cunningham D, Nordlinger B, Bosman F, Van Cutsem E**.2012.Integrated analysisof molecular and clinical prognosticfactors in stage II/III colon cancer. J NatlCancer Inst;104(21):1635-46.

5. **Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, Aronson MD, Holowaty EJ, Bull SB, Redston M, Gallinger S.** 2000. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in Young patients with colorectalcancer. N Engl J Med; 342(2):69-77.

6. **Popat S, Hubner R, Houlston RS**.2005. Systematicreview of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. J ClinOncol;23(3):609-18. Review.

7. **Ogino S, Shima K, Meyerhardt JA, McCleary NJ, Ng K, Hollis D, Saltz LB, Mayer RJ,Schaefer P, Whittom R, Hantel A, Benson AB3rd, Spiegelman D, Goldberg RM, BertagnolliMM, Fuchs CS.** 2012.Predictive and prognosticroles of BRAF mutation in stage III colon

8. **Gavin PG, Colangelo LH, Fumagalli D, TanakaN, Remillard MY, Yothers G, Kim C, TaniyamaY, Kim SI, Choi HJ, Blackmon NL, Lipchik C,Petrelli NJ, O'Connell MJ, Wolmark N, Paik S,Pogue-Geile KL**. 2013. Mutation profiling andmicrosatellite instability in stage II and IIIcolon cancer: an assessment of their prognosticandoxaliplatin predictive value. ClinCancer Res 2012;18(23):6531-41.

9. **Des Guetz G, Schischmanoff O, Nicolas P, Perret GY, Morere JF, Uzzan B.** 2009. Does microsatelliteinstability predict the efficacy ofadjuvant chemotherapy in colorectal cancer?A systematic review with meta-analysis.Eur J Cancer;45(10):1890-6

10. **Milano G, et al. ASCO** abst.3596of BRAF. Front Oncol 2013 Nov 15;3:281.Review

11. **Sinicrope FA, Foster NR, Thibodeau SN,Marsoni S, Monges G, Labianca R, Kim GP,Yothers G, Allegra C, Moore MJ, Gallinger S,Sargent DJ**.2011. DNA mismatch repair status andcolon cancer recurrence and survival in clinicaltrials of 5-fluorouracil-based adjuvanttherapy. J Natl Cancer Inst;103(11):863-75.

12. **Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, SmithRE, Colangelo LH, Yothers G, Petrelli NJ,Findlay MP, Seay TE, Atkins JN, Zapas JL,Goodwin JW, Fehrenbacher L, RamanathanRK, Conley BA, Flynn PJ, Soori G, Colman LK,Levine EA, Lanier KS, Wolmark N.**2007. Oxaliplatincombined with weekly bolus fluorouracilandleucovorin as surgical adjuvant chemotherapyfor stage II and III colon cancer:results from NSABP C-07. J ClinOncol;25(16):2198-204.

13. **Patel GS, Karapetis CS**. 2013 Nov. Personalized treatmentfor advanced colorectal cancer: KRASand beyond. Cancer Manag Res 21; 5:387-400.

14. **Mansi L, Viel E, Curtit E, Medioni J**, **LeTourneau C.** 2011. Targeting the RAS signaling pathway in cancer. Bull Cancer;98(9):1019-28.

15**. Lievre A, Bachet JB, Le Corre D, Boige V, Landi B, Emile JF, Cote JF, Tomasic G, Penna C, Ducreux M, Rougier P, Penault-Llorca F, Laurent-Puig P**. 2006. KRAS mutation status is predictiveof response to cetuximab therapy incolorectal cancer. Cancer Res;66(8):3992-5.

16. **Di Fiore F, Blanchard F, Charbonnier F, Le**

Pessot F, Lamy A, Galais MP, Bastit L, KillianA, Sesboue R, Tuech JJ, Queuniet AM, PaillotB, Sabourin JC, Michot F, Michel P,Frebourg2014. colorectal cancer. Eur J Cancer;50(1):57-63T. Clinical relevance of KRAS mutation detection Falcone A. FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment in BRAF mutant metastatic

17. **Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J,Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G,Cunningham D, Jassem J, Rivera F, KocakovaI, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Šmakal M,Canon JL, Rother M, Williams R, Rong A,Wiezorek J, Sidhu R, Patterson SD.** 2013. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RASmutations in colorectal cancer. N Engl J Med;369(11):1023-34.

18. **Thiel A, Ristimaki A**.2013 Nov.Toward a MolecularClassification of Colorectal Cancer: The Roleof BRAF. Front Oncol 15;3:281.Review.

19. **SafaeeArdekani G, Jafarnejad SM, Tan L, Saeedi A, Li G**.2012. The prognostic value of BRAFmutation in colorectal cancer and melanoma:a systematic review and meta-analysis.PLoS One; 7(10).

20. **Lievre A, Rouleau E, Buecher B, Mitry E.**2010.Clinical significance of BRAF mutations in colorectal cancer. Bull Cancer;97(12):1441-52. Review.

21. **Olschwang S, Bonaiti C, Feingold J, FrebourgT, Grandjouan S, Lasset C, Laurent-Puig P,Lecuru F, Millat B, Sobol H, Thomas G, Eisinger F**. 2004. Identification and managementof HNPCC syndrome (hereditary non polyposis colon cancer), hereditary predisposition to colorectal and endometrial adenocarcinomas. Bull Cancer; 91(4): 303-15.Review.

22. **Liao X, Lochhead P, Nishihara R, MorikawaT, Kuchiba A, Yamauchi M, Imamura Y, Qian ZR, Baba Y, Shima K, Sun R, Nosho K, Meyerhardt JA, Giovannucci E, Fuchs CS,Chan AT, Ogino S**.2012. N Engl J med; 17:1596-606.

cancer: KRASand beyond. Cancer Manag Res 21; 5:387-400.

Vers un nouveau biomarqueur du cancer colorectal. Quel avenir ?

S.AOURAGH.[1]*, W.BENBRAHIM* [2]
Service oncologie [1] *- CLCC- Batna.*
Faculté de médecine [2] *– Batna.*

Oncologie Médicale
Revue de littérature

Résumé
La notion de biomarqueurs est de plus en plus utilisée en oncologie. Elle consiste à identifier des éléments biologiques pouvant avoir une utilité diagnostique, pronostique et thérapeutique. Les biomarqueurs sont au cœur du nouveau plan cancer et représentent une évolution majeure en oncologie ouvrant la voie de la personnalisation thérapeutique. Une définition des biomarqueurs et leur déclinaison dans les domaines de la génétique tumorale, du polymorphisme génétique avec leurs conséquences sur les thérapies et pronostic de la maladie cancéreuse.
Mots clés : tumeur, biologie moléculaire, traitement, pronostic.
.

Abstract
The notion of biomarkers is used more and more in oncology. It consists in identifying biological elements that can have diagnostic, prognostic and therapeutic utility; Biomarkers are at the heart of the new cancer plan and represent a major development in oncology opening the way to therapeutic personalization. A definition of biomarkers and their variation in the fields of tumor genetics, genetic polymorphism with their consequences on therapies and prognosis of cancerous disease.
Keywords: tumor, molecular biology, treatment, prognosis

Introduction

La recherche en cancérologie s'est récemment tournée vers une meilleure compréhension de la biologie de la maladie ainsi que vers une meilleure stratification des cancers, longtemps considérés comme une entité. Les cellules cancéreuses expriment fréquemment des gènes aberrants ou des protéines qui ne sont pas présents dans des cellules normales [1].

- Ces gènes et leurs dérivés protéiques peuvent fournir aux cellules cancéreuses un avantage de survie ou une résistance accrue aux différents traitements existants.
- Grace à la médecine translationnelle (médecine quiutilise les découvertes scientifiques et qui les traduiten applications concrètes) [1] qui utilise ces différences àdes fins diagnostiques mais également pour définir lerisque d'un patient et suivre l'évolution de la maladie. Ces molécules sont en général appelésbiomarqueurscancéreux.

Il existe différents types de biomarqueurs qui sontdéfinis en fonction de leur utilité :

➢ le biomarqueur diagnostique aide à différencier un statut malade d'un état sain.

➢ le biomarqueur pronostique permet de prédire lescaractéristiques évolutives du cancer, comme parexemple le risque d'une rechute.

➢ le biomarqueur prédictif prédit l'efficacité d'untraitement.

Malgré des efforts considérablesdans le domaine de recherche des biomarqueurs, la liste de biomarqueurs utilisés au jourd'aujourd'hui en cliniquereste courte.

Application des biomarqueurs dans le traitement du cancer

Grace à l'évolution et l'étudede la biologie moléculaire du cancer, lesdifférentstraitements d'aujourd'hui visent à cibler des altérationsmoléculaires spécifiques qui sont présentes dan les cellules cancéreuses. De plus, la prise en charge thérapeutique d'aujourd'huise tourne vers des traitements individualisésoù chaque patient reçoit un traitement à la carteselon les caractéristiques de sa maladie.

C'est pourcette raison que les dernières années ont vu un élandans la recherche de nouveaux biomarqueurs pouvant assister les cliniciens dans leur choix du meilleurtraitement personnalisé pour les patients [1].

Dans certainscancers, tels que le cancer du sein, du poumonou du côlon, la mesure de biomarqueurs prédictifs estnécessaire afin de définir le schéma thérapeutique.Dans le cancer du sein, l'expression des récepteurs desœstrogènes et des récepteurs de la progestérone ainsique l'amplification du gène HER2 (*Human EpidermalGrowth Factor Receptor-2*) sont nécessaires avantla mise en place du traitement. Dans le cancer dupoumon, les mutations dans le gène EGFR (*EpidermalGrowth Factor Receptor*) ainsi que les translocationsdans le gène ALK (*Anaplastic lymphoma kinase*) sontdéfinies afin de guider le médecin lors du choix dela stratégie thérapeutique [1]. Alors que dans le cancercolorectal, on recherche les

Correspondance : *Docteur Soumia Aouragh service d'oncologie médicale –Centre de Lutte Contre le Cancer*
Route de Tazoult/Lambese-05000-Batna-Algérie
*Email :soumiaaouragh@gmail.com***ISSN:2716-7879**

mutationsaffectant legène KRAS (*Cellular Transforming Proto-Onocgene*) [1].
Avec les récents progrès de la biologie moléculaire, tels que le séquençage de nouvelle génération, l'identification de plus en plus d'anomaliesmoléculaires, qui vont permettre la mise en place denouveaux traitements personnalisés en proposant un traitement mieux adapté en fonction du profil moléculaireunique de chaque patient [2].

Situation du biomarqueur dans le cancer colo-rectal

- Le fardeau mondial du cancer a aujourd'hui atteint 18,1 millions de nouveaux cas et 9,6 millions de décès en 2018. Le cancer colorectal (1,8 million de cas, soit 10,2 % du total) en 2018 est le troisième cancer le plus fréquemment diagnostiqué, ce fardeau mondial du cancer colorectal est estimé à accroitre en 2030 [3].
- Sélectionner les traitements adéquats reste un défi, dû à l'absence de marqueurs pronostiques fiables. À l'heure actuelle nous présentons les principaux biomarqueurs tumoraux en décrivant leurs valeurs pronostiques et prédictives et leurs applications diagnostiques et/ou thérapeutiques en pratique [4] :

➢ Instabilité micro satellitaire (IMS) et microsatellite stable (MSS) : le statut IMS a donc un impact dans le domaine des cancers colorectaux localisés etnotamment de stade II pour lesquels se discute l'indication d'une chimiothérapie adjuvante, c'est-à-dire les stades II dits « àhaut risque ».

Le statut IMS conférant un très bon pronostic. Le TNCD(thesaurus national de cancérologie digestive) précise clairement que « La détermination du statut microsatellitestable (MSS) ou instable (IMS) dela tumeur est devenue indispensablepour poser l'indication d'une chimiothérapieadjuvante pour un patientopéré d'un cancer de stade II avec facteursde mauvais pronostic ».

➢ Voie de l'EGFR (Epidermal Growth Factor) : RAS/RAF/MAK/MAPK et PI3K/AKT :stade métastatique.

Actuellement, le pronostic des patients atteintsd'un cancer colorectal repose sur des critèresclinico-pathologiques [1,4].
Dans un stade précoce du cancer colorectal (stade Iet II), le traitement de choix est la résection chirurgicalede la tumeur. A ce stade du cancer, la majoritédes patients ne feront pas de rechute après la chirurgie, ce qui rend l'utilisation de chimiothérapie dansun stade II très controversée étant donné que seuleune minorité des patients auront un bénéfice de cetraitement. Or, jusqu'à 30% des patients en (stade II) font une rechute dans lesdeux premières années suivant la résection chirurgicalede la tumeur [2,4]. Afin d'augmenterle taux de survie dans le cancer colorectal, il estindispensable d'identifier ces patients à risque afin depouvoir leur proposer les traitements adéquats [5], telle la chimiothérapie.
Cependant, les paramètres clinico-pathologiquesne permettent pas au jour d'aujourd'huid'identifier les patients à « faible » ou « fort » risque defaire une rechute dans les années suivant la chirurgie. C'est la raison pour laquelle l'information génomique(information liée à l'expression de gènes)de la tumeur d'un patient a récemment gagné enimportance en tant que marqueur alternatif pourla prédiction de la récurrence. Ainsi des tests génomiquespourraient seuls ou en combinaison avec lesparamètres clinico -pathologiques, améliorer les décisionsde traitements en se basant sur l'évaluation du risque fourni par l'information génomique [1,5].

Identification d'un nouveau biomarqueur du cancer colo-rectal

Dans une étude luxembourgeoise récente en 2017, supportée financièrement par la Fondation Cancer [1,5], elle a pu identifierun nouveau marqueur pronostique dans le cancer colorectal. Après une intégration de plusieurs études contenant desdonnées aussi bien moléculaires que cliniques sur despatients atteints du cancer colorectal. Dans cette étude, ils ont pu observer une forte diminution de laquantité de la protéine Myosin Vb (MYO5B) au coursde la progression du cancercolorectal.
Cette protéine est intéressante, car elle est indispensable à la polarisation et différenciation des cellulesépithéliales dans le côlon.La perte de cette protéine pourrait donc entraîner ladiminution de la différenciation cellulaire, une caractéristiquefondamentale des cellules cancéreuses. Afinde valider ces résultats, les chercheurs ont ensuite utilisé unecohorte indépendante de patients atteints du cancer colorectal.
Pour s'assurer que les données reflétaient bien la situation des cellules cancéreuses et non d'autres cellules (immunitaires par exemple) infiltrées dans les prélèvements, une microdissection au laser des échantillons a été réalisée, pour isoler spécifiquement les cellules de l'épithélium digestif. Là encore, les résultats étaient clairs: entre cellule épithéliale saine et une cellule épithéliale cancéreuse prélevée chez le même patient, l'expression de MYO5B chutait significativement.Donc les chercheurs luxembourgeois ont pu mettre en évidence un lien entre la faible expression de MYO5B dès les premiers stades du cancer colorectal (stades I et II,

c'est-à-dire sans envahissement ganglionnaire) et le risque de récidive [6].
L'étude s'est intéressée également à certaines protéines adaptatrices tels que les protéinesRAB *(*Ras-associated binding proteins*)* qui sontindispensables à la Myosin afin d'accomplir sa fonction. En utilisant la combinaison de l'expression de la (MYOB) et (RAB8A) à partir de ces résultats il est capables de stratifierde façon encore plus convaincante la population de patients entre « faible » et « fort » risque de faire une rechute dans les années qui suivent la chirurgie[1,6].

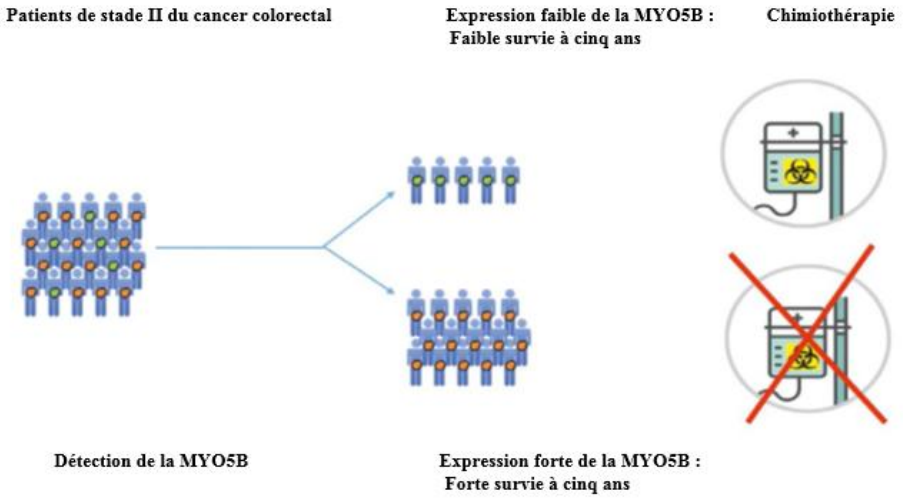


Figure 01. Stratification des patients de stade II du cancer colorectal grâce à un nouveau biomarqueur et identification d'un sous-groupe de patients à fort risque de récurrence pour lesquels la chimiothérapie est indiquée.

L'importance des biomarqueurs du cancer colo-rectal

Un test basé sur l'expression de la (MYO5B) et (RAB8A) combinée pourrait ainsi aider à déterminer le risqueindividuel du patient et permettre à l'oncologue de décider quel traitement serait adéquat pour ce patient et notamment si oui ou non, une chimiothérapieadjuvante est nécessaire. De même, ce genre de marqueur pronostique permettrait d'épargner des patients à « faible » risque des effets indésirables de ces traitements oncologiques lourds qui limitent la qualité de vie des patients. Cependant, l'identification d'un biomarqueur en soit ne garantit pas nécessairement son utilisation en milieu clinique, uneétape de validation est donc impérative[1,6].
Actuellement, l'objectif des chercheurs est de poursuivre l'étude, ce qu'ils permettraientde prouver leur concept et dedévelopper un test qui puisse être un jour utilisé dans la décision thérapeutique pour chaque patient. Un grand avantage de classificateurgénomique est qu'il est basé sur l'expression de seulement deuxgènes, ce qui facilite le développement d'un testgénomique et son utilisation en clinique.
Dans lefutur, il se pourrait que l'expression combinée de la (MYO5B) et de (RAB8A) puisse assister l'oncologue danssa décision post-chirurgicale sur le besoin et le choix de chimiothérapie dans les stades précoces du cancer colorectal, ainsi que dans le suivi des patients à haut risque [1,6].

Conclusion

Actuellement, l'identification des biomarqueurs tumoraux dans le cancer colorectal passe par l'étude du niveau d'expression de protéines ou l'étude de la séquence ou de l'amplification des gènes correspondants. De nouvelles approches se développent rapidement et élargissent le champ des biomarqueurs tumoraux.
L'oncologie de demain est dépendante du développement des biomarqueurs. La recherche dans le domaine est croissante et ne manquera pas de déboucher sur des améliorations considérables *via* une meilleure sélection des patients et des traitements. Une meilleure compréhension des mécanismesbiologiques tumoraux reste indispensableà l'avancée des biomarqueurs et leur application en domaine thérapeutique.

Bibliographie

1. **Elisabeth, L.2018.**Les biomarqueurs dans la maladie du cancer notamment le cancer colorectal. infocancern ° 9 3 P 18-21.

2. **Manon, G**.2018.Ensemblecontre le cancer du côlon.Semperluxembourg volume 103. P 16-17.

3. **Véronique,T**.2018. Centre international de recherche sur le cancer. Communiqué de presse N° 263 p 1-3 ,12.

4. **Anne-Pascale, L. Janick ,S. Rosine, G**.2014.Biomarqueurs des cancers colorectaux utiles en pratique clinique ; P1-9.

5. **Letellier, E. et al**. 2018. Loss of Myosin Vb in colorectal cancer is a strong prognostic factor for disease récurrence; British journal of cancer.

6. **Lecomte T, André T, Bibeau F, Blanc B, Cohen R, Lagasse JP, Laurent-Puig P, Martin-Babau J, Panis Y, Portales F, Taïeb J, Vaillant E**. 2019. « Cancer du côlon non métastatique » Thésaurus National de Cancérologie Digestive.

Profil cinétique du marqueur tumoral « PSA » : étude chez des patients atteints du cancer de la prostate au niveau du CLCC de Batna

Partie 1

Pharmacologie
Article original

N. Achachi[1,2], H. Chadou[2], D. matmour[2], A. Kassah-Laouar[1,2]H. Toumi[2]
[1]*Laboratoire Central de biologie Médicale CLCC-faculté de médecine*
[2]*Laboratoire de Recherche en Développement Pharmaceutique, Service de Pharmacovigilance, EHU 1er Novembre, Faculté de médecine d'Oran.*

Résumé

Le PSA (Prostatic Specific Antigen) est un marqueur tumoral utilisé lors de toutes les étapes de la prise en charge du cancer de la prostate (dépistage, diagnostic, suivi post-traitement, et diagnostic de récidive). Aujourd'hui, il est admis que la cinétique des marqueurs tumoraux y compris celle du PSA avec le calcul des paramètres cinétiques associés (nadir, demi-vie, et temps de doublement) est beaucoup plus informative qu'une valeur absolue isolée dans la surveillance de l'efficacité thérapeutique et la détection des récidives.

Notre étude a consisté en un recueil sur une fiche de renseignements des données démographiques, biologiques, cliniques et thérapeutiques des patients ayant traités au niveau du centre de lutte contre le cancer (CLCC) de Batna, puis de déterminer leurs profils cinétiques du PSA et de calculer les principaux paramètres cinétiques.

Selon la classification TNM**,** nos patients étaient dans de différents stades de la maladie, certains étaient métastatiques, les métastases étaient principalement osseuses, le score de Gleason était majoritairement ≥ 7. Le traitement médicamenteux reçu en première ligne était principalement la radiothérapie associée ou non à l'hormonothérapie après avoir eu une prostatectomie radicale ou non. D'autres patients ont été basculés au traitement de deuxième ligne à cause d'une progression, 73.33% avaient un risque élevé d'évolution de récidive biochimique selon la classification d'Amico. Les profils cinétiques de la majorité des patients étaient difficiles à analyser à cause de l'incohérence entre les données recueillies et les paramètres déterminés.

***Mots clés** : PSA, cancer de la prostate, cinétique, efficacité thérapeutique, récidive.*

Abstract

PSA (Prostatic Specific Antigen) is a tumor marker used in all stages of prostate cancer management (screening, diagnosis, post-treatment follow-up, and diagnosis of recurrence). Today, it is accepted that the kinetics of tumor markers including that of PSA with the calculation of the associated kinetic parameters (nadir, half-life, and doubling time) is much more informative than an absolute value isolated in surveillance therapeutic efficacy and detection of recurrence.

Our study consisted of collecting on an information sheet the demographic, biological, clinical and therapeutic data of the patients having treated at the level of the center for the fight against cancer (CLCC) of Batna, then determining their kinetic profiles of PSA and calculating the main kinetic parameters.

According to the TNM classification, our patients were in different stages of the disease, some were metastatic, the metastases were mainly bone, the Gleason score was mainly ≥ 7. The drug treatment received in the first line was mainly radiotherapy associated or not with hormone therapy after having had a radical prostatectomy or not. Other patients were switched to second-line treatment because of progression, 73.33% had a high risk of progression of biochemical recurrence according to Amico's classification. The kinetic profiles of the majority of patients were difficult to analyze because of the inconsistency between the data collected and the parameters determined.

Keywords: PSA, prostate cancer, kinetics, therapeutic efficacy, recurrence.

***Correspondance** : Docteur Nawel Achachi Laboratoire Central de Biologie Médicale –Centre de Lutte Contre le Cancer Route de Tazoult/Lambese-05000-Batna-Algérie*
Email :nawel.ach@gmail.com
ISSN:2716-7879

Introduction

Le cancer de la prostate est l'un des cancers masculins les plus fréquents. Son incidence est en augmentation constante dans les pays développés, en raison de l'effet combiné du vieillissement de la population, de l'amélioration de la sensibilité des techniques diagnostiques et de la diffusion du dépistage par dosage du PSA, par contre, l'incidence de mortalité ait diminué du fait de l'amélioration de l'efficacité des traitements [1].

En Algérie, les registres du cancer le placent au 4ème rang. Ceci est probablement dû à une insuffisance du dépistage en rapport avec l'introduction récente de la biopsie prostatique et la généralisation tardive de la réalisation du PSA, mais aussi à l'absence d'enregistrement exhaustif des cas pris en charge en milieu libéral [2].

Le PSA est une molécule secrétée exclusivement par la prostate. Elle existe dans le sperme où elle a un rôle dans la liquéfaction du coagulum séminal. Elle est présente dans le sang à la concentration de l'ordre du ng/mL, soit une concentration un million de fois plus faible que sa concentration prostatique [3].

Le PSA est spécifique du tissu prostatique mais en aucun cas du cancer de la prostate. Il ne distingue pas les cellules bénignes des cellules malignes. Son taux augmente avec le volume de la prostate et à l'activité de la prostate (donc la multiplication cellulaire), ainsi dans les pathologies bénignes de la prostate telle que l'hypertrophie bénigne de prostate (HBP), l'inflammation et l'infection prostatique [3,4].

Le PSA est utilisé comme « **marqueur tumoral** », lors de toutes les étapes de la prise en charge du cancer de prostate : dépistage, diagnostic, suivi post-traitement, diagnostic de récidive [3].

Pour le**dépistage**, le PSA ne constitue pas un marqueur diagnostique fiable à cause de sa faible spécificité qui conduit à de nombreux faux-positifs et à un nombre élevé d'indications de biopsies de prostate.

En revanche, c'est un excellent marqueur de suivi de la progression du cancer. De ce fait, la deuxième fonction du PSA dans la prise en charge actuelle du cancer de la prostate est **pronostique**. L'augmentation du PSA est indépendamment corrélée à l'agressivité du cancer ; il représente, en effet, un des critères de définitions des trois groupes à risque de la classification de D'Amico (voir Tableau II). Concernant, le **suivi** du cancer de la prostate, il repose en première intention sur l'examen clinique (le toucher rectal est inutile en cas de prostatectomie totale avec PSA indétectable, dans les autres cas il est recommandé) et le dosage du PSA sérique total qui représente un outil de **surveillance de l'efficacité thérapeutique**largement étudié. Il inclut aussi la détection d'éventuels effets indésirables liés au traitement. Le protocole de suivi est adapté à chaque patient et à sa prise en charge initiale. À titre indicatif, le rythme suivant est proposé : une première visite entre 6 semaines et 3 mois après initiation du traitement ; puis tous les 6 mois pendant 3 ans à 5 ans puis annuellement pendant 15 ans [5].

Bien que, les marqueurs tumoraux sériques sont des molécules produites par la tumeur et libérées dans le sang. Récemment de larges études et des conférences de consensus se sont attachées à préciser les indications cliniques des marqueurs tumoraux, leur reconnaissant un intérêt dans l'évaluation de **l'efficacité thérapeutique** et dans la **détection de récidives**. Cependant, ces consensus médicaux aient freiné ce type de prescription par manque de spécificité. Or la cinétique des marqueurs corrige par la représentation graphique et le calcul de divers paramètres cinétiques ce manque de spécificité.

En outre, l'interprétation des taux sériques de marqueurs fondée sur la notion de cinétique est plus sensible et pertinente que celle reposant sur la notion de seuil statistique dont la valeur n'est souvent adaptée ni à la nature du traitement institue, ni à l'objectif de précocité du signal, ni même aux réactifs de dosage utilises. Dans l'approche cinétique, chaque patient est son propre témoin et toute nouvelle concentration de marqueur tumoral est interprétée en fonction de la valeur précédente.

En effet, la place de la cinétique de PSA se situe à différents stades de la maladie (au cours du traitement et après). Elle évalue la réponse aux différents traitements (chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie) et rend le diagnostic des récidives plus précoce.

L'analyse mathématique des courbes d'évolution des concentrations sériques des marqueurs tumoraux en fonction du temps permet le calcul de différents paramètres biologiques (figure 1) qui sont de puissants indicateurs d'efficacité thérapeutique ou de dépistage des récidives.

Actuellement, l'arrivée dans les laboratoires d'analyses médicales de ≪ logiciels de cinétiques ≫, permettant la trace automatique des courbes d'évolution des marqueurs tumoraux en fonction du temps, va très rapidement confronter le biologiste à la nécessite de maitriser l'interprétation des profils évolutifs et des paramètres qui en dérivent [6,7].

Notre étude avait pour objectif principal d'évaluer la surveillance thérapeutique des patients atteints du cancer de la prostate par le marqueur tumoral sérique « PSA », en proposant d'utiliser la cinétique au lieu de ce basé uniquement sur des valeurs

isolées de PSA.Ainsi, de faire le point sur les modalités pratiques d'analyse des courbes semi-logarithmiques d'évolution de ce marqueur, qui sont obtenus à l'aide d'un logiciel, de calculer les principaux paramètres (nadir, demi-vie, et temps de doublement), et de donner les règles d'interprétation.

Cette étude sera publiée en deux parties.

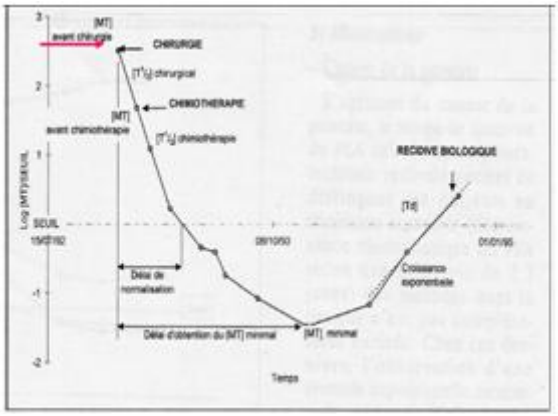


Figure 1. Représentation d'une courbe théorique idéale d'évolution de marqueur sous traitement tracée en coordonnées

Matériel et méthodes

C'est une étude observationnelle transversale, qui était menée au niveau du service d'oncologie médicale (OM) et du service de la radiothérapie (RDT) du CLCC de Batna, en collaboration avec le Laboratoire de Recherche en Développement Pharmaceutique d'Oran, pendant trois mois et demi « du 03 Février jusqu'au15 Mai 2019 ».

Elle a consisté tout d'abord en un recueil sur une fiche de renseignement des données démographiques, biologiques (principalement les valeurs de PSA totale à différents temps), cliniques et thérapeutiques des patients ayant reçu d'un traitement pendant cette période au niveau du CLCC. Les renseignements ont été recueillis auprès des dossiers médicaux et lors des consultations. L'analyse statistique par microsoft Excel 2010.

Dans une deuxième partie nous avons établi,d'une manière rétrospective, le profil cinétique avec le calcul de principaux paramètres cinétiques (le nadir, la demi-vie, et le temps de doublement) à l'aide du logiciel **CHA-TM KINETIC version 1.0.0**.

Résultats

Pendant la période d'étude, nous avant identifiés 39 patients ayant reçu d'un traitement au niveau du CLCC. Cependant, uniquement **15 patients** ont été inclus dans l'étude (03 patients du service d'OM, et 12 patients du service de RDT), par manque données nécessaire à la détermination du profil cinétique (taux de PSA surtout la concentration initiale « C0 »), ou ceux nécessaires pour l'interprétation des résultats.

Les principales données des patients inclus dans l'étude, qui sont utilisés comme critères secondaires de jugement, sont regroupées dans le tableau I.

Tableau I. Renseignements démographiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques.

Num	Service	Age (ans)	Classification TNM	Métastase	Osseuse	Ganglio-nnaires	Autres	Score Gleason	C0 PSA ng/mL	Rechute	Trt de 1ère ligne	Trt de 2ème ligne
1	OM	44	T4N1M1	OUI	OUI	OUI	NON	/	> 100	NON	H+CM+R	/
2	OM	84	T3bN0M1	OUI	OUI	NON	NON	9=4+5	0.05	OUI	H+R	CM
3	OM	58	T4N1M1	OUI	OUI	OUI	NON	10=5+5	25.95	OUI	H+R	H
4	RDT	65	T2bN0M0	NON	NON	NON	NON	8=4+4	26.47	NON	H+R	/
5	RDT	77	T2aN0M0	NON	NON	NON	NON	6=3+3	26.47	NON	R	/
6	RDT	76	T2cN0M0	NON	NON	NON	NON	6=3+3	27.17	NON	H+R	/
7	RDT	70	T3aN0M0	NON	NON	NON	NON	9=4+5	>100	NON	H+R	/
8	RDT	83	T2cN0M0	NON	NON	NON	NON	7=3+4	100	NON	H+R	/
9	RDT	81	T1bN0M0	NON	NON	NON	NON	7=3+4	36.68	OUI	H	H+R
10	RDT	62	T3aN0M0	NON	NON	NON	NON	7=3+4	25.63	OUI	H+CR	H+R
11	RDT	68	T3aN0M0	NON	NON	NON	NON	6=3+3	11.74	NON	H+R	/
12	RDT	66	T3aN0M0	NON	NON	NON	NON	7=3+4	5.13	NON	H+R	/
13	RDT	63	T3bN1M1	OUI	OUI	OUI	NON	7=3+4	2.11	OUI	H+CR	R
14	RDT	69	T1bN0M0	NON	NON	NON	NON	7=3+4	27.12	OUI	H+CR	R
15	RDT	83	T3bN1M1	OUI	NON	OUI	NON	7=3+4	30.29	OUI	H	R

H : hormonothérapie, **R** : radiothérapie, **CM** : chimiothérapie, **CH** : chirurgie radicale

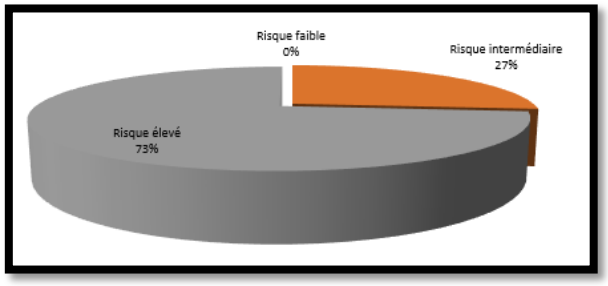


Figure 2. Répartition des patients selon la classification de d'Amico.

Tableau II. Risque de récidive biochimique d'un cancer de la prostate (selon la classification d'Amico)[2].

	Faible risque	**Risque intermédiaire**	**Haut risque**
Stade clinique	**≤ T2a**	**T2b**	**T2c - T3a**
Score de Gleason	et **≤ 6**	ou **7**	ou **> 7**
PSA sérique (ng/ml)	et **< 10**	ou **> 10** et **< 20**	ou **> 20**

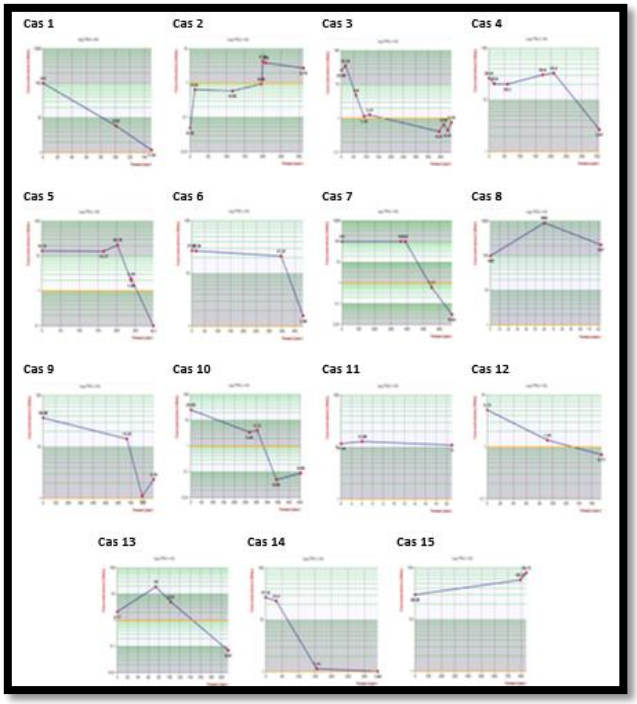


Figure 3. Profils cinétiques de PSA chez les 15 patients tracés en coordonnées semi-logarithmiques) à l'aide du logiciel CHA-TM KINETIC version 1.0.0.

Discussion

L'âge moyen des patients était de **69,93 ans** avec des extrêmes de 44 ans et 84 ans. La tranche d'âge **65-95** ans était majoritaire. Ces résultats sont confirmés par ***HAAB F 2017,***qui a rapporté quel'âge moyen au diagnostic est de 71 ans [9].

Au moment du diagnostic, pour la majorité des patients (**86,87%),** le taux du **PSAtotal initial** (C0) était**> 4 ng/mL**. Ce résultat est identique à celui cité par ***Boissier 2011*** qui a rapporté que la valeur seuil du PSA pour le diagnostic du cancer la plus souvent utilisée est 4 ng/mL. Cette valeur seuil permet d'obtenir une sensibilité d'environ 90 % et une spécificité d'environ 20 à 30 %. Lorsque le PSA est entre 4 et 10 ng/mL, 70 % des cancers diagnostiqués sont localisés. Un PSA supérieur à 30 ng/mL est le signe d'un cancer de prostate localement avancé avec une forte probabilité de

métastases ganglionnaires locorégionales. Un taux de PSA supérieur à 100 ng/mL est le marqueur d'un cancer de prostate avancé localement et à distance, avec très probables métastases osseuses [3].

Selon la **classification TNM,** nos patients étaient dans de différents stades de la maladie selon des proportions variables (tableau I).

L'interprétation d'aprèsles recommandations de **l'HAS 2012** concernant le cancer de la prostate [1] :

T1 : tumeur non palpable ou non visible en imagerie.

- T1a : < 5 % du tissu réséqué.
- T1b :> 5 % du tissu réséqué.
- T1c : découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation du PSA.

T2 : tumeur limitée à la prostate (apex et capsule compris).

- T2a : atteinte de la moitié d'un lobe ou moins.
- T2b : atteinte de plus de la moitié d'un lobe sans atteinte de l'autre lobe.
- T2c : atteinte des deux lobes.

T3 : Extension au-delà de la capsule

- T3a : extension extra-capsulaire uni ou bilatérale.
- T3b : extension aux vésicules séminales uni ou bilatérale.

T4 :tumeur fixée en atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou de la paroi pelvienne).

26,67% des patients étaient dans le stade **N1 :** atteinte ganglionnaire(s) régionale(s**)**.

26,67% des patients étaient dans le stade **M1 :** atteinte métastatique**,** les métastases étaient principalement osseuses.

Le score de Gleason était majoritairement ≥ 7 avec un pourcentage de **73,33%.**

Le traitement médicamenteux reçu en première ligne était principalement la radiothérapie associée ou non à l'hormonothérapie après avoir eu une prostatectomie radicale ou non. D'autres patients ont été basculés au traitement de deuxième ligne à cause d'une progression (**46**,**67%).**

Nous avons constaté que l'évaluation de la réponse aux traitements et le dépistage des récidives était basée sur les valeurs isolées de PSA total, la surveillance clinique et radiologique. Nous avons proposé d'effectuer une étude la cinétique de PSA chez **15 patients**, pour lesquels nous avons jugés, au début, que leurs données étaient suffisantes.

La classification de d'Amico permet de classer les tumeurs en fonction de leur agressivité potentielle au moment du diagnostic (tableau II).La répartition des patients selon la classification d'Amico a montré que **73.33%** de la population d'étude était **à risque élevé d'évolution** du cancer, les patients ayant un cancer à risque moyen et faible représentaient moins de 26.67%.

L'analyse des valeurs de PSA initiaux (C0) ne permettent pas de donner des informations exactes sur le stade et l'évolution du cancer. Il est nécessaire donc d'associer d'autres paramètres tel que le score de Gleason, le stade TNM selon la classification de **l'HAS** [1] et d'Amico pour mieux évaluer le risque.

L'analyse des donnés du PSA, des classifications TNM et de score de Gleason établis pour chaque patient indiquait que la majorité des patients présentait un **cancer à un stade avancé** avec un risque élevé (**73.33%**).

En revanche, après avoir effectué le profil cinétique et calculés les différents paramètres cinétiques, nous avons constaté que la majorité des profils n'étaient pas interprétables pour les raisons suivantes :

- Le dosage de PSA n'était pas effectué systématiquement et d'une manière régulière selon un calendrier bien défini pour la majorité des patients.
- Le dosage de PSA n'était pas toujours réalisé dans le même laboratoire et ni par la même technique. Ainsi, les valeurs de PSA n'étaient pas précisées dans nombreuses situations (exemple : PSA > 100).
- Manque de certaines données qu'ils étaient nécessaires pour l'interprétation.

De ce fait nous avons pu analyser deux profils que nous avons jugés interprétables (cas 10 et le cas 14), qui seraient présenter dans un autre article.

Conclusion

L'interprétation dynamique du PSA, qui repose sur sa cinétique, après l'instauration de traitement permettre au clinicien une **adaptation individuelle de la stratégie thérapeutique**.

Actuellement, avec le développement des ≪**logiciels de cinétiques** ≫, l'exploitation graphique et mathématique des résultats de dosage de PSA ne pose guère de problème en routine.

Bien que la cinétique de PSA se base essentiellement sur ses **tauxsériques**, les **dosages** doivent être effectués par la même techniqueselon un **calendrier bien défini** (C0, nombre suffisant de taux de PSA), pour avoir des résultats interprétables et fiables. L'analyse des profils cinétiques dépend

aussi de la **nature du traitement** reçu et d'autres **critères secondaires de jugement** (âge, classification TNM, type de métastase, score de Gleason, rechute ou non...).

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références bibliographiques

1. **Haute Autorité de Santé.** 2012. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique : Cancer de la prostate. Guide - affections de longue durée

2. **Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière Algérien.** 2016. Manuel de prise en charge du cancer de la prostate.

3. **Boissier. R.** 2011. L'antigène spécifique de la prostate ou PSA. Progrès en urologie ; 21, 798—800.

4. **Gauchez A.-S**. 2011. Cancer de la prostate : les marqueurs biologiques. Médecine Nucléaire 35 ; 373–377.

5. **Wilbaux M**. 2014. Applications de la modélisation à l'analyse descinétiques des marqueurs tumoraux sériques. Thèse de l'université de Lyon.

6. **Riedinger JM, Eche N, Basuyau JP, Pichon MF**. 2005. Les marqueurs tumoraux sériques des tumeurs solides. Cahier de formation BIOFORMA n° 32. Paris : EGOPRIM.

7. **Riedinger JM, Eche N**. 2006.Cinétique des marqueurs tumoraux au quotidien : mises en situation. Colloque du SNBH 2005, Spectra biologie n°152.

8. **Abaza H**. Les marqueurs tumoraux. Service de biologie clinique Salah Azaiz.

9. **HAABF**. 2017. Le dépistage du cancer de la prostate. Disponible à l'URL : http://www.leciem.com /actualites/Depistage-cancer-prostate-en-2017-Bilan-sante-CIEM-194.html.

Composition chimique et activité antibactérienne de l'huile essentielle de *Thymus algeriensis* Boiss & Reut.de la région de Batna Algérie

Pharmacognosie
Article original

M.T Ben Moussa[1], A. Belhadi[1], I. Douak[1], A. Kassah Laouar[2], S.Boudjemaa[3], Y.Hadef[4],A. Bouaricha[5],
[1]Laboratoire de pharmacognosie département de pharmacie. Faculté de médecine Batna. E-mail : [2]Laboratoire centrale de biologie médicale. Centre Anti Cancer Batna[3]Laboratoire de toxicologie. Centre hospitalo-universitaire Batna
[4]Laboratoire de chimie analytique. Département de pharmacie. Faculté de médecine Annaba[5]Laboratoire de microbiologie. Centre hospitalo-universitaire Annaba

Résumé
Ce travail vise l'étude de la composition chimique et de l'activité antibactérienne de l'huile essentielle de *Thymus algeriensis* Boiss & Reut.de la région de Batna. L'échantillon de *Thymus algeriensis* Boiss & Reut. fournit une teneur de 13.46 mL en huile essentielle par 1 Kg de matière sèche de plante. L camphre (environ 53 %), le 1,8 cinéol (27 %), le α thuyone (environ 7 %) et le D limonène (environ 4%) sont les constituants majoritaires de cette huile essentielle. L'activite anti-microbienne a été étudiée vis-à-vis deux microorganismes. *Escherichia coli* est inhibée à la concentration 1/2 VN, alors que *Bacillus subtilis* et *Staphylococcus aureus* ne sont inhibés qu'à partir de 1/2. Cette activité est considérée comme très faible.
Mots clés : *Thymus algeriensis*, huile essentielle, CPG/SM, activité bactérienne

Abstract
This work aims to study the chemical composition and antibacterial activity of the essential oil of *Thymus algeriensis* Boiss & Reut. from the region of Batna. The sample of *Thymus algeriensis* Boiss & Reut.provides a content of 13.46 mL of essential oil per 1 kg of plant dry matter. Camphor (approximately 53%), 1,8 cineol (27%), α thujone (approximately 7%) and D limonene (approximately 4%) are the major constituents of this essential oil. The anti-microbial activity has been studied against two microorganisms. *Escherichia coli* is inhibited at the 1/2 VN concentration, while *Bacillus subtilis* and *Staphylococcus aureus* are only inhibited from 1/2. This activity is considered very low.
Keywords: *Thymus algeriensis*, essential oil, CPG / MS, bacterial activity

Introduction

Par sa position géographique et son contexte orographique et géologique, l'Algérie est caractérisé par une diversité climatique et lithologique. Cette diversité écologique se traduit par une très grande diversité floristique et un taux élevé d'endémisme. La flore algérienne contient de nombreuses espèces végétales utilisées depuis longtemps comme plantes aromatiques et médicinales. Ces plantes sont utilisées aujourd'hui dans la pharmacopée traditionnelle, dans l'industrie alimentaire et pharmaceutique, et dans la parfumerie et cosmétique.

Le mot thym est un nom général pour plus de trois cents espèces de Thymus, hybrides, variétés et écotypes, toutes étant de petites herbes vivaces originaires d'Europe et d'Asie.

Le genre Thymus L. (*Lamiaceae*) est un groupe taxinomiquement complexe de plantes aromatiques utilisées depuis longtemps comme épices ou médicaments, et il figure parmi les herbes médicinales les plus utilisées au monde, en partie grâce à ses huiles essentielles [1, 2].

En plus des utilisations médicinales, les produits commerciaux du thym comprennent l'herbe fraîche ou séchée, différents extraits de plantes et plantes paysagères [3]. Dans la région de Batna, *Thymus algeriensis* est traditionnellement utilisé comme condiment.

Parmi les diverses propriétés biologiques signalées pour le thym, certaines sont très bien établies, telles que les activités antioxydantes, insecticides, antibactériennes, antifongiques et antivirales [3-5], ainsi que l'effet stimulant des sécrétions gastriques [6]. Toutes ces activités sont liées à la teneur élevée en composés phénoliques, avec un accent particulier sur le thymol et le carvacrol [7-10].

En Algérie, peu de travaux ont été consacrés à l'étude du profil chimique de l'HE de *Thymus algeriensis*.

Dans ce contexte s'inscrit le présent travail dont l'objectif essentiel consiste à étudier la composition chimique et l'activité antimicrobienne de l'HE de

Correspondance : Mohamed Tahar Ben Moussa[1]*Professeur agrégé [1]Laboratoire de pharmacognosie département de pharmacie. Faculté de médecine Batna.*
E-mail : taherpgnosie@yahoo.fr
ISSN:2716-7879

Thymus algeriensis du Tkout (Wilaya de Batna Algérie).

Matériels et méthodes

Matériel végétal

Les échantillons de la partie aérienne [tiges, feuilles et fleurs] de *Thymus algeriensis* ont été récoltés au mois d'octobre dans la région de Tkout, wilaya de Batna d'Algérie.

Mode d'obtention des HE

L'obtention des HE a été effectuée par hydrodistillation dans un appareil de type Clevenger. Trois distillations ont été réalisées par ébullition, pendant trois heures, de 100 g de matériel végétal séche avec un litre d'eau dans un ballon de deux litres. Le rendement en HE est exprimé par le volume d'huile [en millilitre] obtenu pour la masse de 1 Kg de matière végétale sèche. L'Huile essentielle a été stockée à 4 °C à l'obscurité.

Analyse chromatographique

Les analyses chromatographiques ont été effectuées sur un chromatographe en phase, équipé d'une colonne capillaire (**RESTEK Rtx® -5MS)** (30 m × 0.25 mm) avec une épaisseur du film de 0.25 µm, couplé d'un spectre de masse et un injecteur *split-splitless* réglé à 250 °C. Le volume injecté manuellement est de 1 µl. Le mode d'injection est splitless. Le gaz utilisé est l'helium avec un débit de 1 ml/min. La température de la colonne est programmée de 60 °C pendant une minute. Un gradient de température de 3°C par min jusqu'à une température de 200°C, et on maintient en isotherme pendant 13 min. L'appareil est piloté par un système informatique de type « Turbomass », gérant le fonctionnement de l'appareil et permettant de suivre l'évolution des analyses chromatographiques.

L'énergie d'ionisation est de 70 eV. L'ordre des masses est 40-300 m/z. La composition de l'huile est identifiée en comparant leur spectre de masse avec ceux contenu dans la librairie, base de données Wiley 275.L.

Mode opératoire

Le test de l'activité antibactérienne a été réalisé en milieu liquide sur bouillon nutritif, en utilisant des dilutions de l'HE de la plante avec le diméthyle sulfoxyde (DMSO).

Le choix du DMSO comme diluant est basé sur les critères suivants : il permet la solubilisation et la diffusion de l'HE dans le bouillon nutritif et il ne possède aucune activité antibactérienne. Des dilutions de 1/2,1/4,1/8,1/16,1/32 ont été utilisées en plus de l'HE à l'état pur et le DMSO comme témoin.

Inoculum

- À l'aide d'une anse de platine, nous avons pris quelque colonies bien isolées et parfaitement identiques de : *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 à partir d'une culture pure de 24 h sur milieu d'isolement.
- Nous avons fait décharger l'anse dans 5 à 10 ml d'eau physiologique stérile à 0.9 %.
- Nous avons mélangé pour homogénéiser la suspension bactérienne, l'opacité doit être équivalente à 0.5 Mac Farland ou une densité optique de 0.08-0.1 lue à 625nm.
- Si l'inoculum est faible nous pouvons ajouter quelques gouttes de la suspension bactérienne, s'il est fort nous ajoutons quelques gouttes de l'eau stérile pour ajuster la densité.
- Nous avons réparti 0,25ml du bouillon nutritif dans chaque tube puis nous avons ajouté :
- 0.25ml de la gamme de dilution de l'huile,
- 0.30 ml de la suspension bactérienne,
- 0.75 ml du bouillon nutritif.

Au total, dans chaque tube il y a : 0,25ml de la gamme de dilution de l'huile, 0.30ml de l'inoculum bactérien et1 ml du bouillon nutritif.

Le tube témoin comporte 0.30 ml de l'inoculum bactérien et 1 ml du bouillon nutritif.

Incubation

Nous avons incubé les tubes à 35°C pendant 18h.

Lecture

Le tube témoin doit être trouble, indiquant une culture bactérienne.

La CMI correspond à la plus faible concentration d'huile ne donnant pas de croissance visible [absence de trouble]

RESULTATS ET DISCUSSIONS

Le rendement moyen en HE de *Thymus algeriensis* a été exprimé en millilitre par rapport à 1 Kg de matière sèche des feuilles. Ce taux d'environ 13.46 est similaire à celui donné par la pharmacopée européenne obtenu à partir de *Thymus vulgaris* qui est de 12 mL/Kg.

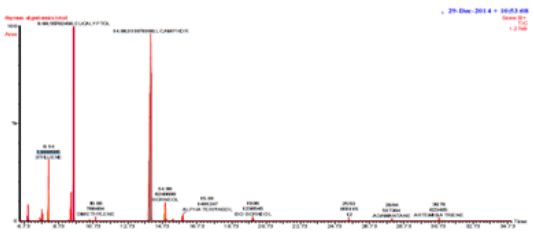


Figure 1. Chromatogramme de l'huile essentielle de *Thymus algeriensis*

Composition chimique des huiles essentielles

Le tableau I donne la composition chimique de l'huile essentielle de *Thymus algeriensis*

Tableau I. Composition chimique de l'huile essentielle de *Thymus algeriensis*

NOM	Tr	N° CAS	Surface	Hauteur	Ion majoritaire	Surface en %
Spiro[2,4]heptane-1,5-dimethyl-6-methylène	6,94(6,813-6,977)	62238-24-8	4031464	104908280	93	1,9340786
α-Phellandrène	7,639(7,591-7,673)	99832	766165,36	23009996	93	0,3675647
β-Thujène	7,755(7,7-7,789)	28634891	2333888	73383432	93	1,1196733
α-Thujène	8,137(8,082-8,171)	2867 -05-2	13899931,0	393972800	93	6,6665168
D-Limonène	9,433(9,378-9,473)	5989-275	8017322,5	184447360	68	3,8462781
Eucalyptol	9,603(9,528-9,630)	470-82-6	55702456	117729768	43	26,723028
7-4,7-Dimethyl-4,4a,5,6-tetrahydrocyclopenta[c]pyran-1,3-dione	10,858 (10,831-10,899)	66407-26-9	766484,19	25519530	93	0,3677177
L-Camphor	14,065 (13,894-14,133)	464-48-2	111297496	121411980	95	53,394524
Borneol	14,897 (14,795-14,958)	10385-78-1	6908748,00	116896336	95	3,314444
α-Terpineol	15,907 (15,859-15,947)	98-55-5	1491247	39349000	59	0,7154197
Isoborneol	19,959 (19,911-20,006)	124-76-5	1236544,6	27008130	95	0,5932273
12-1-Methylene-2b-hydroxymethyl-3,3-dimethyl-4b-(3-methylbut-2-enyl)-cyclohexane	25,532 (25,498-25,573)	900144-10-6 Nist 144106	855114,63	23481406	69	0,4102378
1-Ethyl-3-vinyl-Adamantane	28,03 (28,001-28,076)	900214-99-6 Nist 214996	517303,84	14557145	161	0,2481744
Artemesiatriene	30,764 (30,723-30,798)	29548-02-5	623485,44	20782856	93	0,2991146
Total			208443651			100

Deux constituants chimiques dominent l'huile essentielle de *T. algeriensis* Boiss & Reut: le camphre (53,39%) et l'eucalyptol (26,72%). D'autres composés sont également présents, mais à des teneurs moins importants : α-thujène (6.66 %), d-limonène (3,84 %), bornéol (3.31 %). Spiro (2,4) heptane-1,5-dimethyl-6-methylène (1.93%),β-Thujene (1.11%),α-Terpineol (0.71%], Isoborneol (0.59%), 1-Methylene-2b-hydroxymethyl-3,3-dimethyl-4b-(3-methylbut-2-enyl) cyclohexane (0.41%) ,4,7-Dimethyl-4,4a,5,6-tetrahydrocyclopenta (c) pyran – 1 , 3 - dione (0,3677%) ,α-Phéllandrène (0,3675%), Artemesiatriene (0.29%), 1-Ethyl-3-vinyl Adamantane (0.24%).

Cette composition chimique est différente de celle de l'huile essentielle de la même plante étudiée par Dob et al. qui contient comme principaux constituants le linalol (43,3 %), le thymol (29,2 %) et le ρ-cymène (6,8 %) [11].

Les essences de *T. algeriensis* originaires de Khedara et Fatoum Souda [Algérie] présentent l'α-pinène (27,14-25,52 %) et le camphre (8,77-8,45 %) comme des composés majoritaires, en plus du 1,8-cinéole [7,69-7,68 %], du sabinène (5,25 -5,61 %) et du β-pinène (2,66-3,12 %) [12].

Les variations rencontrées dans la composition chimique des huiles essentielles, du point de vue qualitatif et quantitatif, peuvent être dues à certains facteurs écologiques, à la partie de la plante utilisée, à l'âge de la plante et à la période du cycle végétatif, ou même à des facteurs génétiques [13-17].

D'autres facteurs peuvent intervenir tels que: l'espèce, le chemotype, l'origine du matériel végétal, le moment de la récolte, la procédure de séchage et la technique d'extraction des huiles essentielles [18, 19].

L'huile essentielle de *Thymus algeriensis* Boiss & Reut. a exercé une activité antibactérienne à forte concentration. La concentration de 1/2 v/v était insuffisante pour inhiber la croissance d'*E. coli*ATCC 25922 et de *S. aureus* 25923.

Tableau II. Les résultats de l'activité antibactérienne de l'huile essentielle de *T. algeriensis* Boiss & Reut vis-à-vis les souches bactériennes de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 et *Eucherichia coli* ATCC 25922.

Huile / *Espèces*	1/1 V/V	1/2 V/V	1/4 V/V	1/8 V/V	1/16 V/V	1/32 V/V
Staphylococcus aureus ATCC 25923	+	-	-	-	-	-
Escherichia coli ATCC 25922	+	-	-	-	-	-

D'après les travaux faits par Chalchat et al., 2000 l'huile essentielle de *T. algeriensis* est moins active comparée à l'essence de *T. ciliatus*[20].Cette faible activité peut être due à la présence dans l'huile de *T. algeriensis* de l'α-pinène (20,5 %), du β-pinène (8,02 %) et du limonène (4,85 %) reconnus pour leur faible activité antibactérienne [20, 21]. L'importante bioactivité de l'huile essentielle de *T. ciliatus* est en relation avec sa teneur élevée en thymol (44,2 %).

L'activité biologique des huiles essentielles n'est pas seulement due aux composés majoritaires mais à l'ensemble des composées contenant dans cette huile. Ainsi, ces résultats nous permettent de conclure, que les propriétés antimicrobiennes d'une huile essentielle sont en relation avec sa composition chimique, leur groupes fonctionnels des composés majoritaires [alcools, phénols, composés terpéniques et cétoniques] et à leurs effets synergiques [22, 23].

Conclusion

Les plantes médicinales restent toujours la source fiable des principes actifs connus par leurs propriétés thérapeutiques. *Thymus algeriensis* Boiss et Reut. est une plante médicinale appartenant à la famille des lamiacées demeure encore relativement peu étudiée et ne connait pas une application en médecine conventionnelle.

L'analyse qualitatif et quantitatif par CPG/SM des huiles essentielles de cette espèce obtenues par entraînement à la vapeur d'eau a permis l'identification de 14 composés appartenant à la classe des monoterpènes, dont les principaux sont L- camphre (53,39%) et l'eucalyptol (26,72%).

Le pouvoir antibactérien de l'huile essentielle isolée qui a été déterminé par macro-méthode en milieu liquide a montré une faible activité vis-à-vis les deux souches bactériennes testées.

Ces résultats montrent que l'extrait testé témoigne l'activité antimicrobienne in vitro. D'autres études approfondies sont nécessaires et se résument dans les points suivants :

1] Partant du fait qu'une substance pouvant être très active in vitro, peut perdre cette activité une fois pénétrée dans le corps ; Une étude in vivo est souhaitable.En effet, l'utilisation des huiles essentielles comme agents antimicrobiens présente deux caractéristiques principales : leur origine naturel qui est un moyen de sécurité ainsi elles n'entraînent ni résistance des germes, ni sélectivité des flores saprophytes et pathogènes, ni altération des systèmes de défense. Dans le milieu hospitalier, nous pouvons proposer l'application des huiles essentielles contre les infections ou bien pour désinfecter: les mains, les chambres des malades, les plaies et les muqueuses, le matériel de soins et les instruments.

2] Isolement et caractérisation des composés actifs dans les différents extraits par des méthodes plus spécifiques.

3] Evaluation de la toxicité et d'autres effets biologiques in vitro comme in vivo des extraits bruts et de leurs composés actifs en utilisant différentes techniques.

Bibliographie

1. **Hazzit M, Baaliouamer A, Faleiro ML, Miguel MG.** 2006. Composition of the essential oils of Thymus and Origanum species from Algeria and their antioxidant and antimicrobial activities. Journal of agricultural and food chemistry. 54[17]:6314-21.

2. **Pavel M, Ristić M, Stević T**. 2010. Essential oils of Thymus pulegioides and Thymus glabrescens from Romania: chemical composition and antimicrobial activity. Journal of the Serbian Chemical Society. 75[1]:27-34.

3. **Figueiredo MB, Genta FA, Garcia ES, Azambuja P**. 2008. Lipid mediators and vector

infection: Trypanosoma rangeli inhibits Rhodnius prolixus hemocyte phagocytosis by modulation of phospholipase A2 and PAF-acetylhydrolase activities. Journal of insect physiology. 54[12]:1528-37.

4. **Pina-Vaz C, Gonçalves Rodrigues A, Pinto E, Costa-de-Oliveira S, Tavares C, Salgueiro L, et al**. 2004. Antifungal activity of Thymus oils and their major compounds. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 18[1]:73-8.

5. **Vale-Silva LA, Gonçalves MJ, Cavaleiro C, Salgueiro L, Pinto E**. 2010. Antifungal activity of the essential oil of Thymus x viciosoi against Candida, Cryptococcus, Aspergillus and dermatophyte species. Planta medica. 76[09]:882-8.

6. S**algueiro A, de Toledo Piza A, Lemos G, Drumond R, Nemes M, Weidemüller M**. 2007. Quantum dynamics of bosons in a double-well potential: Josephson oscillations, self-trapping and ultralong tunneling times. The European Physical Journal D. 44[3]:537-40.

7. **Ristovska M, Karaman B, Verraes W, Adriaens D**. 2006. Early development of the chondrocranium in Salmo letnica [Karaman, 1924][Teleostei: Salmonidae]. Journal of fish biology.68[2]:458-80.

8. **Rasooli I, Mirmostafa SA**. 2003. Bacterial susceptibility to and chemical composition of essential oils from Thymus kotschyanus and Thymus persicus. Journal of agricultural and food chemistry.51[8]:2200-5.

9. **Rota M, Penna A, Strobbia C, Magenes G, editors**. 2008. Direct derivation of fragility curves from Italian post-earthquake survey data. Proceedings of the 14th world conference on earthquake engineering, Beijing, China, October.

10. **Chatrchyan S, Khachatryan V, Sirunyan A, Tumasyan A, Adam W, Bergauer T, et al**. 2014. Evidence for the 125 GeV Higgs boson decaying to a pair of τ leptons. Journal of High Energy Physics.2014[5]:104.

11. **Dob T, Dahmane D, Benabdelkader T, Chelghoum C**. 2006. Studies on the essential oil composition and antimicrobial activity of Thymus algeriensis Boiss. et Reut. International Journal of Aromatherapy.16[2]:95-100.

12. **Giordani R, Hadef Y, Kaloustian J**. 2008. Compositions and antifungal activities of essential oils of some Algerian aromatic plants. Fitoterapia.79[3]:199-203.

13. **Senatore F**. 1996. Influence of harvesting time on yield and composition of the essential oil of a thyme [Thymus pulegioides L.] growing wild in Campania [Southern Italy]. Journal of agricultural and food chemistry.44[5]:1327-32.

14. **Kokkini S, Karousou R, Dardioti A, Krigas N, Lanaras T**. 1997. Autumn essential oils of Greek oregano. Phytochemistry.44[5]:883-6.

15. **Russo M, Galletti GC, Bocchini P, Carnacini A**. 1998. Essential Oil Chemical Composition of Wild Populations of Italian Oregano Spice [Origanum v ulgare ssp. h irtum [Link] Ietswaart]: A Preliminary Evaluation of Their Use in Chemotaxonomy by Cluster Analysis. 1. Inflorescences. Journal of Agricultural and Food Chemistry.46[9]:3741-6.

16. **Thompson JD, Chalchat J-C, Michet A, Linhart YB, Ehlers B**. 2003. Qualitative and quantitative variation in monoterpene co-occurrence and composition in the essential oil of Thymus vulgaris chemotypes. Journal of chemical ecology.29[4]:859-80.

17. **Karousou R, Koureas DN, Kokkini S**. 2005. Essential oil composition is related to the

natural habitats: Coridothymus capitatus and Satureja thymbra in NATURA 2000 sites of Crete. Phytochemistry.66[22]:2668-73.

18. **Shu C-K, Lawrence BM**. 1997. Reasons for the variation in composition of some commercial essential oils. ACS Publications.

19. **Salgueiro LR, Vila R, Tomi F, Figueiredo AC, Barroso J, Cañigueral S, et al**. 1997. Variability of essential oils of Thymus caespititius from Portugal. Phytochemistry.45[2]:307-11.

20. **Chalchat J, Chiron F, Garry RP, Lacoste J, Sautou V**. 2000. Photochemical hydroperoxidation of terpenes. Antimicrobial activity of α-pinene, β-pinene and limonene hydroperoxides. Journal of Essential Oil Research.12[1]:125-34.

21. **Knobloch K, Pauli A, Iberl B, Weigand H, Weis N**. 1989. Antibacterial and antifungal properties of essential oil components. Journal of Essential Oil Research.1[3]:119-28.

22. **Ultee A, Bennik M, Moezelaar R**. 2002. The phenolic hydroxyl group of carvacrol is essential for action against the food-borne pathogen Bacillus cereus. Appl Environ Microbiol.68[4]:1561-8.

23. **Dorman H, Deans SG**. 2000. Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils. Journal of applied microbiology. 88[2]:308-16.

Apport du calcul du segment QT dans la COVID-19

Cardiologie

M.LARAOUI T.DELASSI
Service de Cardiologie CHU Benimessous

Résumé :
Depuis que le premier cas signalé en fin Décembre 2019, le virus SRAS-COV2 et la maladie pulmonaire associée COVID-19 se sont répandus dans le monde entier et sont devenus une pandémie. En particulier, le taux de transmission élevé du virus en a fait une menace pour la santé publique mondiale actuellement, il n'existe pas de traitement efficace prouvé contre le virus mais L'hydroxychloroquine et l'azithromycine sont de plus en plus utilisées dans le monde pour le traitement la pandémie de COVID-19, bien que non prouvée Ces deux médicaments sont connus par leurs effet secondaire essentiellement l´allongement du QT.
Mots clés : *SARS-CoV-2, COVID-19, Hydroxychloroquine, QT*

Summary:
Since the first case reported in late December 2019, the SARS-COV2 virus and associated lung disease COVID-19 has spread around the world and has become a pandemic. In particular, the high transmission rate of the virus has made it a threat to global public health at present, there is no proven effective treatment against the virus but Hydroxychloroquine and azithromycin are increasingly used in the world for the treatment of the COVID-19 pandemic, although not proven These two drugs are known by their side effects mainly the prolongation of the QT.
Keywords: *SARS-CoV-2, COVID-19, Hydroxychloroquine, QT*

Introduction :

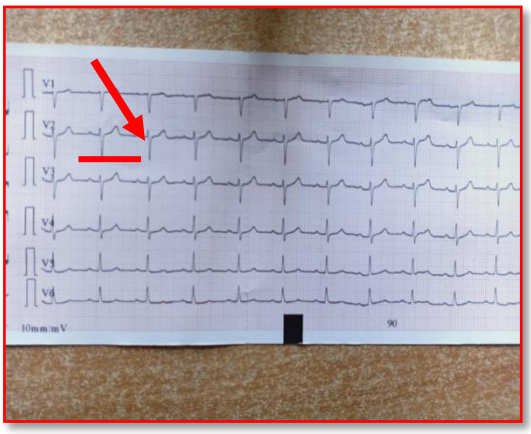
L'hydrox chloroquine et l'azithromycine sont de plus en plus utilisées dans le monde pour le traitement la pandémie de COVID-19, bien que non prouvée. Cependant, ces médicaments peuvent entraîner un allongement de l'intervalle QT, ce qui peut déclencher une arythmie ventriculaire potentiellement mortelle, essentiellement torsades de pointes. La surveillance ECG peut aider à les prévenir. L'analyse de l'intervalle QT dans un complexe QRS étroit nécessite des ajustements de la fréquence cardiaque. La relation inverse entre la durée de l'intervalle QT et la fréquence cardiaque était évidente chez les hommes et les femmes et une correction de cet effet est nécessaire pour une évaluation significative de l'intervalle QT.

- Beaucoup de formule disponible pour le calcul
  - *Bazett (en secondes): QTc = QTm / √ (60 / Fc) ouQTc = QTm / √ RR.*
    *Formule de Framingham : QTc = QTm + 0,154 * [1-RR].*
  - *Formule de Fridericia (en secondes): QTc = QTm / ∛(60 / Fc) ouQTc = QTm / ∛ RR.*
    *Formule de Hodges (en ms): QTc = QT + 1.75 * (Fc - 60).*

-Disponible sur les smartphones

Correspondance : *Docteur M. LAROUI - service de cardiologie Beni-Messous-Alger*
Email : laraouimanel64@gmail.com
ISSN:2716-7879

Un exemple :
Le patient L.A âge de 60 ans , aux ATCD de DT2 qui présente une pneumopathie infectieuse type covid 19 forme sévère à 70%



Patient mis sous hydroxychloroquine et azithromycine.
QT mesure a 400 msFc 80 bpmQt c (framingham) = 438 ms
Situations particulières :

- Chez les patients porteurs D'un pacemaker, l'analyse précise de l´intervalle qt reste difficile et sujette à débats.
- L´ intervalle qt représente la sommre de la dépolarisation et de la repolarisation
- Chez les patients à qrs large tels que les patients porteurs de pacemaker, l intervalle qt est faussement majoré, du fait d´un l´allogamen de la dépolarisation sans allogamen de le Repolarisation !

De nombreuses formules ont été développées.

Formule Bogossian

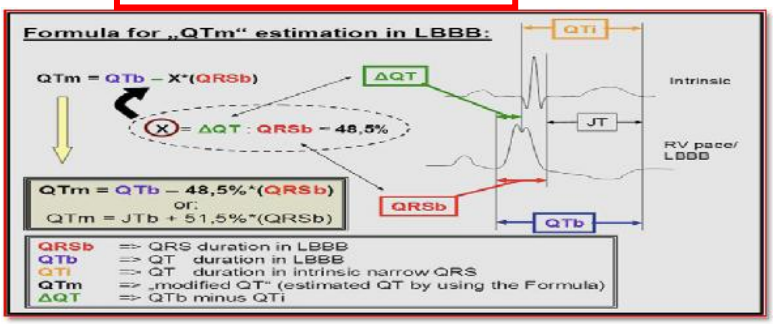


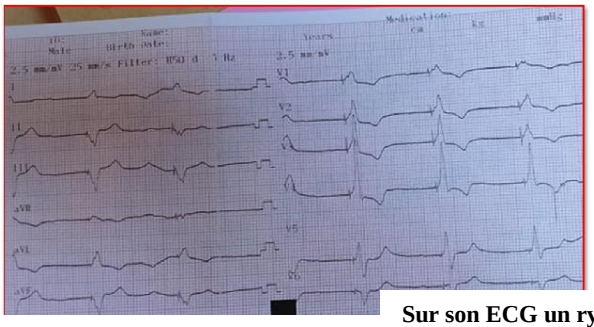
Table 1 Electrophysiologic characteristics

Procedure	No. of patients
Electrophysiologic study for evaluation of syncope	6
Idiopathic premature ventricular contractions	7
AV nodal reentrant tachycardia	23
Paroxysmal atrial fibrillation	14
Right atrial flutter	10
Total	60

C' est une formule d'enveloppe a partir d´une etude sur Soixante patients en rythme sinusal et QRS fin qui ont subi une étude électrophysiologique de routine ou une ablation ont été inclus dans l'étude (Tableau 1) Tous les paramètres électrophysiologiques ont été acquis lors de l'examen électrophysiologique standard. Tous les patients ont donné leur consentement éclairé à l'étude électrophysiologique. Chez tous les patients, un cathéter de diagnostic a été positionné consécutivement dans l'apex ventriculaire droit et la voie d´ejection ventriculaire droite pour stimuler 10 ms en dessous de la longueur du cycle en rythme sinusal , provoquant un bloc de branche gauche , Le QRS intrinsèque et le temps QT / temps JT (QTi / JTi) ont été mesurés durant de rythme de base et apres stimulation.
L'allongement de l'intervalle QT et la durée du QRS pendant la stimulation ventriculaire par rapport au rythme sinusal ΔQT [intervalle QT stimulé - l'intervalle QT intrinsèque] et QRSb [intervalle QRS stimulé]) ont été déterminés. Ensuite, ΔQT a été divisé par QRSb pour obtenir le pourcentage de la durée QRS apres stimulation , qui a été soustrait de l'intervalle QT mesuré, pour déterminer l'intervalle QT modifié (QTm) figure 2.
Sur la base de ces mesures, nous avons développé une formule qui permet une estimation rapide du QTm chez les patients porteur de pacemaker ou en bloc de branche gauche QTm = QTb – 48.5% of QRSb

Un exemple de calcul de QT chez une malade porteuse de pacemaker :

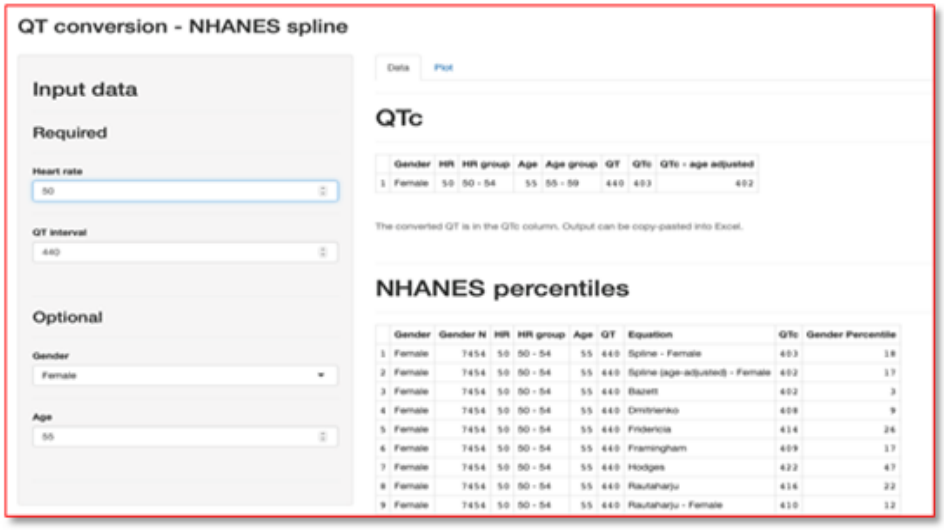
Patiente W.S âgée de 55 ans, ayant bénéficié d´une implantation de pacemaker sur un BAV complet syncopal, qui presente une infection au Sars-COV-2 forme moderée qui necessite un traitement à base de d'hydroxychloroquine et d'azithromycine.



Sur son ECG un rythme electro stimule avec une frequence à 60 bpm

Pour le calcul de son qt

La deuxième formule QTc était la nouvelle formule de spline (QTcRBK) qui a été développée à partir d'environ 13600 personnes dans l'étude démographique américaine de la National Health and Nutritional Survey (NHANES) et s'est avérée relativement indépendante de la fréquence cardiaque et supérieure aux autres formules QTc



Pour en savoir plus.

1. **Woosley RL, Romero K. -2020-** Assessing cardiovascular drug safety for clinical decision- making. Nature reviews. Cardiology. 10:330-337
2. **Frommeyer G, Eckardt L. -2016**- Drug-induced proarrhythmia: Risk factors and electrophysiological mechanisms. Nature reviews. Cardiology.13:36-47
3. **Shimizu W, Tanaka K, Suenaga K, Wakamoto A. -1991**-Bradycardia-dependent early afterdepolarizations in a patient with qtu prolongation and torsade de pointes in association with marked bradycardia and hypokalemia. Pacing and clinical electrophysiology : PACE. 14:1105-1111
4. **Luo S, Michler K, Johnston P, Macfarlane PW. -2004**- A comparison of commonly used qt correction formulae: The effect of heart rate on the qtc of normal ecgs. Journal of electrocardiology. 37 Suppl:81-90
5. **Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, Bailey JJ, Childers R, Deal BJ, Gorgels A et al. -2009**-Aha/accf/hrs recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: Part iv: The st segment, t and u waves, and the qt interval: A scientific statement from the american heart association electrocardiography and arrhythmias committee, council on clinical cardiology; the american college of cardiology foundation; and the heart rhythm society: Endorsed by the international society for computerized electrocardiology. Circulation. 119:e241-250
6. **Nielsen JB, Graff C, Rasmussen PV, Pietersen A, Lind B, Olesen MS, Struijk JJ et al.-2014**- Risk prediction of cardiovascular death based on the qtc interval: Evaluating age and gender differences in a large primary care population. European heart journal. 2014;35:1335-1344

Les troubles de rythme asymptomatiques

Cardiologie

M.LARAOUI T. DELLASSI,
Service de cardiologie CHU de Benimessous

Résumé :
Le cœur est un muscle stimulé par un système électrique qui lui permet de se contracter (systole) puis de se relâcher (diastole).Le rythme du cœur normalement régulier est compris entre 60 et 80 battements par minute au repos. C'est ce que l'on appelle la fréquence du cœur. Elle s'accélère à l'effort. Lorsque ce mécanisme électrique se dérègle, le cœur se met à battre trop lentement ou trop rapidement, à un rythme régulier ou de façon irrégulière, anarchique. Les troubles du rythme sont loin d'être toujours graves. En se faisant surveiller régulièrement par son médecin, en respectant certaines mesures de prévention, en prenant au besoin un traitement adapté, il est possible d'en limiter l'expression et donc les risques de complications.
Mots clés : cœur, rythme, troubles, prévention

Summary:
The heart is a muscle stimulated by an electrical system that allows it to contract (systole) and then relax (diastole). The normal rhythm of the heart is between 60 and 80 beats per minute at rest. This is called the heart rate. It accelerates with the effort. When this electrical mechanism goes wrong, the heart begins to beat too slowly or too quickly, at a regular rate or irregularly, anarchically. Rhythm disturbances are far from always serious. By being monitored regularly by your doctor, respecting certain preventive measures, and taking appropriate treatment if necessary, it is possible to limit the expression and therefore the risk of complications.
Keywords: heart, rhythm, disorders, prevention

Introuction

De nombreux patients présents des troubles du rythme cardiaque avec des différents symptômes.
Les palpitations sont le symptôme le plus courant rapporté par les patients souffrant de trouble du rythme de différents types et durées Certains peuvent présentez d'autres symptômes, tels que fatigue, lipothymie , dyspnée, douleur thoracique , ou syncope. En revanche, certains patients peuvent être asymptomatiques . Les arythmies qui peuvent dans certains cas être asymptomatiques, telles que la fibrillation auriculaire (FA), les tachycardies supra ventriculaires (TSV) et les tachycardies ventriculaires non soutenues (TVNS) pourraient, cependant, avoir des implications importantes pour les patients. FA asymptomatique peuvent entraîner un accident vasculaire cérébral, des les tachycardies ventriculaires non soutenues peuvent entraîner une mort cardiaque subite (SCD), et toutes les formes de tachyarythmies prolongées ou répétitives d'origines diverses peuvent éventuellement entraîner une cardiomyopathie rythmique du ventriculaire gauche (VG) .

Préexcitations ventriculaires asymptomatiques

La prévalence de la Préexcitations ventriculaires asymptomatiques est estimée à 0,1–0,3%, et le risque de mort subit varie entre 0 et 0.6% Ainsi, l'approche des individus ayant une pré-excitation asymptomatique n'est pas aussi simple que pour ceux qui sont symptomatiques et a continué d'être un sujet de discussion important au cours des dernières décennies une évaluation initiale du patient présentant une pré-excitation asymptomatique pourrait inclure un test d'effort et / ou un Holter ECG de 24 h à la recherche d'un disparition de la voie accessoire avec une fréquence cardiaque croissante et une conduction intermittente de la voie accessoire sur holter de 24 h. Les deux indiquent une longue période réfractaire effective (ERP) de la voie. L'individu avec une pré-excitation intermittente pendant le rythme sinusal est généralement considéré comme à très faible risque de SCD et à l'inverse proposer une exploration électro physiologique puis une ablation pour les patients avec des caractéristiques d'un risque plus élevé comprennent un jeune âge, une indicibilité de la tachycardie auriculo-ventriculaire (AVRT) pendant une EPS, une courte période réfractaire de la voie accessoire (< _250 ms) et voies accessoires multiples .On peut également envisager une ablation pour les sujets qui pratiquent une activité sportive de haut niveau (ou professionnel), ou pour les professions à risque, ceci après information très détaillée au patient .La prise en charge des patients atteints de FA asymptomatique doit généralement être basée sur les mêmes principes que les patients symptomatiques.

Correspondance *: Docteur T. LAROUI - service de cardiologie Beni-Messous-Alger*
Email : Email : laraouimanel64@gmail.com
ISSN:2716-7879

La fibrillation auriculaire

Les dernières recommandations de l'European Society of Cardiologie relatives à la prise en charge de la fibrillation atriale (FA) plaident pour un dépistage de la FA par la prise du pouls ou la réalisation d'un ECG chez les patients de plus de 65 ans (indication de classe I, niveau de preuve B). Un ECG systématique chez tout patient de plus de 75 ans à haut risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) est recommandé en gradeIIb, niveau de preuve B. En cas d'antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT), la durée minimale du Holter ECG est désormais de 72 h (et non plus 24 h, avec un grade de recommandation I, niveau de preuve B).

Chez les patients ayant eu un AVC, un monitoring ECG additionnel de longue durée non invasif ou invasif avec implantation d'un enregistreur ECG implantable est indiqué pour détecter la FA avec un grade de recommandation IIa, niveau de preuve B.

• Outils disponibles

On oppose souvent 2 types d'outils : les enregistreurs ECG externes et les enregistreurs ECG implantables. On peut également citer un autre type d'enregistreur : l'Apple Watch .

Les extra systoles ventriculaires

Les extrasystoles ventriculaires (ESV) sont une pathologie rythmique fréquemment rencontrée en pratique clinique. On estime qu'environ 50 % des patients au-delà de 50 ans présentent des ESV sur un Holter ECG de 24 heures. Le pronostic de ces ESV est essentiellement lié à la présence d'une cardiopathie sous-jacente. Par ailleurs, la décision de lancer un bilan diagnostique va dépendre du nombre d'extrasystoles. On estime qu'au-delà de 10 ESV/h sur le Holter ECG de 24 heures, il est indiqué de réaliser un bilan diagnostique à la recherche d'une cardiopathie sous-jacente .Il convient d'enregistrer les ESV sur un ECG 12 dérivations, qu'il soit standard (éventuellement de longue durée) ou éventuellement sur un ECG d'effort. Par ailleurs, certaines caractéristiques d'ESV associées à un mauvais pronostic devront également être recherchées.

Dans le cadre du bilan de la cardiopathie sous-jacente, pendant longtemps , les ESV étaient classées "sur cœur sain" sur la base d'une échocardiographie transthoracique (ETT) et d'un bilan coronarien normal . Cependant, avec le développement de l'IRM cardiaque , de nombreuses ESV initialement considéré comme bénignes se sont révélées être associées à de petits foyers arythmogènes non visibles à l'ETT.

Il est important de savoir localiser l'origine anatomique des ESV, notamment celles provenant du ventricule droit ou gauche pour orienter le bilan diagnostique. Il faut, pour cela, disposer d'un ECG 12 dérivations. À noter qu'il n'est pas possible de localiser précisément une ESV sur les pistes classiques de Holter ECG seul.

A-Holter ECG

Cet examen de 1re intention permet de quantifier le nombre d'ESV sur 24 heures

Notamment, la répartition sur le nycthémère des ESV permet de caractériser plusieurs profils de patients qui peuvent aussi guider la thérapeutique. Certains patients pré sentent des ESV plutôt diurnes augmen tant en période de stress ou d'effort. Ces patients seront plutôt de bons répondeurs au traitement bétabloquant. À l'opposé, ceux présentant des ESV plutôt nocturnes ou en période de repos (souvent jeunes, avec cœur sain) ont un excellent pronostic mais seront de mauvais répondeurs aux bétabloquants et ce traitement peut même potentiel lement aggraver le nombre d'ESV. D'autres antiarythmiques devront alors être proposés

B- L'épreuve d'effort

Elle va montrer si les ESV diminuent , voire régressent à l'acmé de l'effort ou si , au contraire, elles augmentent avec l'effort. Le fait que les ESV augmentent à l'effort est en faveur de la présence d'une cardio pathie sous-jacente et a été associé à un moins bon pronostic [8]. Ainsi, il faudra systématiquement rechercher une coronaropathie et, si elles proviennent du VD, il conviendra également de rechercher des arguments en faveur d'une DAVD

C- ETT : Echocardiographie TransThoracique

Elle sera systématiquement réalisée en 1re intention

D- L'IRM cardiaque

Elle est maintenant quasi systématiquement demandée dans le bilan de recherche de cardiopathie sous-jacente chez le patient présentant des ESV. En effet, cet examen permet d'analyser plus finement le tissu myocardique, notam ment à la recherche de petites zones de fibrose myocardique. Ces zones pathologiques peuvent être sousendocardique, intramurale ou sousépicardique

En fonction de l'étiologie suspectée avec ces examens de 1re intention, d'autres examens plus poussés pourront être réalisés :

- pour la cardiopathie ischémique : Coro scanner ou coronarographie
- pour la DAVD : scintigraphie de phase du VD, angiographie du VD, biopsie

myocardique ;

- pour la myocardite : Pet scanner [10], biopsie myocardique, sérologie virale...

Le risque de cardiomyopathie rythmique des troubles de rythme symptomatique

Un problème commun pour l'ensemble des arythmies asymptomatiques et d'évaluer le risque de cardiomyopathie rythmique (ou tachycardiomyopathie). Celle-ci peut se rencontrer que l'arythmie soit atriale, jonctionnelle ou ventriculaire. Le diagnostic ne peut souvent être affirmé que par l'histoire naturelle et l'évolution ultérieure. Les critères pour un diagnostic de l'atteinte rythmique sont récapitulés dans le *tableau 2*, la temporalité de l'association entre l'arythmie et la dysfonction ventriculaire gauche étant fondamentale. Le *tableau 3* résume les éléments pouvant favoriser l'installation d'une cardiomyopathie rythmique.

Dans ce contexte, il faut donc envisager un traitement de contrôle de la fréquence en cas de fibrillation atriale, qui pourra associer bêtabloqueur, digoxine, ou éventuellement antagoniste calcique s'il n'existe pas de dys- fonction systolique majeure. Le traitement de contrôle du rythme est également un bon moyen de voir si l'arythmie peut expliquer une dégradation de la fonction ventriculaire gauche mal expliquée par la sévérité apparemment modérée de la cardiopathie associée. On peut envisager une « cardioversion diagnostique » en cas de fibrillation atriale. Même si la récidive de FA survient après quelques semaines, le but est de voir s'il existe une amélioration de la fonction ventriculaire gauche en parallèle du retour transitoire au rythme sinusal, ou une amélioration des symptômes qui auraient possiblement été négligés par le patient. Il y a alors des arguments raisonnables à poursuivre une stratégie de contrôle du rythme qui peut être plus agressive. Les traitements antiarythmiques dans ce contexte se limiteront le plus souvent à l'amiodarone. Lorsque les éléments de présomption sont réunis pour une origine rythmique à l'insuffisance cardiaque ou à son aggravation, un traitement par ablation endocavitaire doit volontiers être pro- posé, que l'arythmie soit une fibrillation atriale ou des extrasystoles ventriculaires fréquentes. Pour finir, il ne faut pas ignorer qu'un patient avec une arythmie semblant asymptomatique peut devenir symptomatique avec le temps et il nécessite donc un suivi régulier. Se pose enfin le problème des arythmies détectées par screening de masse avec les outils connectés. Pour le moment, le risque de ces arythmies identifiées par monitoring continu semble plutôt limité, car elles sont volontiers caractérisées par une charge en arythmie (pourcentage du temps total) qui est faible, mais ceci nécessite des évaluations plus précises dans les années qui viennent.

Pour en savoir

1. **SpoSato L, Klein FR, JáuRegui a *et al.*-*2012***- Newly diagnosed atrial fibrillation after acute ischemic stroke and tran- sient ischemic attack: importance of immediate and prolonged continuous cardiac monitoring. *Stroke Cerebrovasc Dis*, 21:210-216.
2. **Sanna t, DieneR HC, paSSman RC *et al.* -*2014*-**Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *New Engl J Med*, 370:2478-2486.
3. **FlegJl, Kennedy Hl. -1982-** Cardiac arrhythmias in a healthy elderly population: detection by 24hour ambulatory electrocardiography. *Chest*, 81:3027.
4. **BänshD, oyangFantzM.*et al.* -*2003*-** Success ful catheter ablation of electrical storm after myocardial infarction. *Circulation*,108:30113016.
5. **HaïS., SaguerreM, ShahDC, Jaïs P *et al.* -*2002*-** Role of Purkinje conducting system in triggering of idiopathic ventricular fibril lation. *Lancet*,359:677678.
6. **Leenhardt A., Glaser E., BurgueraM.*et al.* - *1994*-**Shortcoupled variant of torsade de pointes. A new electrocardiographic entity in the spectrum of idiopathic ventriculartachyarrhythmias. *Circulation*, 89:206215.
7. **HamonD., SwidMA. Jendran PS *et al.*-** 2019-Premature ventricular contraction diurnal profiles predict distinct clinical characteristics and betablocker responses.

J CardiovascElectrophysiol,30:836843.

8. **HamonD., BeshiraG., Gu K *et al. -2018***- Circa dian variability patterns predict and guide premature ventricular contraction ablation procedural inducibility and out comes. *Heart Rhythm*,15:99106.
9. **Jouven X, ZureikM., DessnosM.*et al. -2000***- Longterm outcome in asymptomatic men with exercisenducedpremature ventricular depolarizations. *N Engl J Med*,343:826833.
10. **JeserichM.Merkely B, olshewskiM. *et al.-2015***- Patients with exerciseassociated ventricular ectopy present evidence of myocarditis. *J CardiovascMagnReson*, 17:100.
11. **Tung R, Bauer B, Schelbert H.*et al.-2015*-**Incidence of abnormal positron emission tomography in patients with unexplained cardiomyopathy and ventricular arrhythmias: The potential role of occult inflammation in arrhythmogenesis. *Heart Rhythm*, 12:24882498.
12. **Arnar DO *et al. -2019*-**Management of asymptomatic arrhythmias: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by the Heart Failure Association (HFA), Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Car- diac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS). *Euro- pace* 2019 Mar18 : euz046.

Infestation naturelle par un Méningo-encéphalite Amibienne Primitive Chezune vache et une brebis dans l'Est Algérien

Parasitologie-vétérinaire

Article original

Ayachi A., M.S. Benterki2., O.Bennoune3., M.Pelandakis4
Veterinary Clinic LE REFUGE2., Laboratory of Microbiology and Immunology Veterinary department University of Batna,Algeria1, Laboratory of Anatomo-pathology (LESPA)3 Université de Lyon, UMR 5240, Université Claude Bernard Lyon1, 69622 Villeurbanne, France,4

Résumé
Les maladies parasitaires des ruminants constituent pour l'Algérie une source de problèmes de santé publique et animale ainsi qu'une perte économique indéniable. Si les parasitoses à métazoaires sont largement reconnues par les vétérinaires du terrain et sont de ce fait assez contrôlés par administration de traitement plus ou moins efficace, les parasitoses à protozoaires sont moins faciles à diagnostiquer par le praticien car elles nécessitent des moyens matériels un peu plus élaborés. Avec l'avènement du réchauffement climatique une maladie à protozoaire mortelle et rarissime, connue uniquement chez les humains ayant franchie la barrière des espèces, s'est manifestée chez les ruminants. La méningo-encéphalite amibienne primaire (PAM) est une infestation mortelle dans la plupart des cas, causée par l'amibe flagellée *Naegleria fowleri*. Ce rapport décrit les premiers cas de PAM en Algérie, chez une vache et une brebis à Batna. La mort des deux ruminants est survenue une semaine après les premières manifestations cliniques. Le liquide céphalorachidien, après coloration avec May-Grünwald-Giemsa, a montré la présence de cellules d'amibes. Les coupes histologiques ont révélé de nombreuses amibes enkystées dans toutes les parties du cerveau. La présence de *N. fowleri* a été confirmée en utilisant une PCR en temps réel spécifique à l'espèce dans des coupes histologiques de tissu. Les deux cas de PAM ont été signalés pendant la saison chaude et la source de l'infestation est très probablement l'eau où le bétail est venu boire. Une attention particulière doit être portée à ce type d'infestation en milieu aquatique lorsque la température est élevée et des mesures préventives doivent être prises pour éviter la prolifération de *N. fowleri.* Et la contamination des baigneurs.

Mots clés: *Ruminants, Naegleria fowleri, meningo-encéphalite, LCR,*

Summary
Parasitic diseases of ruminants constitute for Algeria a source of public and animal health problems as well as an undeniable economic loss.If metazoan parasitoses are widely recognized by veterinarians in the field and are therefore fairly controlled by administration of more or less effective treatment, protozoan parasitoses are less easy to diagnose by the practitioner because they require slightly more elaborate material resources.With the advent of global warming, a deadly and extremely rare protozoan disease, known only in humans who have crossed the species barrier, has manifested it self in ruminants.Primary amebic meningoencephalitis (PAM) is a fatal infestation in most cases, caused by the flagellated amoeba Naegleria fowleri.This report describes the first cases of AMP in Algeria, in a cow and a sheep in Batna. The death of both ruminants occurred a week after the first clinical manifestations.Cerebrospinal fluid, after staining with May-Grünwald-Giemsa, showed the presence of amoeba cells.Histological sections revealed numerous encysted amoebae in all parts of the brain. The presence of N. fowleri was confirmed using species-specific real-time PCR in histological sections of tissue.
The two cases of AMP were reported during the hot season and the source of the infestation is most likely the water where the cattle came to drink. Particular attention should be paid to this type of infestation in aquatic environments when the temperature is high and preventive measures should be taken to avoid the proliferation of N. fowleri. And the contamination of bathers.
Key words: *Ruminants, Naegleria fowleri, meningoencephalitis, CSF,*

INTRODUCTION

La plupart des cas de méningo-encéphalite chez les animaux sont dus à des agents pathogènes viraux et bactériens. Certains protistes sont cependant des agents étiologiques, et en particulier l'amibo flagellate *N. fowleri* responsable de la méningo-encéphalite, appelée méningo-encéphalite amibienne primaire (PAM) [1, 2]. Cette infestation rapide et mortelle est généralement observée chez les jeunes en bonne santé exposés à l'eau chaude. L'infestation se produit par inhalation d'eau contaminée par *N.fowleri* qui passe par la muqueuse des voies nasales, puis les nerfs olfactifs et migre vers le cerveau [3]. La PAM peut également affecter les animaux et a été induite expérimentalement chez la souris, le mouton et le singe [4-6]. Cependant, il y a peu de cas naturellement acquis de PAM décrits chez les animaux. Quatre cas sont survenus naturellement chez des bovins de Californie, du Costa Rica et du

Correspondance: *Professeur A.Ayachi Veterinary Clinic LE REFUGE2., Laboratory of Microbiology and Immunology Veterinary department University of Batna,Algeria1*
Email : Email :
ISSN:2716-7879

Brésil [7-10], mais n'ont pas été diagnostiqués cliniquement chez des animaux vivants. Un deuxième cas diagnostiqué cliniquement associée à *N. fowleri* chez les bovins a été décrit par la suite dans le sud du Brésil. [11] Par ailleurs ; Un cas de MEAP a été reporté chez un tapir en captivité [12], en plus d'un cas supplémentaire chez un rhinocéros de zoo [13]. Dans la présente étude, nous rapportons
deux cas de PAM qui ont été observés chez une vache et une brebis d'Algérie. Tous les examens cliniques ont été effectués sur les animaux avant leur mort. Analyse moléculaire, nous a permis d'identifier *N. fowleri* comme l'agent responsable de cette infestation. Un veau et deux brebis vivant dans la même zone ont déjà présenté des symptômes similaires, suggérant qu'ils étaient également très probablement infestés par *N. fowleri.*

Description du cas clinique

Près de Batna à 1200 m d'altitude, à Ain Touta, une vache Simmental de 4-5 ans, gestante de 7 mois, vaccinée contre la rage et la fièvre aphteuse, en décubitus pendant deux jours, a présenté les symptômes suivants: fièvre, anorexie, fatigue, constipation et troubles nerveux hyporéactifs. Les examens suivants ont été effectués à l'Institut des Sciences Vétérinaires et Agronomiques de l'Université de Batna. Une ponction lombaire a montré un liquide céphalo-rachidien trouble et hémorragique (LCR) avec une faible concentration de glucose et une concentration élevée de protéines, suggérant une méningo-encéphalite. Une méningite bactérienne a tout d'abord été suspectée et un traitement approprié (Ampicilline + TMP-Sulfa + thiamine) a été administré sans rémission. Au jour 5, une analyse sanguine a montré les valeurs suivantes: WBC = 16 000, urée = 1,50 g / L, créatinine = 32 mg / L, Na + = 140 meq / L, K + = 4,2 meq / L, Cl = 110 meq / L, TGO = 1200 UI / L, TGP = 70 UI / L, CK = 940 UI / L, LDH = 940 UI / L, PT = 62 g / L et ALB = 37 g / L. La vache est tombée dans le coma et est décédée 7 jours après les premières manifestations cliniques. L'analyse sanguine a révélé de graves complications rénales et cardiaques qui ont entraîné la mort. Une analyse plus poussée du LCR frais, a indiqué du glucose à une concentration de 30 mg / dL, des protéines à une concentration de 47 mg / dL et un nombre de cellules de 160 cellules / mm3. Les frottis colorés du sang au May-Grünwald-Giemsa ont montré 75% de polymorphonucléaire (PMN), 25% de lymphocytes et aucune anémie. Aucune bactérie ou champignon n'a été trouvé dans le LCR frais. Cependant, plusieurs cellules sont apparues avec une taille d'environ 20 à 25 µm Fig. N°1, avec des pseudopodes, Fig.N°2 suggérant la présence de trophozoïtes d'amibes.

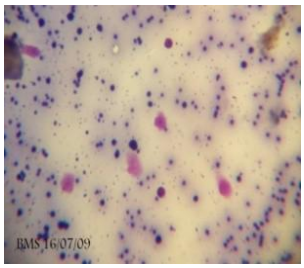


Figure 1: Amibes Libres dans LCR fraisx 400

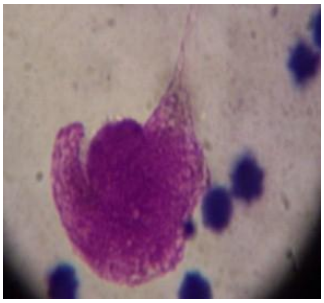


Figure 2: Amibes Libres dans LCR fraisx1000

Le mouvement éruptif des pseudopodes ainsi que la morphologie cellulaire suggéraient le genre *Naegleria.* Des frottis de LCR colorés avec du bleu de méthylène après 24 h ont montré des cellules rondes (10µ) avec un cytoplasme vacuolé. Les cellules trophozoïtes du LCR ont été cultivées sur de la gélose sans nutriments recouverte d'une cultivés sur une nappe *d'Escherichia coli* comme source de nourriture. Les trophozoïtes d'amibe ont été observés après 3 jours d'incubation à 37 ° C et ont augmenté en nombre jusqu'à 6 à 7 jours. Les formes kystiques sont apparues pendant 14 jours. Un test de marquage a été effectué pour confirmer la présence de *Naegleria*. Contrairement à d'autres amibes pathogènes, telles que *Acanthamoeba* et *Balamuthia, Naegleria* a pu flageller à 37° C dans un milieu hypotonique (eau distillée). Le test de flagellation était positif avec des cellules hébergeant deux flagelles et la transformation des trophozoïtes en flagellés s'est produite dans les 48 h Fig N°3.

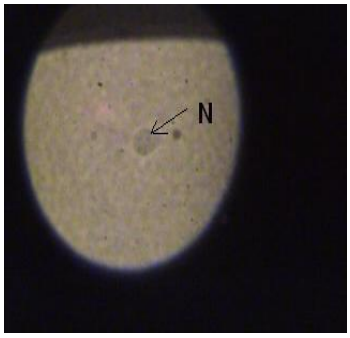


Figure 3 : trophozoite flagellé mobile X 1000

Une semaine après le cas de la vache, une brebis gestante de 5 ans dans le dernier tiers de la gestation est tombée malade avec les mêmes symptômes et est décédée 6 jours plus tard. Les examens cliniques ont donné des résultats similaires à ceux obtenus avec la vache, avec la présence de trophozoïtes d'amibe dans le LCR. Un examen attentif après la nécropsie et l'ouverture de la cavité crânienne a révélé un liquide noir peu abondant, qui coulait des sinus et des méninges encombrées. Pour les études histopathologiques, de petits échantillons ont été excisés du cortex frontal des cerveaux de vache et de brebis, fixés dans du formol à 10% puis déshydratés et inclus dans de la cire paraffinée et ensuite colorés avec de l'hématoxyline et de l'éosine, suivi d'un examen microscopique minutieux. Les coupes histologiques (n = 6) du cortex frontal ont montré des cellules trophozoïtes dans les deux échantillons Fig. N°4.

Analyse par la PCR Real Time

L'isolat frais n'a pas pu être maintenu en culture à Batna et a été perdu. Seules des coupes histologiques de tissu fixées dans du formol à 10% étaient disponibles pour réaliser un diagnostic moléculaire. Par conséquent, l'ADN génomique a été extrait de coupes de tissu cérébral fixées au formol en utilisant la méthode UNSET [14] et envoyé au laboratoire français. Une PCR en temps réel spécifique à *N. fowleri* a été réalisée quelques mois plus tard à partir de coupes histologiques de tissus fixées dans du formol à 10%. La PCR en temps réel a été réalisée à l'aide d'amorces spécifiques, l'amorce supérieure Fow-A1, 50-TTCCGAACCCACTCAATAAA-30 et l'amorce inférieure Fow-A2, 50 TTGGCAATCGTGAAGTAAAC-30, qui ont été utilisées pour cibler un fragment de 118 pb [15, 16]. La PCR en temps réel a été réalisée sur un Thermocycler en temps réel CFX96 (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA) en utilisant SYBR green. Chaque mélange réactionnel contenait 5 µl de LightCycler 480 SYBR Green I Master (Roche Life Science), 1 µl d'amorces (10 lM), 2 l d'ADN cible et 1,5 µl d'eau stérile, avec un volume réactionnel final de 9,5 µl. Le programme de cycle de PCR était le suivant: 95 °C pendant 5 min., Suivi de 5 cycles à 95 °C pendant 10 s, 65 °C pendant 20 s et 72 °C pendant 20 s et 55 cycles à 95 °C pendant 10 s, 58 °C pendant 20 s et 72 °C pendant 20 s. La courbe de fusion a été obtenue par une augmentation progressive de la température de 60 °C à 95 °C incrémentée de 1 °C / 5 s. Des contrôles d'amplification sans matrice et négatifs ont également été inclus avec chaque essai. Les résultats spécifiques de la PCR ont révélé un signal positif pour la vache et la brebis avec une température de fusion identique des amplicons correspondant à celle de *N.fowleri* (Fig.5). Les produits de PCR ont également été séquencés et étaient identiques à la séquence de *N. fowleri.*

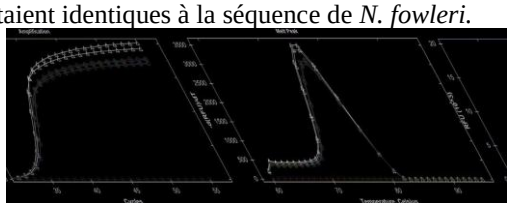


Figure 5. Détection spécifique de *N. fowleri* par PCR en temps réel. L'ADN a été extrait d'échantillons de cerveau fixés au formol qui ont été conservés pendant 17 mois. (A) Courbes d'amplification par PCR en temps réel de l'ADN d'échantillons de vache et de brebis démontrant la présence de *N. fowleri*. (B) Les profils de courbe de fusion correspondants qui étaient équivalents à ceux de *N. fowleri*. (D) échantillon de vache; o) échantillon de brebis; (x) contrôle négatif.

MEAP Chez l'homme

Or cette amibe donnant des méningo-encéphalites n'est connue que chez l'homme et de surcroît aux Etats Unis ou elle donne une peur bleue aux baigneurs estivaux, 235 décès dans le monde en majorité aux USA, seulement quatre personnes sur 143 personnes infectées connues aux États-Unis entre 1962 et 2017 ont survécu [17].

Discussion

Il est très probable que la source de l'infection soit l'eau chaude où le bétail est venu boire durant le solstice de juillet. L'eau potable provenait d'un puits profond s'écoulant dans un bassin d'irrigation de faible capacité exposé à une température ambiante voisine de 45 ° C. Pendant cette période, l'abreuvoir contenait de petites quantités d'eau chaude dont la température était supérieure à 30 °C. Une telle situation était propice à la prolifération de l'espèce thermophile, *N. fowleri*, qui peut tolérer des températures supérieures à 45 °C [4, 18]. Les analyses morphologiques et les tests de flagellation après culture ont permis de déterminer le genre comme *Naegleria*, mais cela n'a pas suffi pour identifier l'espèce pathogène [19]. Malheureusement, pour d'autres analyses moléculaires, la souche pathogène n'a pas pu être maintenue en culture et a été perdue. Une coupe histologique fixée au formol était le seul matériel disponible pour extraire l'ADN afin d'identifier sans ambiguïté l'agent pathogène responsable de la méningite. La PCR classique n'a pas toujours donné des résultats satisfaisants car la fixation au formol pour la conservation des échantillons est préjudiciable à la qualité de l'ADN [11]. D'autre part, une méthode basée sur la PCR en temps réel que nous avons développée a fourni des résultats diagnostiqués à partir d'échantillons de

cerveau qui ont été conservés pendant 17 mois dans du formol à 10% (en l'absence de solution saline tamponnée au phosphate (PBS)). Malheureusement, des échantillons d'eau n'ont pas pu être prélevés sur le site de l'infestation, en l'occurrence, le bassin de retenue hydrique, qui a été décontaminé peu après la découverte de la méningite. Aucun cas humain de PAM n'a été signalé en Algérie ou au Maghreb. Il en est de même pour les animaux pour lesquels la méningite des ruminants était attribuable à des maladies infectieuses ou virales. Nous rapportons ici les premiers cas de PAM en Algérie. Ces deux cas peuvent ne pas être isolés, car d'autres vaches et brebis ont présenté les mêmes symptômes quelques semaines auparavant. Un nombre significatif de cas de méningite est maintenant signalé chez les bovins dans diverses zones géographiques du monde, ce qui suggère que la méningite causée par le genre *Naegleria* n'est pas si rare chez les bovins. La PAM est certainement sous-diagnostiquée car les symptômes cliniques sont très similaires à ceux d'autres types de méningite plus connus [4].

Figure 4 : Coupes Histologique avec halo clair x400

Conclusion :

Par conséquent, une attention particulière doit être portée à ce type d'infection. Dans ce cas, les circonstances dans lesquelles l'infestation est apparue étaient une indication importante pour établir le diagnostic. Le N. fowleri thermophile est présent dans le monde entier dans les sols et les milieux aquatiques et a tendance à proliférer pendant la saison chaude. Par conséquent, des mesures préventives drastiques doivent être prises et l'eau stagnante dans les zones chaudes doit être surveillée de manière appropriée. De même, il est important que les cliniciens et les biologistes accordent une attention particulière à l'examen direct du LCR après une méningite.

Remerciements.

Un merci tout spécial au Dr J.M. Nicol, fournisseur du site Web Vetofocus Practical Veterinary, pour son grand intérêt. Nous remercions également le Dr D. Aouizerate et le Dr A. Chakri pour leur aide

Bibliographie

1. **Carter RF. 1968**. Primary amoebic meningoencephalitis: clinical, pathological and epidemiological features of six fatal cases. *Journal of Pathology and Bacteriology, 96, 1–25.*
2. **Fowler M, Carter RF. 1965.** Acute pyogenic meningitis probably due to Acanthamoeba sp.: a preliminary report. *British Medical Journal, 2, 740–742.*
3. **Lehmann U, Kreipe H. 2001.** Real-time PCR analysis of DNA and RNA extracted from formalin fixed and paraffin-embedded biopsies. *Methods, 25, 409–418.*
4. **Visvesvara GS. 2010.** Free-living amebae as opportunistic agents of Human disease. *Journal of Neuroparasitology, 1, 1–13.*
5. **Visvesvara GS, De Jonckheere JF, Sriram R, Daft B. 2005.** Isolation and molecular typing of *Naegleria fowleri* from the brain of a cow that died of primary amebic meningoencephalitis. Journal of Clinical Microbiology, 43, 4203–4204. 15. Visvesvara GS, Moura H, Schuster FL. 2007. Pathogenic and opportunistic free-living amoebae: *Acanthamoeba spp., Balamuthia mandrillaris, Naegleriafowleri, and Sappinia diploidea.* FEMS Immunology and Medical Microbiology, 50, 1–26.
6. **Wong MM, Karr SLJ, Balamuth WB. 1975.** Experimental Infections with pathogenic freeliving amebae in laboratory primate hosts: I. (A) a Study on susceptibility to Naegleria fowleri. *Journal of Parasitology, 61, 199–208.*
7. **Daft BM, Visvesvara GS, Read DH, Kinde H, Uzal FA, Manzer MD. 2005**. Seasonal meningoencephalitis in Holstein cattle caused by Naegleria fowleri. *Journal*

of Veterinary Diagnostic Investigation, 17, 605–609.

8. **Lozano-Alarcón F, Bradley GA, Houser BS, Visvesvara GS. 1997.** Primary amebic meningoencephalitis due to Naegleria fowleri in a South American tapir. *Veterinary Pathology, 34, 239–243.*
9. **Morales JA, Chaves AJ, Visvesvara GS, Dubey JP. 2006.**Naegleria fowleri-associated encephalitis in a cow from Costa Rica. *Veterinary Parasitology, 139, 221–223.*
10. **Martinez AJ, Visvesvara GS. 1997**. Free-living, amphizoic and opportunistic amebas. *Brain Pathology, 7, 583–598.*
11. **Henker L.C, Aparecida R, Da Cruz S, Da Silva F.S, David Driemeier1, Sonne L, Alejandro F, Pavarini S.P(2019)** . Meningoencephalitis due to Naegleria fowleri in cattle in southern Brazil ,*Braz. J. Vet. Parasitol., Jaboticabal, v. 28, n. 3, p. 514-517*
12. **Hugo ER, Stewart VJ, Gast RJ, Byers TJ. 1992.** Purification of amoeba mtDNA using the UNSET procedure. *Soldo AT, Lee JJ, Editors. Lawrence, Kansas: Allen Press. p. D–7: 1–2.*
13. **Yaw T.J. O'Neil P , Gary J .M. , Ali I.K. , Cowart J ;R. , Wallace R.S , Estep J.S . 2019.** Primary amebic meningoencephalomyelitis caused by Naegleria fowleri in a south-central black rhinoceros (Diceros bicornis minor) *JAVMA | Jul 15, 2019 | Vol 255 | NO. 2*
14. **Hamaty Edward Jr., Saif Faiek, Minesh Nandi , David Stidd, Manish Trivedi, and Hari Kandukuri.2020 .** A Fatal Case of Primary Amoebic Meningoencephalitis from Recreational Waters Hindawi Case Reports in *Critical Care Volume 2020, Article ID 9235794, 6 pages*
15. **Tyndall RL, Ironside KS, Metler PL, Tan EL, Hazen TC, Fliermans CB. 1989**. Effects of thermal additions on the density and distribution of thermophilic amoebae and pathogenic Naegleria fowleri in a newly created cooling lake. *Applied Environmental Microbiology, 55, 722–732.*
16. **Pélandakis, M.. 2012**. Method for specifically detecting and/or quantifying the pathogenic amoeba Naegleria fowleri, specific oligonucleotides and kits containing same. *FR Patent 2992974A1.*
17. **17 Zhang L.L., Wu M, Hu B.C, Chen H.L, Pan J.R, Ruan Wei, Yao Li.N ;2018**. Identification and Molecular typing of Naegleria Fowleri from a patient with primary amoebic Meningoencephalitis in China *International Journal Of Infectious Diseases 72 (2018) 28–33.*
18. **18 Pimentel L, Dantas AFM, Uzal F, Riet-Correa F. 2012**. Meningoencephalitis caused by Naegleria fowleri in cattle of northeast Brazil. *Research in Veterinary Science, 93, 811–812.*
19. **Régoudis E, Pélandakis M. 2016.** Detection of the free living amoeba Naegleria fowleri by using conventional and real-time PCR based on a single copy DNA sequence. *Experimental Parasitology, 161, 35–39.*

Septicémie à *Geotrichum Capitatum* chez une patiente atteinte de leucémie lymphoïde aigue.

Myco-parasitologie médicale
Article original

H. Zemmouri, A.Kassah-Laouar
LCBM-CC Batna

Résumé : L'infection à ***Geotrichum Capitatum*** est peu fréquente et a été rapportée exclusivement chez les patients immunodéprimés. Le pronostic est mauvais avec un taux de mortalité allant de 50 à 90%, nous rapportons un premier cas diagnostiqué au niveau du service d'onco-hématologie d'une patiente neutropénique sous chimiothérapie pour leucémie aigüe lymphoïde.
Mots clés *: Geotrichum Capitatum, onco-hématologie, leucémie*

Summary: infection at *Geotrichum capitatum* is infrequent and has been reported exlusively for immunocompromised patients.The prognosis is bad with a mortality rate ranging from 50 at 90%, we bring back a first case diagnosed at the onco hematology department of neutropenic patient under chemotherapy for acute leukemia.
Key words*: Geotrichum Capitatum, onco-hematology, leukemia*

Introduction

Les infections fongiques invasives sont l'une des principales causes de la morbidité et de la mortalité chez les patients présentant des maladies néoplasique et suivant une chimiothérapie aplasiante [1–3]. Bien que les espèces de *Candida* et d'*Aspergillus* soient toujours les causes les plus fréquentes d'infections fongiques invasives chez ces patients, les champignons moins courants sont de plus en plus préoccupants en raison de l'incidence croissante et des options thérapeutiques disponibles limitées [4–7]. L'infection invasive à***Geotrichumcapitatum***est relativement rare, car environ 100 cas ont été signalés chez des patients présentant des anomalies hématologiques [2,8–11]. Il présente majoritairement de la septicémie avec des localisations parfois secondaires [2,11]. En dépit d'une thérapie anti-fongique appropriée, la maladie a été associée à un taux de mortalité défavorable dépassant 50% [6,7]. Nous rapportons le cas d'une infection disséminée à ***G. capitatum*** chez une patiente souffrant d'une hémopathie maligne et discutons les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et pronostiques de cette infection en comparaison avec les données publiées.

Cas clinique

Une jeune fille de 25 ans avec leucémie aigue lymphoide (LAL II B) suivi depuis janvier 2019 est admise au service d'hématologie en septembre 2019 pour un syndrome d'activation macrophagique et progression du syndrome tumoral, elle a reçu une corticothérapie et de la vincristine 2mg, ,en novembre 2019,la malade est réhospitalisée , le protocole GRALLb a été instauré, à J13 la patiente commence à se plaignait de douleur abdominal, nausées et anorexie ,la lipasémie était correcte, à J15 une diarrhée, pétéchies et ecchymoses disséminés au niveau dorsale et du cou, la malade est mise sous flagyl et un antispasmodique avec régression de la douleur à ,J19 la malade sous antibiothérapie à large spectre :Vancomycine, imipénème, ofloxacine, métronidazole, colistine depuis 8 jours développe un syndrome infectieux sur foyer digestif ,avec une fièvre à T°=39,8°C,TA =10/06 ,Hb :6gdl , GB :200 (neutropénie de 18 jours),PQ :6000, hypoglycémie 0.3g/l ,souffre d'une asthénie profonde, vomissement, et un syndrome hémorragique,une tachycardie à 150 battements par minute ,un examen de coprologie parasitaire est négative tandis que coproculture a mis en évidence le ***Candida albicans*** et *Géotricumspp*, à J 20 la malade est transférée au service de réanimation vu les troubles cardiovasculaires ,une série d'hémocultures sur milieu Sabouraud à 48 h d'incubation sont revenues positives, elle est décédée avant le diagnostic de la mycose disséminé à ***Géotricum capitatum*** et n'a pas bénéficié d'un traitement antifongique.

Examens mycologiques :

1- Coproculture :

Après avoir dilué une noisette de selles dans 1ml d'eau physiologique et agité, on prend le mélange qu'on ensemence sur une boite sabouraud chloromphenicol : SC. L'ensemencement se fait par rato .L'identification des deux souches a été basé sur l'examen macroscopique et microscopique des

Correspondance *: Docteur Hadjer Zemmouri- Laboratoire Central de Biologie Médicale –Centre de Lutte Contre le Cancer-Route de Tazoult/Lambèse-05000-Batna-Algérie*
Email :Hadjerzemmoui88@yahoo.com
ISSN:2716-7879

colonies isolées ainsi que du test de blastèse pour *Candida albicans.*

2 - Hémoculture :

L'hémoculture est incubée à 37 ° C pendant 48 heures. Après l'identification initiale, c'est-à-dire l'examen direct, l'organisme a été identifié comme un champignon lévuriforme (figure 1), il a été inoculé sur de la gélose Sabouraud Chloramphénicol (SC) et incubé à 37 ° C pendant 48 heures. Sur SC, la colonie était plate, finement ridée, d'abord blanche puis crème avec un court mycélium blanc s'étendant sur les bords des colonies (figure 2).

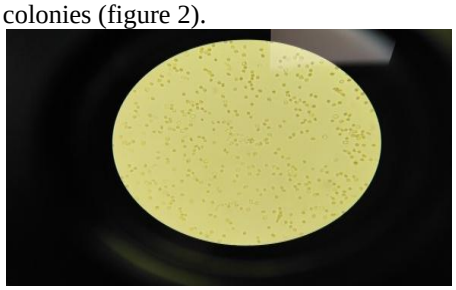


Figure 1 : examen direct de l'hémoculture.

Au microscope, le Géotricum a été identifié par la présence d'hyphes cloisonnés avec ramification irrégulière et les hyphes segmentés pour former des arthrospores rectangulaires à parois minces. Les blastospores étaient absentes (figure 3).

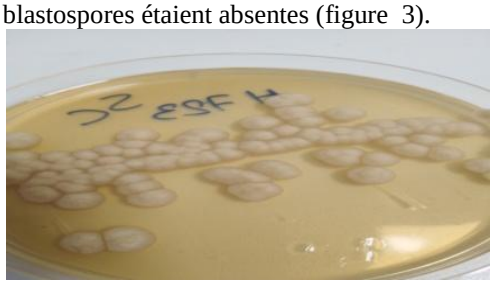


Figure 2 : culture sur milieu Sabouraud Chloromphenicol SC.

Figure 3 : examen microscopique de la culture su SC.

La détermination précise d'espèces***Gémotricumcapitatum*** est faite par la galerie biochimique Auxacolor®, c'est un système d'identification qui repose sur l'assimilation de 13 sucres, la résistance à l'actidione et révélation de la phénoloxydase. La croissance des levures est visualisée par virage d'un indicateur de pH.

La galerie comporte un témoin négatif pour faciliter la lecture des résultats, 13 tests d'assimilation comprenant les sucres suivants : glucose, maltose, saccharose, galactose, lactose, raffinose, inositol, cellubiose, tréhalose, melezitose, xylose et arabinose. Chaque sucre est déshydraté en présence d'un milieu de base et d'un indicateur de PH : le bromocrésol pourpre. La croissance d'une levure se traduit par virage de l'indicateur du bleu au jaune et l'apparition d'un trouble dans la cupule. La galerie comporte aussi un test de résistance à l'actidione contenant un indicateur d'oxydoréduction qui vire du bleu au rose et un test phénoloxydase permettant la détection d'activité de *Cryptococcus neoformans* qui vire au vert.

Le test de sensibilité antifongique a été réalisé en utilisant le Fungitest permet d'étudier, en milieu RPMI 1640 tamponné, modifié, en présence d'un indicateur d'oxydo-réduction, la croissance des levures en présence de 6 antifongiques à 2 concentrations différentes. L'appréciation de la croissance repose sur la réduction de l'indicateur coloré qui entraîne un virage du milieu du bleu au rose. Les concentrations d'antifongiques obtenues correspondent à des concentrations discriminantes, permettant de classer les souches en :

- souches sensibles (S)
- souches intermédiaires (I)
- souches résistantes (R)

Il a été constaté que ***G. capitatum*** était sensible à l'amphotéricine B, à l'intraconazole, au kétoconazole ; intermédiairement sensible au fluconazole , au miconazole . Il était résistant à la 5-fluorocytosine.

Discussion

Les infections systémiques à G. capitatum chez les patients atteints d'hémopathies malignes sont peu fréquentes comparées à l'aspergillose et à la candidose invasives [1, 2,6,8]. Les facteurs de risque sont presque les mêmes et comprennent principalement une neutropénie progressive et prolongée, antibiothérapie à large spectre, chimiothérapie cytotoxique et corticothérapie [1,4,9]. La plupart de ces facteurs de prédisposition se sont produits chez notre patiente. Comme ils répondaient à la prise en charge de LAL, la patiente a reçu des traitements de chimiothérapie par induction (corticothérapie) et à montrer une neutropénie jusqu'à 18 jours. De plus, elle a reçu des antibiotiques. ***G. capitatum*** est connu comme faisant partie de la flore normale des voies respiratoires et digestives humaine ainsi que de la peau, toutes agissant comme une porte d'entrée potentielle de la maladie [1–3].. Chez notre patiente, des ballonnements digestives ,diarrhées et douleurs abdominales plaide pour une voie digestive.

Dans l'ensemble, la présentation clinique de la géotrichose est très similaire à celle d'autres

infections fongiques invasives. Le plus souvent, la géotrichose se présente comme une fièvre insensible aux antibiotiques. [5,6].

L'atteinte des organes profonds, la peau et des muqueuses digestives se produit dans 60 à 80% des patients [10 -12]. Chez notre patiente, le diagnostic de la maladie a été établis par l'isolement du champignon à partir d'une hémoculture, ainsi que la coproculture, même si l'incrimination de ***G.Capitatum*** dans les symptômes digestive n'a pas pu être vérifiée en premier en raison de l'isolement concomitant de *Candida albicans*..

Le traitement de l'infection à ***G. Capitatum*** reste discutable, même si la combinaison d'amphotéricine B et de flucytosine est apparemment les schémas thérapeutiques les plus efficaces. Le voriconazole et la micafungine ont réussi dans certains cas signalés [8,13,14,15]. Notre patiente n'a reçu aucun traitement antifongique car le diagnostic d'infection à G. capitatum n'a été établi qu'après le décès.

Notre étude met en évidence ; l'émergence de ***G.capitatum*** comme champignon opportuniste chez les patients leucémiques de notre région, et son mauvais pronostic. Aucun consensus thérapeutique n'a été codifié pour les infections dues à ce germe. Les fongicides à large spectre, tels que le voriconazole semblent être efficaces dans le traitement de ces mycoses invasives.

Bibliographie

1. **Martino P,Venditt iM,Micozzi A,Morace G,Polonelli L.,Mantovani MP ,et al** .1990.Blastoschizomyces capitatus:an emerging cause of invasive fungal disease in leukemia patients. ReviewsofInfectiousDiseases.;12:570–82.

2. **Shiemann R,Glasmacher A,BaillyE,Horre´ R, Molitor E,Leutner C,et al**.1998. *Geotrichumcapitatum* septicaemia in neutropenic patients:case report and review of the literature.Mycoses;41:113–

3. **Fouassier M , Joly D ,Cambon M,Peigue-La feuille H,Condat P**.1998. *Geotrichum capitatum* infection in a neutropenic patient, case report and review of the literature.Revue de Medecine Interne; 19:431–3.

4. **KollB S , Brown AE .**1993..Changing patterns of infections in the immunocompromised patient with cancer.Hematology–OncologyClinicsofNorth America; 7:753–69.

5. **Martino R, Subira M**,2002. Invasive fungal infections in hematology:new trends. Annals of Hematology;81:233–43.

6. **Krcmery V,Krupova I,Denning DW**,1999. Invasive yeas tinfections other than Candida spp in acute leukaemia.Journal of Hospita lInfection ;41: 181–94.

7. **Rolston K**,2001 .Overview of systemic fungal infections .Oncology(Huntingt) ;15:11–4.

8. **Perez-Sanchez I ,Anguita J ,Martı ´n-Rabadan P ,Munoz P ,Serrano D ,Escudero A, et al**,2000 . Blastoschizomyces capitatus infection in acute leukemia patients. Leukemia and Lymphoma;39:209–12.

9. **Gadea I ,Cuenca-Estrella M, Prieto E,Diaz-Guerra TM,Garcia-Cia JI, Mellado E, et al** ,2004 . Genotyping and antifungal lsusceptibility profile of Dipodascus capitatus isolates causing disseminated infection in seven hematologica lpatients of a tertiary nhospital .Journal of Clinica lMicrobiology;42:1832–6.

10. **Viscoli C,Girmenia C,Marinus A,Collette L ,Martino P,Vandercam B, et al,1999**.Candidemia in cancer patients:a prospective ,multicenter surveillance study by the invasive fungal infection group(IFIG) of thee uropeanorganization for research and treatment of cancer (EORTC).ClinicalinfectiousDiseases ;28:1071–9.

11. **Martino R, Salavert M, Parody R,Toma´ s JF ,delaCa´mara R,Va´zquez L,et al**.2004. Blastoschizomyces capitatus infection in patients with leukemia:report of 26cases. Clinical Infectious Diseases;38:335–41.

12. **Arnold AG, Gribbin B,Deleva lM,Mac ArtneyF,Slack M**, **et al** 188. Trichosporon capitatum causing fungal endocarditis.Thorax;36:478–80.

13. **Ikuta K ,Torimoto Y,Yamamoto M,Okamura N,Hosoki T,Sato K,et a**l,2010. Successful treatment of systemic *Geotrichumcapitatum* infection by liposomal amphotericin-B,itraconazole,and voriconazole in aJapaneseman. Internal Medicine;49:2499–503.

14. **Etienne A,Datry A,Gaspar N,More lV,Delabesse E ,Lmimouni B,et al**,2008. Successful treatment of disseminated *Geotrichum capitatum* infection with a combination of caspofungin and voriconazole in an immunocompromised patient.Mycoses;51:270–2.

15. **Fianchi L,Montini L,Caira M,Voso MT, Maviglia R,Posteraro B,et al** ,2008. Combined voriconazole plus caspofungin therapy for the treatment of probable Geotrichum pneumonia in a leukemia patient.Infection ;36:65–7.

Evaluation de la surveillance du programme d'éradication de la poliomyélite dans la wilaya de Batna 2005-2019

Epidémiologie et Médecine Préventive
Article Original

Toureche Khedidja[1].Oudjehih Messaouda[1,2]. Chiboub.Bouthayna[3].
[1]Service d'épidémiologie, CHU Batna ; [2]Faculté de Médecine, Université Batna 2 ; [3]Faculté de Médecine, Université Ouargla

Résumé :
Introduction: l'Algérie avait adhéré en 1993 au programme d'éradication de la poliomyélite, son éradication s'appuie sur la surveillance de la Paralysie Flasque Aigue (PFA). La qualité de la surveillance est suivie par des indicateurs normalisés,
Objectif: Décrire l'épidémiologie des PFA de 2005 à 2019 et évaluer les indicateurs de performance du système de surveillance pour la période de 2016 à 2019 dans la wilaya de Batna.
Matériel et Méthodes: les cas de(PFA) notifiés à la direction de la santé et de la population public (DSP) de la wilaya de Batna durant la période allant de 2005 à 2019.Les données ont été saisies et analysées à l'aide d'Excel 2007.
Résultats et discussion : durant la période de l'étude148 cas de PFA ont été notifiés. L'âge moyen était de 7,7 +/- 7,5 ans avec un sex-ratio de 1,59.La vaccination était complète dans 90% des cas. Le délai entre l'apparition de la paralysie et le premier prélèvement des selles, inférieur à 14 jours était respecté dans 84,13% des cas. Par ailleurs l'intervalle de 24 à 48 heures entre le premier et le deuxième prélèvement était respecté dans 72,3% des cas. L'acheminement des prélèvements au laboratoire de virologie de l'Institut Pasteur dans moins de 72 heures était respecté dans 64,2% des cas. Les délais de complétude de l'examen clinique et virologique sont respectés dans plus de la moitié des cas, mais ils restent insuffisants par rapport aux objectifs recommandés par l'OMS. La surveillance des cas de paralysies infantiles reste tout de même le « Gold standard » pour l'éradication de la poliomyélite.
Mots clés : Paralysie flasque aigue, polio, surveillance, Algérie, vaccination.

Summary :
Introduction: Algeria had joined the polio eradication program in 1993, its eradication is based on surveillance of Acute Flaccid Paralysis (AFP). The quality of surveillance is monitored by standardized indicators,
Objective: Describe the epidemiology of AFP from 2005 to 2019 and assess the performance indicators of the surveillance system for the period from 2016 to 2019 in the wilaya of Batna.
Material and Methods: the cases of (PFA) notified to the public health and population directorate (DSP) of the wilaya of Batna during the period from 2005 to 2019 The data were entered and analyzed using of Excel 2007.
Results and discussion: During the study period 148 cases of AFP were reported. The mean age was 7.7 +/- 7.5 years with a sex ratio of 1.59. Vaccination was complete in 90% of cases. The time between the onset of paralysis and the first stool sample, less than 14 days, was observed in 84.13% of cases. In addition, the interval of 24 to 48 hours between the first and the second sample was observed in 72.3% of cases. The delivery of samples to the Institut Pasteur virology laboratory in less than 72 hours was observed in 64.2% of cases. The deadlines for completion of the clinical and virological examination are met in more than half of the cases, but they remain insufficient compared to the objectives recommended by the WHO. However, surveillance for cases of childhood paralysis remains the "gold standard" for polio eradication.
Keywords: Acute flaccid paralysis, polio, surveillance, Algeria, vaccination.

I. Introduction

La poliomyélite est une maladie virale fortement contagieuse touchant principalement les enfants, dont le virus responsable est le poliovirus avec types sérologiques 1, 2 et 3[1].
Chez 0,5% à 1 % des enfants infectés, le virus migre vers le système nerveux central et provoque des paralysies irréversibles, principalement des membres inférieurs. Ces paralysies peuvent atteindre les muscles diaphragmatiques, provoquer des troubles respiratoires voire même la mort. La paralysie flasque qui en résulte est semblable à celle qu'on retrouve dans d'autres syndromes cliniques bien connus tels que le syndrome de Guillain barré, les myélites transverses, les névrites traumatiques, les autres entérovirus non polio, et certaines toxines (morsure de serpent, toxines, métabolique, médicament etc.) [2].
Une surveillance étroite de la paralysie flasque aiguë (PFA), y compris la signalisation immédiate des cas et le prélèvement d'échantillons de selles à la

Correspondance : *Docteur Toureche Khedidja - Service d'épidémiologie, CHU Batna -Route de Tazoult/Lambèse-05000-Batna-Algérie*
Email : widad812014@gmail.com
I SSN: 2716-7879

recherche du poliovirus ; en respectant le moment et la quantité des prélèvements est imposée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). C'est la qualité de cette surveillance qui permet de savoir si le pays est capable de détecter un poliovirus sauvage en circulation.
L'analyse de la performance de la surveillance des PFA doit être évaluée périodiquement selon des indicateurs standards dont les objectifs ont été fixés par (OMS) qui sont au nombre de huit indicateurs.

II. Objectifs

- Dresser le profil épidémiologique des cas de PFA notifiés à la DSP de la wilaya de Batna de 2005 -2019.
- Evaluer les indicateurs de performance du système de surveillance des PFA de 2005-2019.

III. Matériel et méthode

Population cible : tous les cas de PFA notifiés à la DSP de la wilaya de Batna de 2005 -2019.
Ont été inclus dans l'étude, les sujets âgés d'au moins 40 ans résidant sur le territoire de la wilaya de Batna, déclarés durant la période allant de 2005 à 2015. Suite à la nouvelle définition des paralysies infantiles mise en pratique par le ministère de la santé de la population et de la réforme hospitalière (MSPRH) et à partir de l'année 2016 l'instruction n°3 du 31 janvier 2016 fixant les objectifs du programme national de surveillance des cas des paralysies infantiles, seuls les sujets âgés de moins de quinze ans étaient inclus dans la captation des cas selon les critères de surveillance instaurés par l'OMS.
Les sujets ayant une durée de la paralysie excédant quatorze jours étaient exclus de l'étude.

Type d'étude : étude descriptive rétrospective sur une période de quinze ans basée sur les déclarations parvenues à la DSP de la wilaya de Batna évaluant la progression des cas de paralysies infantiles et calculant les indicateurs de performance de la surveillance.

Le support d'information était basé sur la fiche de notification élaborée par le (MSPRH) et adaptée pour l'étude, il comporte les données socio démographiques. Le diagnostic d'admission, la date de déclaration, la date du début de la paralysie, la notion de vaccination, date du premier prélèvement par rapport au début de la paralysie, date du deuxième prélèvement, la date d'envoi des échantillons à l'IPA et le suivi et l'évolution clinique à 60 jours.

Analyse des données : Les données ont été saisies et analysées à l'aide d'Excel 2007. Des données descriptives ont été générées. L'analyse des indicateurs de performance de la surveillance des PFA est réalisée à l'aide des indicateurs standards dont les objectifs ont été fixés par l'OMS, seuls les quatre principaux indicateurs selon les différentes instructions algériennes de surveillance des paralysies infantiles ont été analysés ci-dessous :
1-Le taux de PFA chez les enfants de moins de 15 ans. C'est le nombre de cas de PFA enregistrés pour 100000 enfants de moins de 15 ans. (Objectif OMS au moins 2 cas de PFA ;
2-Le pourcentage de cas de PFA pour lesquels un suivi à 60 jours est effectué pour vérifier si le patient présentait une paralysie résiduelle (objectif OMS>80%);
3-Le pourcentage des prélèvements arrivés au laboratoire de référence (IPA) dans moins de 3 jours après le premier prélèvement (Objectif OMS>80%);
4- Le pourcentage des prélèvements de selles arrivés au laboratoire dans de bonnes conditions (température<8°c, volume des selles, absence de dessiccation) (Objectif OMS>80%);
Aspects éthiques : respects de l'anonymat des malades**,** confidentialité des données.
Aucun des auteurs n'a un conflit d'intérêts.

IV. Résultats

Le nombre de cas de PFA rapportés durant la période allant de 2005 à 2019 était au nombre de 148 cas de PFA notifiés à la DSP de la wilaya de Batna.
Les enfants âgés de moins de 5 ans avait présenté 40,5% descas,avec un âge moyen de 07,7plus ou moins 05.5 ans ,avec des extrêmes allants de 24 heures à 36 ans et un sex-ratio de 1,7 dont 63% des cas de PFA sont de sexe masculin. (Tableau I).
La commune de Batna, chef-lieu de wilaya avait enregistré 27,7% des cas, suivie par la commune de Barika et la commune de Merouana avec respectivement 12,5% et 9,4% des cas. Le calendrier vaccinal était respecté chez 90 % des cas. Plus d'un tiers (37,84 %) de la population étudiée avaient présenté un syndrome de Guillain Barré, 10,81% une polyradiculonévrite et le reste des cas est représenté par les autres causes de paralysie infantile (Tableau I).
Le prélèvement était fait dans les premiers 14 jours chez 72,3% des cas, l'intervalle de 24-48h, entre les deux prélèvements et l'acheminement de ces derniers à l'IPA dans les 72 heures étaient de 72,3% et de 64,2% respectivement (Tableau I).
Performances de la surveillance : Le pourcentage des échantillons arrivés au laboratoire national de référence dans moins de 3 jours après les prélèvements était resté au-dessous des objectifs pour toutes les années sauf pour les années 2016 et

2019. Le pourcentage des prélèvements dans lesquels le délai de 24-48 heures était respecté entre les deux prélèvements avait connu une évolution en dents de scie avec des valeurs de 85% en 2005 et 66% en 2010 et en 2011, mais supérieur à 93% en 2016 et 2019. L'examen de suivi du 60eme varie entre 66,66% et 100% (Tableau II).

La distribution des cas cumulés par année montre une importante notification des cas PFA à partir de l'an 2016(24 cas) alors que l'incidence des cas confirmés a été plus importante dans l'année 2018 (32cas) (Figure 1).

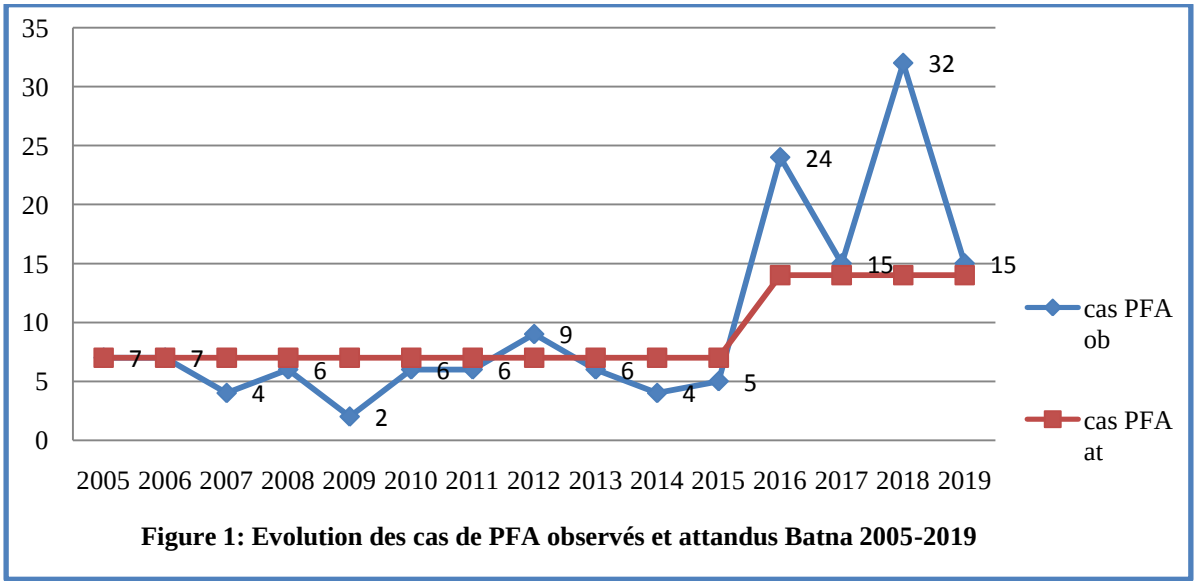


Figure 1: Evolution des cas de PFA observés et attandus Batna 2005-2019

Tableau I : caractéristiques des cas de PFA notifiés à la DSP Batna 2005-2019

Caractéristiques de la population	Effectif (N=148)	Pourcentage (%)
Sexe		
Homme	93	63
Femme	55	37
Tranche d'âge		
<5 ans	60	40,5
6-10 ans	48	32,4
11-15 ans	26	17,6
>15 ans	14	09,4
Adresse (commune)		
Batna	41	27,7
Barika	19	12,8
Merouana	14	9,5
Autres	74	50
Statut vaccinal		
Vaccination complète	133	90
Vaccination incomplète	12	08
Indéterminé	03	02
Dgc clinique		
Autres cause de paralysie infantile	76	51.35
Guillain barré	56	37.84
polyradiculonévrite	16	10.81
Délai entre l'apparition de la paralysie et la date du premier prélèvement		
=14 jours	125	84.13
>14 jours	23	15.87
Suivi à 60ème jour		
Fait	133	90
Non fait	08	5,3
Décès	07	4,7
Evolution clinique		
Bonne	87	58,8
Paralysie résiduelle	47	31,8
Indéterminé	7	4,7
Décès	7	4,7
Délai entre le 1er et le 2èmeprélèvement		
24-48 h	107	72,3
>48h	41	27.7
Délai d'envoi du 1erprélèvement		
=72h	95	64,2
>72h	53	35,8

.

V. Discussion

La population d'étude représentée par 148 cas de PFA notifiés à la DSP de la wilaya de Batna.L'analyse de la base de données de la DSP montre une instabilité de la notification des cas de PFA (Indicateur de surveillance de la poliomyélite) durant cette période, sachant que l'OMS avait défini un nouveau seuil depuis 2007 qui est supérieur à 2 cas /100000 enfants de moins de 15 ans[1] quiétaient inferieurs au cas attendus durant la période 2005-20015 sauf en 2012 ou on avait notifié 9 cas. A partir de 2016 on a pu atteindre l'objectif de la surveillance qui > ou égal à 2 cas /100000[2].

La tranche d'âge inférieure à 5 ans était la plus touchée avec 40,5%, nos résultats concordent avec ceux de l'étude du Maroc [3] 46,4 %, et celle de la Mauritanie 51,7 %[4]. La moyenne d'âge était de 7,7 ans, elle était supérieur à celle retrouvée par l'étude Mauritanienne (3.4 ans) et celle de la Cote d'Ivoire 4 ans (4,5) ; ceci est probablement dû à l'inclusion de la tranche d'âge> 15 ans dans notre étude avant l'année 2016.

La prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,7, ce qui était en concordance avec l'étude duMaroc [3] et avec l'étude de la Mauritanie [4].

Plus de un tiers (37.84%) de la population étudiée avait présenté un syndrome de Guillain Barré, alors que l'étude marocaine l'avait rapporté dans 86% des cas [3].

Le Canada s'est officiellement débarrassé de la poliomyélite en 1994, mais une surveillance active est toujours en cours. Le Guillain-Barré était retrouvé dans environ la moitié des cas de PFA présentaient et 20 % de myélite transverse [6].

La vaccination était complète dans près de 90% des cas; le Maroc et la Mauritanie avaient retrouvés un taux de 88,4% et 85,9% respectivement.

Le premier prélèvement était effectué chez 84,13% des cas dans un délai inférieur à 14 jours après l'apparition de la paralysieet 72,3% des cas de PFA notifiées avaient un délai entre les deux prélèvements des selles inférieur à 24 heures, on avait noté que le 2ème prélèvement.L'acheminement des prélèvements au laboratoire de virologie de l'Institut Pasteur de Sidi Fredj dans les premières 72 heures (selon les indicateurs de performance de la surveillance [1]) était respecté pour 64,20 % des cas.

Les délais de complétude de l'examen clinique et virologique étaient respectés dans plus de la moitié des cas, mais ils restaient insuffisants par rapport aux objectifs recommandés par l'OMS (≥80%), et par rapport à l'étude du Maroc [3].

L'examen de 60 jours était effectué dans 90% des cas, cet indicateur répondait aux normes de l'OMS et il était meilleur que celui de l'étude de la Mauritanie (< 14.5% pour toute la durée de l'étude)en revanche, la Tunisie avait assuré le suivi de la totalité des cas déclarés en 2017 [7].Nous avions eu une bonne évolution pour 58,8% des cas, une paralysie résiduelle était noté dans un tiers des cas et on déplorait 7 décès (4,7%).

Evaluation de la surveillance des PFA :

Les stratégies de la lutte contre la poliomyélite se basent sur la surveillance nationale des cas de PFA, l'objectif de cette surveillance est de garantir une enquête efficace et rapide des cas de PFA pour détecter une possible infection au poliovirus.

L'analyse de la performance de la surveillance des PFA est assurée à l'aide des indicateurs standards dont les objectifs ont été fixés par l'OMS[2].

L'atteinte des objectifs recommandes par l'OMS est variable d'une année à une autres et variable pour la même année pour les différents indicateurs ; trois indicateurs pour les années 2016 et 2019avaient atteint les objectifs recommandés par l'OMS à savoir:

- le taux de PFA non polio chez les enfants de moins de 15 ans >2 pour 100000 enfants.
- la proportion des cas suivi entre 30 a 60j >80 %.
- Proportion de PFA avec deux échantillons de selles prélevés de24 à 48 h d'intervalle et dans les 14j suivant le début de la paralysie ≥ 80%

→Alors que les trois (03) indicateurs n'ont pas atteint les performances escomptées pour l'année 2012.

Tableau II : Indicateurs de performance de la surveillance de PFA dans la wilaya de Batna de 2005 à 2019

Indicateurs0	Objectif OMS	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Taux de PFA non polio chez enfants de moins de 15 ans (cas par 100000 enfants)	≥2 CAS/1000 00 enfants âgés ≤15ans	7	7	4	6	2	6	6	9	5	4	5	24	15	32	15
Proportion de PFA avec deux échantillons de selles prélevés à 24-48h d'intervalle et dans les 14j suivant le début de la paralysie	≥80 (%)	85.7	85.7	75.0	83.3	50.0	66.6	66.6	22.2	80.0	25.0	80.0	95.8	56.25	80	93.3
Proportion des prélèvements arrivés au laboratoire dans les 72h de leur prélèvement	≥80	14.28	42.85	25	33.33	00	66.66	66.6	66.6	30	50	60	90.8	56.2	66.6	85.6 %
Proportion des cas suivi au 60j (%)	≥80%	71.42	100	100	100	100	83.3	100	66.6	100	100	60	95.8	100	93.3	93.3

Bibliographie

1- **Organisation Mondiale de la Santé** -2018- *Normes de surveillance des maladies évitables par la vaccination, Poliomyélite,*.

2- **Protocole d'évaluation des Systèmes nationaux de Surveillance et de Riposte** concernant les Maladies transmissibles WHO/CDS/CSR/ISR/2001.2

3- **Bouharrass A**. (2012) *Evaluation du système de surveillance des paralysies flasques aiguës au Maroc. Ministère de la Santé du Royaume du Maroc, Institut National d'Administration Sanitaire. Mémoire de fin d'études*, Filière Epidémiologie de Santé Publique. Disponible sur internet: www.sante.gov.ma

4- **Tatou Doumtsop** ; and coll. (2008 à 2012) Epidémiologie des PFA et les performances du système de surveillance en Mauritanie.Pan African Medical Journal – ISSN: 1937- 8688 (www.panafrican-med-journal.com) Published in partnership with the African Field Epidemiology Network (AFENET). (www.afenet.net).

5- **BOA Y F, et al**. -2015- Place de la poliomyélite antérieure aiguë (PAA) dans les paralysies flasques aiguës (PFA) de l'enfant en Côte d'Ivoire.AJNS Vol. 34, No 2.

6- **Agence de la santé publique du Canada.Canada**.ca Surveillance de la paralysie flasque aiguë 1996-2017.

7- **Bulletin du Programme National de Vaccination**, -2019-.Retro-info-polio. N°45, retro-info-rougeole N°26. République Tunisienne, Ministère de la santé.

8- **SOKEGBE.S.**-2005 à 2006- Evaluation du Système de Surveillance desParalysies

Flasques Aïgues dans la Zone Sanitairede Kouandé-Kérou-Péhunco au Béninde. République du Cote d'Ivoire, DIPLOME INTERUNIVERSITAIRE «Organisation et Management des Systèmes Publics de prévention vaccinale dans les Pays en Développement».

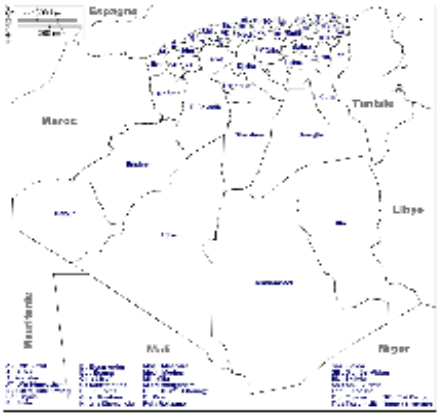
9- Rapport du Comité de suivi indépendant de l'Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite. (Novembre 2012) Le dernier combat de la poliomyélite ?

10- Stratégie finale d'éradication de la poliomyélite 2019–2023. www.polioeradication.org

Situation de la COVID-19 en Algérie et dans le Monde jusqu'au 18 Octobre 20120

Covid-19 : Cumul des cas par wilaya - Algérie – 18 Octobre 2020

Wilaya	Cumul de cas	Wilaya	Cumul de cas	Wilaya	Cumul de cas	Wilaya	Cumul de cas	Wilaya	Cumul de cas
Alger	6316	Tlemcen	1391	Tiaret	956	Guelma	550	Naama	264
Blida	4368	Jijel	1419	Médéa	822	Souk Ahras	484	Chlef	240
Oran	4155	M'Sila	1368	Mostaganem	784	Mila	462	EL Bayadh	232
Sétif	2340	Bouira	1358	Ain Defla	777	Ghardaïa : 440 cas (+0)	440	Relizane	220
Batna	2082	Biskra	1348	Oum-El-Bouaghi	753	Tissemsilt	435	Tindouf	205
Bejaia	2060	Ouargla	1321	Ain Temouchent	699	Sidi Belabbes	423	Tamanrasset	2020
Constantine	1745	Djelfa	1208	Laghouat	699	Bordj-Bou Arreridj	422	Illizi	139
Annaba	1527	Boumerdes	1181	Skikda	696	Bechar	348	Saida	72
Tipaza	1496	El-Oued	1115	Adrar	659	El Tarf	354		
Tizi-Ouzou	1461	Tébessa	1041	Khenchela	613	Mascara	336		

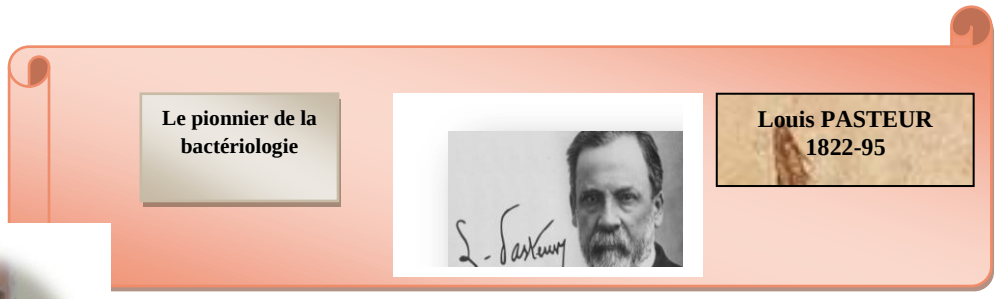


Evolution de la situation dans le Monde :
18 Octobre 2020
Cas confirmés : 40050 902
Guérisons : 27 503 601
Décès : 1113 750

Evolution de la situation en Algérie :
18 Octobre 2020
Cas confirmés : 54 402
Guérisons : 38088
Décès : 1856

Evolution de la situation dans la wilaya de Batna au 18 Octobre 2020
Total de prélèvement faits : 4978
Cumul de cas : 1920
Prévalence : 38.56%

Batna (chef-lieu de wilaya) : 940
Barika : 307
Ain Touta : 283
Arris : 112
N'Gaoues : 229
Merouana : 205
Teniet El Abed : 34
Ras El-Aoune : 10



Troisième partie

Page d'histoire

Par Professeur A.KASSAH-LAOUAR
LCBM-Fac.médecine-CLCC-Batna
prkassah@yahoo.fr

Louis Pasteur, le savant au service de la médecine et de la chirurgie : 1877—1887

Les travaux de Pasteur sur la fermentation et sur la génération spontanée, les maladies de la bière et du vin et les maladies du ver à soie ont amené Pasteur à la conviction que la plupart des maladies de l'homme sont dues également à des micro-organismes.

Cette idée eut un impact considérable en médecine. Il pensait en effet que l'origine et le développement des maladies étaient comparables à la fermentation: une maladie apparaît à cause de germes externes attaquant l'organisme, de la même façon que des micro-organismes envahissent le lait et entraînent sa fermentation.

Ce concept, appelé **"théorie des germes",** fut longuement débattu par les médecins et les scientifiques du monde entier. L'idée que des micro-organismes puissent tuer des organismes beaucoup plus gros semblait ridicule.

Le débat dura plusieurs années, puis les recherches de Pasteur plaidèrent en sa faveur. Au cours de sa carrière, Pasteur put développer la théorie des germes pour expliquer plusieurs maladies. Il n'hésite plus à se lancer dans cette étude lorsqu'il est élu à l'Académie de Médecine en avril 1873.

En février 1874, un chirurgien écossais, **Joseph Lister** écrivait à Pasteur: "**Mes plus cordiaux remerciements pour m'avoir par vos brillantes recherches démontré la vérité de la théorie des germes de putréfaction et m'avoir ainsi donné le seul principe qui peut mener à bonne fin le système antiseptique.**"

Sous l'influence de **Broussais** la chirurgie a éprouvé en effet un véritable recul: à la suite des applications de cataplasmes, de cérat et de charpie, toutes les plaies suppurent et la plupart des blessés et des opérés meurent d'infection purulente; d'autre part la fièvre puerpérale décime les maternités où 10% des accouchées meurent de la terrible maladie.

François-Joseph-Victor BROUSSAIS
(1772-1838)

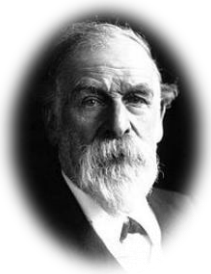
Pasteur, ayant des amis dans les hôpitaux, osa y transporter ses tubes de cultures et ses pipettes stérilisées pour étudier les microbes de ces affections redoutables.

En 1878 il publie un mémoire sur **"La théorie des germes et ses applications à la médecine et à la chirurgie"** et notes sur le choléra des poules.

Le 30 avril 1878, il enseigne aux chirurgiens et aux accoucheurs que ce sont les mains, leurs instruments et leurs objets de pansement, qui véhiculent les germes d'une femme malade à une femme saine et d'un blessé infecté à un autre blessé "**Si j'avais l'honneur d'être chirurgien [...], je n'emploierais que de la charpie, des bandelettes, des éponges préalablement exposées à un air porté à la température de 130 à 150 °C. Je n'emploierais jamais qu'une eau qui aurait subi la température de 110 à 120 °C...**" en conséquence il leur apprend à se laver les mains, à flamber les instruments et à stériliser les objets de pansement, pour ne plus disséminer la mort autour

Correspondance *: Professeur Ahmed Kassah-Laouar Laboratoire Central de Biologie Médicale –Centre de Lutte Contre le Cancer-Route de Tazoult/Lambese-05000-Batna-Algérie*
Email : prkassah@yahoo.fr

d'eux. En d'autres termes il crée l'asepsie à l'époque où **Lister** en Écosse et **Lucas-Championnière** en France créaient l'antisepsie.



Lucas Championnière 1843-1913

Joseph Lister 1827-1912

Ce fut une véritable révolution. Dans la chirurgie et dans l'obstétrique, elle ne se fit pas sans peine et souvent Pasteur revint découragé, mais grâce à son entêtement les idées nouvelles firent peu à peu leur chemin et finalement la vérité triompha.

A ce moment on demande à Pasteur de vouloir bien s'intéresser à une maladie terrible, le charbon, qui s'attaque aux ruminants et surtout aux moutons. Nous savons qu'en 1850 le médecin parisien **Casimir Davaine** avait décrit dans le sang des animaux malades un micro-organisme en forme de bâtonnet, auquel il avait donné le nom de "Bactéridie" (*Bacillus anthracis*) et qu'il considérait comme la cause de la maladie.

Casimir Davaine (1812-1882)

En 1876, Pasteur confirme l'observation de **Davaine**. S'étant installé dans une ferme des environs de Chartres avec ses agrégés préparateurs **Émile Roux** et **Chamberland**, Pasteur montre bientôt comment se fait l'infestation par voie digestive et comment on peut préserver les animaux de la maladie.

Pasteur résilie ses fonctions de professeur en raison de son état de santé et pourra se consacrer exclusivement à ses travaux de recherche sur les maladies contagieuses des animaux et de l'homme à partir de 1877.

En 1878, il publie un mémoire sur "**La théorie des germes et ses applications à la médecine et à la chirurgie**"; il y énonce les conditions idéales de la stérilisation.

Puis Louis Pasteur découvre le principe du vaccin au moyen de cultures atténuées du choléra des poules, s'attaque au problème de la maladie du charbon chez le mouton et de la rage chez l'être humain.

En 1880 il est nommé membre de la Société centrale de Médecine vétérinaire.

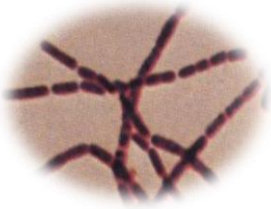
En été 1880, Pasteur et ses collaborateurs, Roux et Duclaux, en étudiant le choléra des poules découvrent le grand principe de la vaccination par les virus vieillis (donc moins virulents: on dit "atténués") les cultures vieillies du microbe du choléra injectées aux poules ne déclenchent pas la maladie. De plus, les poules résistent ensuite à des injections de souches virulentes. Pasteur expose pour la première fois le principe des virus-vaccins. Il adapte rapidement le principe de la vaccination à d'autres maladies comme le charbon ou le rouget du Porc.

Emile Roux 1853-1933

Emile Duclaux 1840-1904

La maladie du charbon des moutons, le "Secret de Pouilly-le-Fort"

Vers 1880, les troupeaux de moutons, de la région de Melun sont décimés par la maladie du charbon (appelée aujourd'hui anthrax, du Grec anthraxis = charbon) : les animaux sont fiévreux, leur sang devient incoagulable et noir et ils meurent d'une septicémie. D'autres animaux sont à leur tour atteints.



Le vétérinaire melunais **Hippolyte Rossignol** était au départ très critique sur les thèses de Pasteur. Il propose néanmoins que sa ferme de Pouilly-le-Fort

serve de terrain d'expérimentation à grande échelle de ce qui n'est encore qu'hypothèse du laboratoire de l'Ecole Vétérinaire d'Alfort.

Joseph-Hippolyte Rossignol (1837-1919)

Le baron de La Rochette, président de la Société d'Agriculture de Melun, signe avec les organisateurs une convention précisant que :

1. La Société met à disposition de M. Pasteur 60 moutons
2. Dix de ces moutons ne subiront aucun traitement
3. On vaccinera 25 de ces moutons, en deux fois à 12 jours d'intervalle

4. Après un nouveau délai de 12 jours, on inoculera à ces 25 moutons, et à 25 autres moutons non vaccinés, le microbe du charbon dans sa forme virulente. On observera ensuite les résultats.

En 1881 il est élu à l'Académie française où Renan le reçoit le 27 avril 1882, en remplacement de **Littré**, et le compare à Galilée, Pascal, Michel-Ange, Molière : "**Cette base commune de toutes les œuvres belles et vraies, cette flamme divine, ce souffle indéfinissable qu'inspire la science et la littérature, nous l'avons trouvé en vous, Monsieur, c'est le Génie**".

Émile Maximilien Paul Littré (1801-1881)

Il a 59 ans, mais il n'est pas encore arrivé au plus haut sommet de la gloire, il lui faut encore vaincre la rage réputée incurable. Il est promu Grand Officier de la Légion d'Honneur.

Le 5 mai 1881, pour démontrer sa théorie, Pasteur réalisa une expérience publique, à Pouilly-le-Fort, de vaccination de moutons contre la maladie du charbon Il commença par inoculer à vingt-cinq moutons ses bacilles atténués. Quelques jours après, il leur injecta une concentration particulièrement forte du bacille normal. Il injecta également cette solution à vingt-cinq moutons qui n'avaient subi aucun traitement préalable. Comme animaux témoins, il prit dix moutons auxquels il ne fit strictement rien.

Les moutons du premier groupe et les moutons témoins devaient survivre, tandis que ceux du deuxième groupe, non vaccinés, devaient tous mourir. Et de fait, c'est ce qui se passa. Encore une fois, Pasteur avait démontré le bien-fondé de ses théories grâce à une expérience spectaculaire et bien menée. Des expériences faites à Melun et à Chartres ayant donné des résultats indiscutables, bœufs et moutons sont bientôt vaccinés par milliers et la mortalité tombe de 10% à 1%.

Dès 1878, Chamberland participe avec E. Roux et A. Vinsot à la campagne d'étude sur le mode d'infection des troupeaux par la bactérie charbonneuse, menée par L. Pasteur. En 1880, Chamberland prend part aux expériences de vérification du vaccin anticharbonneux de Toussaint, et démontre que le vaccin n'est pas efficace.

Charles Chamberland (1851-1908)

Quelques jours avant la signature du protocole expérimental de Pouilly-le-Fort, Ch. Chamberland se livre avec L. Pasteur à une expérience comparative. Chacun prépare un vaccin anticharbonneux, Pasteur traitant la culture microbienne par l'oxygène de l'air, Chamberland et Roux par un antiseptique, le bichromate de potassium. Le second vaccin s'avère être le plus efficace; Pasteur l'utilisera lors des expériences, couronnées de succès, de Pouilly-le-Fort.

Adrien Loir, neveu et ancien assistant-préparateur de Pasteur a raconté, dans des souvenirs publiés en 1937-1938, qu'en fait, au moment où Pasteur signa le protocole de l'expérience, le procédé

d'atténuation par l'oxygène ne donnait pas satisfaction et que, finalement, Pasteur utilisa la méthode de Chamberland et Roux au bichromate de potassium.

Adrien Loir
(1867-1941)

lI est d 'accin utilisé à Pouilly-le-Fort contre le charbon fut bien le vaccin atténué à l'aide de bichromate de potassium. Or, dans toutes les publications de Pasteur sur Pouilly-le-Fort, non seulement il n'est pas question du bichromate de potassium, mais Pasteur, sans affirmer formellement qu'on avait utilisé l'oxygène comme moyen d'atténuation, s'exprime de façon à le faire conclure au lecteur.
Des interprétations contradictoires sur l'attitude de Pasteur, ont été avancées par Geison et Cadeddu.
En 1881, il fait des études sur la fièvre jaune près de Bordeaux.
En 1883 il met au point le vaccin du rouget du porc à l'aide d'un virus atténué.
De 1880 à 1885 Pasteur développe ses études et expériences contre la rage. Pasteur n'étant pas médecin, il hésite à tenter l'expérience.

- le vibrion septique (1877)
- le staphylocoque (1880) cause des furoncles et de l'ostéomyélite
- le streptocoque (1880), cause des fièvres puerpérales
- le bacille du choléra des poules (1880)
- le pneumocoque (1881).

Le 10 août 1884 au "**Congrès périodique international des sciences médicales de Copenhague**" il fait une communication de ses expériences sur les microbes pathogènes et les virus-vaccins; il expose le principe général des vaccinations contre les maladies virulentes (vaccination contre la rage de chiens avec des moelles de lapins desséchées puis inoculées), sa communication est accueillie par des acclamations enthousiastes.

Pasteur dans son laboratoire examinant les cultures du virus rabique

Si le vaccin contre le charbon est mis au point dès 1881, il faudra attendre 1885 pour que le jeune **Joseph Meister** soit le premier humain à être vacciné avec succès contre la rage. Cette découverte vaut une reconnaissance mondiale au scientifique, et plus encore, la participation internationale à la création de l'Institut Pasteur.

Joseph Meister,
(1876-1940)

Pasteur a débuté ses recherches sur la rage en 1880, à la mort d'un enfant à l'hôpital Sainte-Eugénie. Mais alors que l'étude de la virulence de la maladie avance, l'agent pathogène lui échappe encore. Il semble pourtant que la moelle infectée et desséchée protège de la maladie.
Après des essais cliniques sur l'homme, cas cliniques dépassés et parfois arrêt par leurs médecins traitants : voici que le 6 juillet 1885, Pasteur reçoit la visite de Marie-Angélique Meister dont le fils Joseph, âgé de 9 ans, venus d'Alsace et mordu quatorze fois par un chien soupçonné de porter la rage. Sur les conseils de Vulpian et de Grancher, tous deux professeurs à la Faculté de Médecine, Pasteur se décide d'autant plus que Grancher n'hésite pas à prendre la responsabilité du traitement et à pratiquer lui-même les inoculations et donne l'occasion à Louis Pasteur de vaincre ses ultimes hésitations et de tester son traitement chez l'homme. Tout se passe bien et le jeune Joseph Meister ne prit pas la rage.

Jean-Joseph Grancher (1843-1907)

Edem Felix Alfred Vulpian (1826-18887)

En 10 jours, Joseph Meister reçoit au total treize injections de moelles rabiques de moins en moins atténuées.

Jenner invente la vaccination, Louis Pasteur invente les vaccins

Cette première vaccination est un succès : Joseph Meister ne développera jamais la rage et deviendra **le premier être humain vacciné**.

Louis Pasteur restera cependant très discret sur ce succès, cette expérience s'étant déroulée plus ou moins discrètement.

Il en sera autrement pour son deuxième succès.

En septembre 1885, Jean-Baptiste Jupille, un jeune berger de 15 ans, se présente au laboratoire de la rue d'Ulm, profondément mordu par un chien enragé qui avait attaqué six autres petits bergers.

Jean-Baptiste Jupille (1869-1923)

Jean-Baptiste Jupille s'était jeté sur l'animal pour couvrir la fuite de ses camarades.

Louis Pasteur applique son traitement pour la seconde fois, avec le même succès et s'assure de faire connaître cette histoire au monde entier.

Bientôt, une multitude de « mordus » se présentent à l'Ecole normale supérieure, venant de France et de l'étranger.

Face à cette affluence, Louis Pasteur décide de fonder un centre spécialement dédié à la vaccination contre la rage, qui soit également un centre de recherche et un centre d'enseignement.

Trois ans plus tard, l'Institut Pasteur est inauguré.

Malgré tous les progrès et les statistiques flatteuses certains mordus ont développés la rage, comme cela le cas des dix-neuf russes soignés par Pasteur qui développèrent la maladie et sur lequels, pour leur épargner les souffrances atroces, on pratiqua l'euthanasie avec le consentement de Pasteur.

Louis Pasteur termine sa communication du 1er mars 1886 à l'Académie des Sciences par ces mots : « **La prophylaxie de la rage après morsure est fondée. Il y a lieu de créer un établissement vaccinal contre la rage. »** Ce sera l'Institut Pasteur et les instituts associés. Et surtout, Pasteur en était tout à fait conscient en donnant le nom de vaccination à sa méthode de prophylaxie après morsure en hommage à Jenner, un pas décisif du point de vue conceptuel dans la connaissance, la prévention et le traitement des maladies infectieuses.

Dans les faits, on finit même par renoncer au traitement ordinaire de Pasteur-Roux à partir de moelles de lapin. En 1908, Fermi proposa un vaccin contre la rage avec virus traité au phénol.

Pasteur a obéi toute sa vie à l'idéal le plus pur, à un idéal supérieur de science. L'avenir le rangera dans la radieuse lignée des apôtres du bien et de la vérité."

Raymond Poincaré

A suivre…

Evenement du mois

CEREMONIE OFFICIELLE D'INAUGURATION DE L'ASSOCIATION DE MICROBIOLOGIE CLINIQUE DES AURES.

(𝔄𝔐𝔦𝔈𝔄)

DISCOURS DU PRESIDENT DE l'ASSOCIATION LORS DE L'INAUGURATION DE L'AMiCA

Par

Monsieur le Professeur Ahmed KASSAH-LAOUAR

Président de l'association de Microbiologie Clinique des Aurès

Permettez-moi, tout d'abord, de vous remercier de votre présence aujourd'hui, dans cette salle que nous prête gracieusement la direction du CLCC de Batna.
C'est pour moi, comme chaque fois, un grand plaisir de vous retrouver, et c'est très chaleureusement que j'accueille ici chacun d'entre vous au nom de notre association.
Je sais que vos agendas respectifs sont chargés, mais vous êtes tenu, une fois encore à nous accompagner cette matinée pour faire le point sur notre association.
Monsieur le directeur par intérim/DRH du CLCC,
Monsieur le Directeur des services de santé CLCC,
Madame l'économe,
Mesdames et messieurs les membres de l'association AMiCA,
Distingués invités, en vos rangs et qualités,
Mesdames et messieurs,
J'éprouve un réel plaisir et une grande fierté de me tenir devant vous, pour célébrer un évènement que les membres de la jeune association 𝔄𝔐𝔦𝔈𝔄 attendaient depuis plusieurs mois : l'inauguration de votre association 𝔄𝔐𝔦𝔈𝔄.
Je vous remercie d'avoir répondu favorablement à notre invitation, et j'ai une pensée particulière pour tous les biologistes de la wilaya de Batna qui sont aujourd'hui encore à nos côtés malgré un emploi du temps chargé.
Permettez-moi de remercier également la direction du CLCC représenté par son Directeur Monsieur Madoui Aissa pour son soutien indéfectible depuis le tout début.
Enfin, permettez-moi de saluer les membres de l'association ici présents sans lesquels rien n'aurait été possible et dont l'engagement fera notre succès.
Chers collègues, vous nous avez confié une mission que nous jugeons capitale pour l'avenir de notre spécialité.
Je suis fier de vous annoncer aujourd'hui, que malgré les difficultés, cette mission est en passe d'être accomplie avec le lancement de cette association.
Mais elle ne constitue qu'une des différentes étapes de redressement.
Je vous demande donc solennellement de continuer à nous apporter votre soutien.
Continuez à nous aider à bâtir notre édifice.
Prenons le pari que dans quelques années de nombreuses associations scientifiques dans toute l'Algérie, puissent émerger et à leur tour communiquer l'esprit associatif et de réussite.
Cet engagement, nous le renouvelons devant vous aujourd'hui, c'est celui de promouvoir les sciences biologiques en incitant les jeunes biologiques dans le domaine de la recherche.
Disséminer les connaissances et compétences biologiques à tous ceux qui le souhaitent.
C'est pour cela qu'a été créée l'association 𝔄𝔐𝔦𝔈𝔄
A ce stade, je puis vous assurer d'une chose, que l'ensemble des différentes structures qui composent notre association, constituent un très important réseau de compétences et de moyens complémentaires au service des initiatives individuelles ou collectives de scientifiques.
Mesdames et Messieurs, honorables invités, Voilà donc en quelques mots ce que je souhaitais vous dire à propos de l'association de Microbiologie Clinique des Aurès.
Je réitère les sincères remerciements à tous nos invités.
A ceux qui nous soutiennent de loin ou de près.
Notre association ouvre ses portes à tout scientifique qui veut adhérer.
Longue vie à **l'ASSOCIATION DE MICROBIOLOGIE CLINIQUE DES AURES** (𝔄𝔐𝔦𝔈𝔄).
Je vous remercie pour votre aimable attention.

Professeur A.KASSAH-LAOUAR

Avis

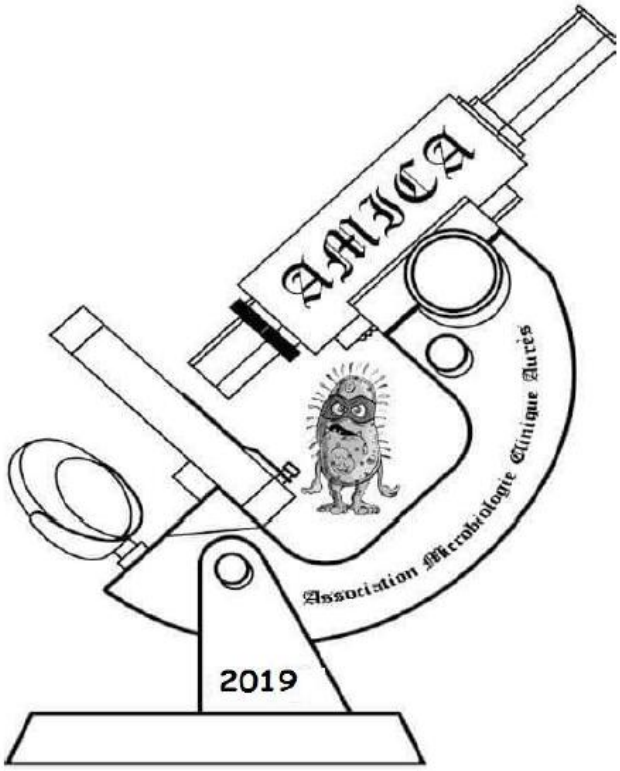
Bonjour chers amis et collègues.

Le président de l'association ainsi que tous les membres fondateurs ont le plaisir de vous annoncer la naissance de votre association scientifique, Association de Microbiologie Clinique des Aurès (AMJCA).

A cet effet nous invitons tous nos amis biologistes de nous prêter contribution et main forte quant à la réussite dans sa mission.

AMJCA héberge tous les biologistes de la région sans distinction.

Adhérer à votre association AMJCA



CONDOLEANCES

Chère élève,

C'est avec tristesse que j'ai appris la disparition de votre père, Monsieur le **Professeur MakhloufiHachemi,** Ex Doyen de la faculté de Médecine de Batna et ex chef de service d'orthopédie- traumatologie. En ces circonstances difficiles, permettez-moi de vous présenter mes sincères condoléances.

Je collaborais régulièrement avec votre père depuis de nombreuses années et qui était pour nous un soutient. C'était un homme bon, patient et doué d'un sens de l'autre remarquable. Nous avons toujours établi une relation de confiance teintée de respect mutuel.

Je ne m'avance pas en disant que votre père a marqué positivement la majeure partie de ses collaborateurs et partenaires en affaires. Il était simple et bon, vous ne l'ignorez pas j'en suis certain, mais il avait une vision qu'il défendait avec son cœur et sa tête. Il était admirable et ce sera avec respect et amitié que j'entretiendrai son souvenir.

Professeur A.KASSAH-LAOUAR

Meriem,

Nous pensons à toi très fort et nous espérons que tu pourras trouver la force et le courage pour surmonter ta peine.

Nous savons ce que le défunt, votre père et notre doyen durant notre parcours universitaire représentait pour toi et nous prenons part à ton chagrin.

Il restera à tout jamais dans nos mémoires.

Nos pensées l'accompagnent.

Bien sincèrement à toi.

Tes ami(e)s et collègues de la Revue Aurassienne du Laboratoire (RAL), de l'AMiCAet du LCBM-CLCC-Batna

Hommage

Notre hommage respectueux

au Professeur El Hachemi MAKHLOUFI Doyen

des médecins de Batna

dont la beauté du cœur et du corps reste gravée dans

nos cœurs,

comme une douce lumière,

comme un tendre exemple à suivre.

Je me rappelle en 2004, le jour ou

Tu as célébré ma réussite au DESM

par un diner

je ne l'oublierai a vie

Avec nos sincères condoléances

et nos affectueuses pensées et prières

en union avec toi Meriem

Que tu puisses avoir,

Ainsi que ta famille,

Toute la force nécessaire

En ces moments douloureux.

Tous (tes) les collègues du LCBM-AMiCA et

RAL

Adieu Professeur Makhloufi

« la mort ne t'emporte pas

elle multiplie ta vie dans chacun de nos bras.. »

Repose en paix…

Epingle du numéro

Epingle du numéro

J'ai surmonté des épreuves

que je pensais pas

pouvoir surmonter

j'ai éprouvé des douleurs

j'ai pensé qu'elles pourraient me tuer...

j'ai été déçu par des personnes dont

je n'aurais jamais pensé...

parce que je ne leur ai donné

que le meilleur.

Mais je suis ici plus fort qu'avant.

Et personne ne pourra jamais m'abattre...

parce que je me relèverais toujours.

je me relèverais toujours.

Enoncé .
Quiz : Hémobiologie clinique
Par A.Kassah-Laouar, M.K. Khebri, N.Benkhelfallah

Le sang	Vrai	Faux
est un tissu conjonctif	○	○
ne contient pas de fibres	○	○
contient des globules rouges de plusieurs types	○	○
circule dans un milieu clos	○	○

Les hématies	Vrai	Faux
sont des cellules anucléées	○	○
contiennent un pigment rouge	○	○
ont un diamètre de 7 µm	○	○
assurent la coagulation du sang	○	○

Les leucocytes	Vrai	Faux
sont tous des cellules nucléées	○	○
sont fabriqués dans la moelle épinière	○	○
interviennent dans le transport des gaz	○	○
leur taux normal est compris entre 4000 et 10000/mm^3	○	○

Les polynucléaires	Vrai	Faux
sont des leucocytes	○	○
contiennent plusieurs noyaux	○	○
ont des propriétés de phagocytose	○	○
sont de plusieurs types	○	○

Les lymphocytes	Vrai	Faux
interviennent dans la coagulation sanguine	○	○
ont un diamètre équivalent à celui des hématies	○	○
ont un noyau polylobé	○	○
ont un noyau sphérique	○	○

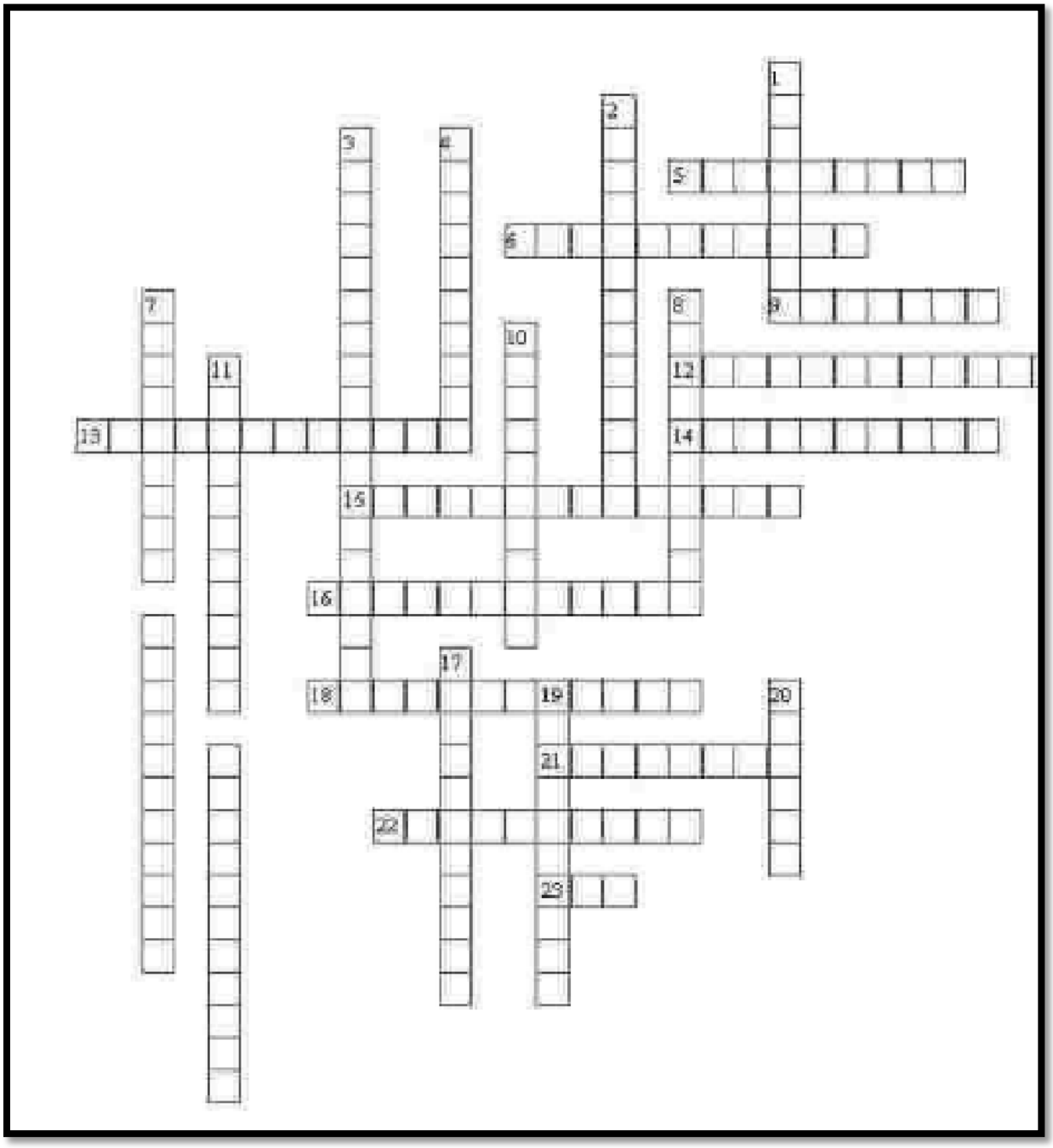
Les plaquettes	Vrai	Faux
sont des fragments de cellules	○	○
sont de grandes cellules au noyau polylobé	○	○
sont des éléments anucléés	○	○
jouent un rôle important dans l'immunité	○	○

Le plasma	Vrai	Faux
est la substance fondamentale du tissu sanguin	○	○
est obtenu par coagulation du sang	○	○
ne contient pas beaucoup de protéines	○	○
correspond au milieu intérieur au sens strict	○	○

Enoncé.
Mots croisés : Immunologie
Par Pr A.Kassah-Laouar
LCBM-CLCC-Batna

Horizontale	Verticale
5. protéine (immunoglobuline) capable de se fixer spécifiquement à un antigène. Ils sont produits par les lymphocytes B. 6. l'Ag provient d'un organisme de même espèce et génétiquement identique au receveur. 9. (synonyme : site antigénique, déterminant antigénique) : partie de l'antigène qui s'associe à l'anticorps. 12. Ag provient de l'organisme lui-même, on parle, il s'agit des marqueurs du soi .13. injection d'un sérum immunisant destiné à neutraliser rapidement l'action d'un germe. Cette injection peut avoir lieu lors d'une infection par le germe, où dans un cas de départ précipité vers un pays où sévit le germe, le délais ne permettant pas une vaccination 14. leucocyte de grande taille réalisant la phagocytose. Il joue un rôle dans l'immunité à médiation humorale en présentant l'antigène aux lymphocytes concernés. 15. capacité d'induire une réponse immunitaire spécificité antigénique : réaction Ag/Ac 16. Ag d'un organisme de même espèce mais génétiquement différents de celui qui le reçoit 18. antigène porté par des individus d'une espèce différente 21. nom donné à l'association de l'épithélium et de son tissu conjonctif sous-jacent, dont l'épithélium sécrète du mucus. Les _____s tapissent les cavités en contact avec le milieu extérieur. 22. (îsogreffe) : se dit d'une greffe entre un donneur et un receveur génétiquement identiques. 23. complexe majeur d'histocompatibilité = HLA (Human leucocyte antigène system): carte d'identité biologique de l'homme.	1 . substance qui introduite dans un organisme vivant induit une réponse immunitaire. 2. libération du contenu des granules de sécrétion par les granulocytes. 3. compatibilité entre deux tissus dépendant d'antigènes cellulaires ou tissulaires appartenant au système ABO (groupes sanguins) ou HLA (CMH porté par les cellules). _____ entre deux organes conditionne le succès d'une greffe .4. ce dit de substances, qui introduites dans un organismes, induisent une réponse immunologique .7. état d'un organisme à accepter sans réaction immunitaire un/des antigène(s) étranger. 8. cellule ressemblant à de gros lymphocytes, ils produisent les immunoglobulines. 10. leucocyte dit thymo-dépendant intervenant surtout dans l'immunité à médiation cellulaire, on distingue les L.T cytotoxiques et les T auxiliaires. 11. synonyme d'épitope 17. inoculation d'un vaccin soit pour protéger l'organisme contre une maladie déterminée, soit pour augmenter la résistance de cet organisme dans une maladie en évolution (vaccinothérapie). 19. cellule immunitaire. 20. implantation sur un individu d'une portion de tissu ou d'un organe.

Mots croisés Immunologie
Par Pr A.Kassah-Laouar
Grille N° 4



Corrigé
Quiz : Hémobiologie clinique
Par A.Kassah-Laouar, M.K. Khebri, N.Benkhelfallah

Le sang	Vrai	Faux
est un tissu conjonctif	◉	○
ne contient pas de fibres	◉	○
contient des globules rouges de plusieurs types	○	◉
circule dans un milieu clos	◉	○

Les hématies	Vrai	Faux
sont des cellules anucléées	◉	○
contiennent un pigment rouge	◉	○
ont un diamètre de 7 µm	◉	○
assurent la coagulation du sang	○	◉

Les leucocytes	Vrai	Faux
sont tous des cellules nucléées	◉	○
sont fabriqués dans la moelle épinière	○	◉
interviennent dans le transport des gaz	○	◉
leur taux normal est compris entre 4000 et 10000/mm^3	◉	○

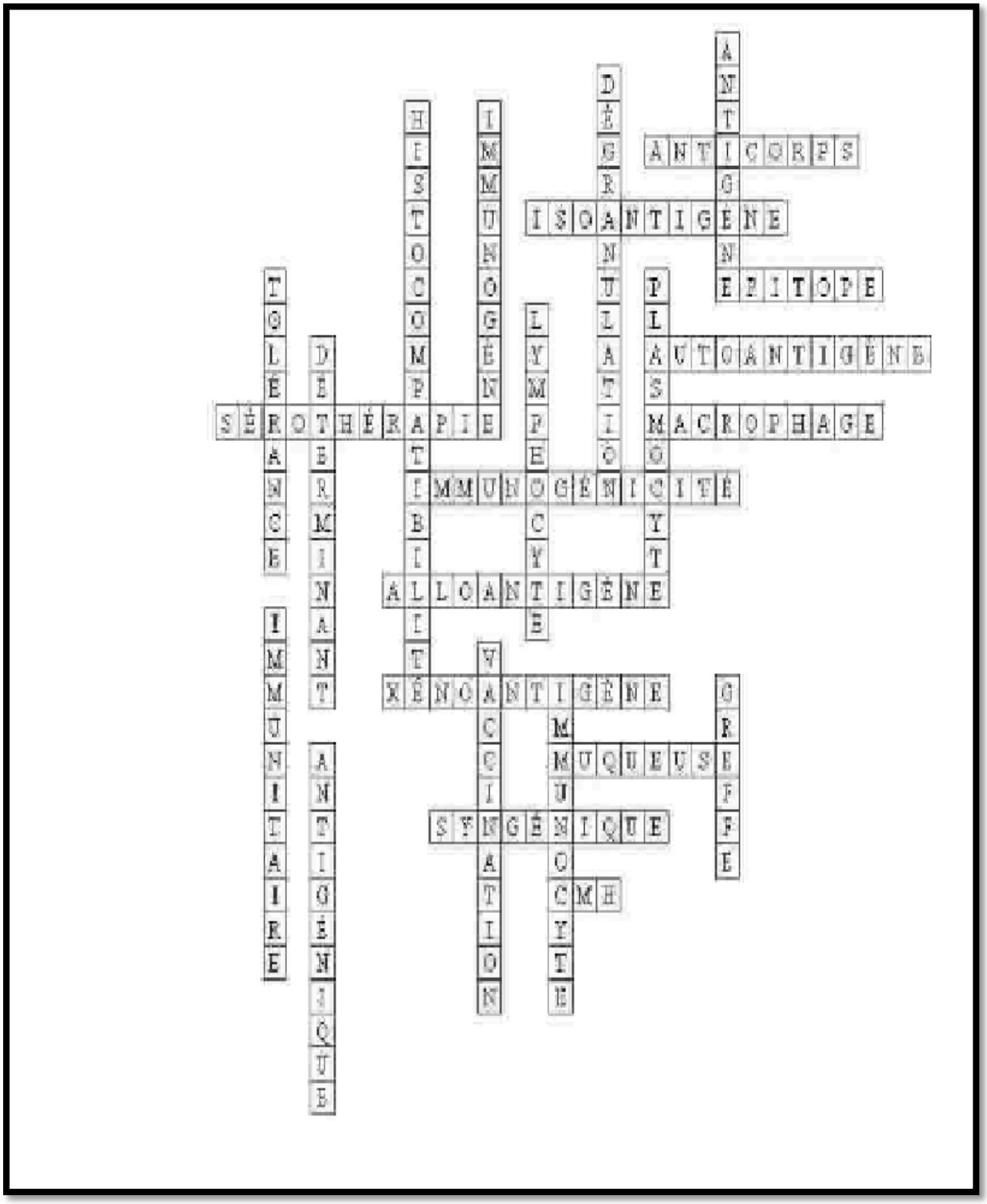
Les polynucléaires	Vrai	Faux
sont des leucocytes	◉	○
contiennent plusieurs noyaux	○	◉
ont des propriétés de phagocytose	◉	○
sont de plusieurs types	◉	○

Les lymphocytes	Vrai	Faux
interviennent dans la coagulation sanguine	○	◉
ont un diamètre équivalent à celui des hématies	◉	○
ont un noyau polylobé	○	◉
ont un noyau sphérique	◉	○

Les plaquettes	Vrai	Faux
sont des fragments de cellules	◉	○
sont de grandes cellules au noyau polylobé	○	◉
sont des éléments anucléés	◉	○
jouent un rôle important dans l'immunité	○	◉

Le plasma	Vrai	Faux
est la substance fondamentale du tissu sanguin	◉	○
est obtenu par coagulation du sang	○	◉
ne contient pas beaucoup de protéines	○	◉
correspond au milieu intérieur au sens strict	○	◉

Mots croisés Immunologie
Grille N° 4
Corrigé



INSTRUCTIONS AUX AUTEURS

Cadre général

La revue Scientifique du LCBM est trimestrielle. Elle couvre l'écologie des services du centre, la biologie dans toutes ses formes, microbiologie et hygiène, hémobiologie et transfusion sanguine, biochimie médicale, parasitologie-mycologie médicale, pharmacologie, histo-embryologie, biologie moléculaire, des reports de cas , des cas cliniques, des études faites dans le service, des conduites à tenir dans les disciplines biologiques, des nouveautés dans le domaine de la biologie, des annonces pour des journées d'étude ou scientifiques, des mises à jour, des citations et proverbes scientifiques, des revues de la littérature.

La revue recevra des articles rédigés en langue française. Un manuscrit ne peut pas dépasser deux pages. Des exceptions sont faites en négociation à l'avance avec le Rédacteur en Chef et Rédacteur en Chef adjoint qui en informeront les Rédacteurs associés. Le manuscrit peut également concerner un petit texte sur une page ou plus qui donne une information scientifique pertinente. Cette information peut concerner notamment un complément ou une rectification sur une publication déjà faite dans ce même bulletin. Avant la production de la revue, les articles acceptés seront chaque fois publiés en ligne. En parallèle avec le numéro ordinaire de la revue, il est également prévu, selon les besoins et les demandes, de sortir annuellement un numéro spécial comprenant des articles autour des thèmes précis, des actes de colloque, etc. Les articles de la revue spéciale subissent le même traitement que ceux de la revue ordinaire.

Préparation du manuscrit

Le manuscrit qui est un article scientifique de recherche ou de forum, doit avoir:

Format

- la police de caractères: Times New Roman
- la taille de police pour le titre de la revue: 14
- la taille du contenu: 10
- Interligne: simple, avec 2 cm de marge pour les deux côtés
- Format en 2 colonnes
- Enregistrement du document word 97-2003.

Titre

Le **titre** du manuscrit doit donner une information concise. Si le titre contient un nom d'espèce, celui-ci doit être mis en italique et suivi par le nom de son auteur et l'année de sa publication. Le nom de famille et de l'ordre doivent également suivre et mis entre parenthèses. (Ex: profil de sensibilité aux antibiotiques d'*Escherichia coli* isolés de bactériémies dans le service d'onco-hématologie)

Le(s) **nom**(s) de l'(des) **auteur**(s), est suivi par une adresse postale et une adresse E-mail si elles existent. Les **mots-clés** ne peuvent pas dépasser 04 mots. Les mots qui se retrouvent dans le titre du manuscrit ne peuvent pas revenir dans les mots-clés.

Le **résumé** est produit en français et en anglais ne peut pas dépasser 15 lignes.

Contenu

Contenu pour les articles de recherche scientifique

Les sections importantes du contenu du manuscrit sont: Introduction, Méthodologie, Résultats, Discussion et Conclusion (Ces deux sections peuvent être combinées), Remerciement (facultatif), Bibliographie. La discussion devra comprendre assez de matière. Les figures et les tableaux accompagnent les textes. Tout nom scientifique de l'espèce doit être suivi, au moins une fois, par un nom de son (ses) auteur(s) et de l'année de sa publication, de préférence dès sa première citation dans le texte. Des symboles internationalement reconnus peuvent être utilisés.

Bibliographie

La bibliographie se note de la façon suivante dans le texte et doit obéir aux accords (à la convention) de Vancouvert:

- Bibliographie dans le texte: La mention des références dans le texte se fait par des numéros entre parenthèses ou entre crochets.
- Liste des références bibliographiques citées à la fin de l'article: les références sont classées par ordre d'apparition dans le texte. On doit évidemment citer tous les auteurs et le titre du document.

Les noms des périodiques (revues, journal bulletins, etc.) doivent s'écrire en entier et non en abrégé. Les noms des périodiques et les titres des livres doivent être mis en italique.

Ex :

13. **Arlet, G., M. Rouveau, I. Casin, P. J. M. Bouvet, P. H. Lagrange, and A.Philippon.** 1994. Molecular epidemiology of *Klebsiella pneumonia* strains that produce SHV-4 b-lactamase and which were isolated in 14 French hospitals. J. Clin. Microbiol.**32:**2553–2558.

Envoyer votre article à l'adresse email suivante :

prkassah@yahoo.fr

revue_aures2019@yahoo.fr

AMiCA

2020

INAUGURATION

OCTOBRE 2020