



Journal de la Faculté de Médecine d'Oran

N°2(11), Décembre 2021

JOURNAL

de la Faculté de Médecine d'Oran

EDITORIAL

Ahmed Ben Abdelaziz

ARTICLES ORIGINAUX

Étude rétrospective sur les effets Indésirables de l'Hydroxychloroquine utilisé dans la prise en charge de la COVID-19 à Sidi Bel-Abbès

Derouicha MATMOUR , Saliha BENABDI , Sara BENMESSAOUD , Zineb RAMIL, Nassima BENBAREK , BELLIFA Nazim , Houari TOUMI

Baghdad's first success in Bone Marrow Aspirate Concentrate procedure

Ahmad Mansour HAMAD, Hazim Abdul Rahman ALHITI, Manaf Abdulrahman GUMA

L'impact de la maladie d'Alzheimer sur l'aspect cognitif et sa prise en charge cognitive

Sara SAHRAOUI, Laurent LEFEBVRE

Analyse de l'ADN tumoral circulant : un nouveau concept en oncologie clinique

Mourad NACHI, Ibtissem KIHIL

CAS CLINIQUE

Les exophtalmies révélatrices d'une hémopathie maligne chez l'enfant à propos de trois cas

Kheira KERROUCHE, Amaria BOUMEDANE, Miloud BOUROUIS

LU POUR VOUS

L'épigénétique : un espoir dans une nouvelle médecine

Louiza DJERDJAR

Focus sur les avancées de la recherche dans le traitement du diabète par l'insuline

Khadija YANALLAH

Instructions aux auteurs

DOI : <https://doi.org/10.51782/jfmo.v5i2>

ÉDITIONS JOURNAL

DISPONIBLE EN LIGNE ASJP <https://www.asjp.cerist.dz/en/PRESENTATIONREVUE/589>





Journal de la Faculté de Médecine d'Oran

Le Journal de la Faculté de Médecine d'Oran a pour objectif de rendre la production scientifique en santé, visible et accessible à l'échelle nationale et internationale. Il s'adresse à l'ensemble des acteurs de la santé dans une perspective multidisciplinaire (médecine, pharmacie, médecine dentaire, sciences fondamentales, humaines et sociales). La vocation du Journal de la Faculté de Médecine d'Oran est de soutenir la recherche en sciences de la santé, de favoriser le partage de connaissances entre chercheurs et acteurs de terrain. Les publications en français ou en anglais, doivent être conformes aux « instructions aux auteurs » ([Site web : https://www.jfmo-dz.net/journal/index.php/medecine/](https://www.jfmo-dz.net/journal/index.php/medecine/)). A cet effet, la soumission des articles se fait exclusivement en ligne à l'adresse suivante: <https://www.asjp.cerist.dz/en/submission/589>

Disponible en ligne sur **ASJP** <https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/589>

Faculté de médecine d'Oran

Adresse : BP 1510 El Menaouer 31 000, Oran - Algérie, revue@facmed-univ-oran.dz

Site web : <https://www.jfmo-dz.net/journal/index.php/medecine/>

DOI: <https://doi.org/10.51782/jfmo>

N°2(11), Décembre 2021

JOURNAL

de la Faculté de Médecine d'Oran

Université Oran 1 Ahmed BENBELLA

Editorial Board

Editor in chief

Pr. Abdelmadjid SNOUBER, Oran, Algeria

Associate Editors

Pr. Leïla HOUTI, Oran, Algeria

Pr. Helmi BENSaad, Tunisia

Pr. Laurent GARDERET, France

Pr. Ali BAZARBACHI, Lebanon

Dr. Hazim Abderrahmane ALHITI, Iraq

Pr. ag. Amina CHENTOUF, Oran, Algeria

Pr. ag. Merouane BOUKRISSA, Oran, Algeria

Pr. Nassima MOUSSAOUI, Oran, Algeria

Pr. ag. Malika METAHRI, Oran, Algeria

Dr. Anisse TIDJANE, Oran, Algeria

Dr. ABOTALEB Abdellah Mohamed, Egypt

Pr. Abdelbaki BOUKERCHE, Oran, Algeria

Pr. Mohamed Amine BEKADJA, Oran, Algeria

Pr. Azzeddine SIMERABET, Oran, Algeria

Pr. ag. Wefa BOUGHRARA, Oran, Algeria

Pr. ag. Aicha DAHDOUH, Oran, Algeria

Pr. Jean François TESSIER, France

Pr. MOHAMED AMINE ATIF, Blida, Algeria

Pr. Karima SIFI, Constantine, Algeria

Pr. Hamid CHERKASKI, Annaba, Algeria

Pr. Nadia BESSAIH, Oran, Algeria

Pr. ag. Mourad NACHI, Oran, Algeria

Pr. Samya TARIGHT, Algiers, Algeria

Pr. HANANE HOCINE, Annaba, Algeria

Pr. Badra CHOUICHA, Oran, Algeria

Pr. Mohamed MEDJAHED, Oran, Algeria

Pr. ag. Abdelkader REZOUG, Oran, Algeria

Pr. Jacques RODRIGUEZ, France

Université Oran1, Ahmed BENBELLA

Adresse : BP 1510 El Menaouer 31 000, Oran

Tel/Fax: +213 (0) 41 40 61 53

Email: revue@facmed-univ-oran.dz

Site web : <https://www.jfmo-dz.net/journal/index.php/medecine/>



Édition

Abdelmadjid SNOUBER
Merouane BOUKRISSA
Ahmed SEMMOUD

Webmaster

Sabah OUZLIFI

Disponible en ligne sur **ASJP**

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/589>

SOMMAIRE

EDITORIAL 687

ARTICLES ORIGINAUX

Étude rétrospective sur les effets Indésirables de l’Hydroxychloroquine utilisé dans la prise en charge de la COVID-19 à Sidi Bel-Abbès

Derouicha MATMOUR, Saliha BENABDI, Sara BENMESSAOUD, Zineb RAMIL, Nassima BENBAREK, BELLIFA Nazim, Houari TOUMI 689

Baghdad’s first success in Bone Marrow Aspirate Concentrate procedure

Ahmad Mansour HAMAD, Hazim Abdul Rahman ALHITI, Manaf Abdulrahman GUMA..... 695

L’impact de la maladie d’Alzheimer sur l’aspect cognitif et sa prise en charge cognitive

Sara SAHRAOUI, Laurent LEFEBVRE..... 701

Analyse de l’ADN tumoral circulant : un nouveau concept en oncologie clinique

Mourad NACHI, Ibtissem KIHHEL..... 713

CAS CLINIQUE

Les exophtalmies révélatrices d’une hémopathie maligne chez l’enfant à propos de trois cas

Kheira KERROUCHE, Amaria BOUMEDANE, Miloud BOUROUIS 721

LU POUR VOUS

L’épigénétique : un espoir dans une nouvelle médecine

Louiza DJERDJAR 725

Focus sur les avancées de la recherche dans le traitement du diabète par l’insuline

Khadija YANALLAH..... 727

Instructions aux auteurs..... 729

CONTENTS

EDITORIAL 687

ORIGINAL ARTICLES

Retrospective study on adverse effects of Hydroxychloroquine used in COVID-19 treatment at Sidi Bel-Abbes

Derouicha MATMOUR, Saliha BENABDI, Sara BENMESSAOUD, Zineb RAMIL, Nassima BENBAREK, BELLIFA Nazim, Houari TOUMI..... 689

Baghdad's first success in Bone Marrow Aspirate Concentrate procedure

Ahmad Mansour HAMAD, Hazim Abdul Rahman ALHITI, Manaf Abdulrahman GUMA..... 695

The impact of Alzheimer's disease on the cognitive aspect and its cognitive management

Sara SAHRAOUI, Laurent LEFEBVRE 701

Analysis of circulating tumor DNA : a new concept in clinical oncology

Mourad NACHI, Ibtissem KIHEL..... 713

CLINICAL CASE

Exophthalmos revealing of a malignant hemopathy in children about three cases

Kheira KERROUCHE, Amaria BOUMEDANE, Miloud BOUROUIS..... 721

READ FOR YOU

Epigenetics : hope in a new medicine

Louiza DJERDJAR..... 725

Focus on research advances in the treatment of diabetes with insulin

Khadija YANALLAH..... 727

Instructions to authors..... 729

ÉDITORIAL

Des revues médicales algériennes: Sur la voie d'indexation dans la base des données Medline

Entre les années 1927 et 1962, l'Algérie a édité un Journal Francophone de Médecine et de Chirurgie de l'Afrique de Nord, intitulé «Algérie Médicale». Malheureusement, cette revue est actuellement non couramment indexée dans la base Medline (not currently indexed for Medline). Le moteur de recherche PubMed indexait 1406 articles de cette revue médicale algérienne, publiés entre les années 1946 et 1962 (tous non accompagnés des résumés et n'adoptant pas des schémas expérimentaux !). Un des premiers articles indexés dans le numéro du mars/avril 1946 de l'«Algérie Médicale» [1] a été rédigé par Levi-Valensi, sous le titre «la radioscopie systématique en milieu scolaire (école primaire)». Le dernier numéro indexé de cette revue, dans le numéro de Juin 1962, a été rédigé par Hadida E et al [2], sous le titre «Cutaneous tuberculosis with multicavitary bone involvement». Seulement 19 articles, indexés, de la revue «Algérie Médicale», ont été rédigés en anglais dont une publication de Lacroix A et al [3], sous le titre «Incidence of diabetes in Algerian Moslems; nutritional and pathological correlations», dans le numéro de décembre 1952.

Cette absence des publications algériennes, au cours des soixante dernières années, de la base des données internationale Medline, a entraîné un recul manifeste de la position du pays dans les palmarès bibliométriques qui constituent aujourd'hui des indicateurs pertinents du développement scientifique et sociétal des nations. En effet, dans une étude pilote, intitulée «La production des enseignants algériens en médecine et ses déterminants au cours de la décennie 2000-2009», parue en 2014 dans la «Revue d'Epidémiologie et de la Santé Publique», le Professeur Abdeljalil Bezzaoucha [4], a quantifié la production scientifique des enseignants algériens en sciences, au cours de la décennie 2000-2009, en se basant sur les deux bases de données bibliographiques Medline et Pascal. Le taux d'incidence de publication d'articles originaux était seulement de 2,6 pour 1000 enseignants-années ! Selon les signataires de cet article bibliométrique, la valorisation de la rédaction médicale dans les grilles académiques, l'instauration de la thèse/article dans les filières universitaires des sciences de santé et la promotion de l'anglais médical seraient la triade du package préliminaire, assurant le déve-

loppement de la recherche médicale algérienne. Un demi siècle après l'arrêt de la revue nationale «Algérie Médicale», la création du Réseau Maghrébin PRP2S (Pédagogie-Recherche Publication en Sciences de la Santé), plaidant pour l'excellence universitaire et l'intégrité scientifique dans les pays du Maghreb (dont l'Algérie), et l'organisation des multiples master classes certifiants et diplômants, de méthodologie de recherche, de rédaction scientifique et de lecture critique, ont contribué à l'établissement d'un environnement favorable à la publication des résultats de la recherche scientifique, en Algérie et dans tous les pays du Maghreb.

En effet, l'Algerian Scientific Journal Platform (ASJP) du Centre sur la Recherche sur l'Information Scientifique et Technique (CERIST), une plateforme d'édition électronique des revues scientifiques Algériennes, couvre à la date de novembre 2021, 706 revues, ayant publié plus de 163000 articles scientifiques, dans les quatre langues courantes en enseignement supérieur (arabe, tamazight, français et anglais), dans 27 domaines thématiques dont les Sciences agricoles et biologiques, la Biochimie, génétique et biologie moléculaire, l'Ingénierie chimique, la Chimie, les Sciences de la décision, la Dentisterie, les Métiers de la santé, l'Immunologie et microbiologie, Médecine, les Neurosciences, les Soins infirmiers, la Pharmacologie, la Toxicologie et Pharmaceutique, la Psychologie, les Sciences sociales, les Sciences et techniques des activités physiques et sportives.

Ainsi, après le portrait bibliométrique dévoilé par le Professeur Bezzaoucha, de nombreuses revues des sciences de la santé viennent d'être publiées en Algérie, dont «Batna Journal of Medical Sciences» (Batna, 2014), la «Revue Algérienne d'Allergologie» (Alger, 2016), «The North African Journal of Food and Nutrition Research» (Sidi Bel Abbes, 2017), le Journal Algérien de Pharmacie (Alger, 2018), et récemment «Algerian Journal of Health Sciences», de l'Agence Thématique de Recherche en Sciences de la Santé, en 2019.

C'est dans le cadre de cette riposte éditoriale, que le «Journal de la Faculté de Médecine d'Oran» (EISSN: 2602-6511), a été créé en 2017, en se distinguant par son approche multidisciplinaire (médecine, pharmacie, médecine dentaire, sciences fondamentales, humaines et sociales), son ouverture internationale (algérienne, maghrébine, méditerranéenne et africaine) et sa responsabilité sociale à l'égard de la communauté et sa charge globale de morbidité. Ce journal a déclaré dans sa page d'accueil que son objectif est de «rendre la production scientifique en santé, visible et accessible à l'échelle nationale et internationale», et que sa vocation est de «favoriser le partage de connaissances entre chercheurs et acteurs de terrain». En 2021, le Journal de la Faculté de Médecine d'Oran a entamé sa cinquième année d'édition semestrielle, régulière, sans conflits d'intérêts et avec un staff spécialisé. Avec un taux d'acceptation de 68% et un temps moyen de publication après acceptation de 72 jours, ce journal a totalisé actuellement 89 publications, réparties en 11 numéros et 5 volumes. Le rêve ambitieux des nouvelles revues médicales algériennes dont le Journal de la Faculté de Médecine d'Oran, est de se faire indexer dans la base des données internationale Medline, le plus prestigieux portail des publications scientifiques, pour les trois considérations suivantes: 1. Une meilleure visibilité des travaux publiés et de leurs auteurs, suite à leur large diffusion et à leur facilité d'accès; 2. Une abondante soumission de documents de haute qualité, en conséquence de l'environnement académique dominé par la culture «Publish or Perish»; 3. Une notoriété supplémentaire, aussi bien des revues (Impact Factor), que des auteurs (h index) et des universités (club des 1000 meilleures universités du classement ARWU).

En plus des exigences préliminaires (un numéro ISSN, une ancienneté d'au moins de 12 mois, un minimum de 40 articles, des titres et des résumés en anglais, un site Web de la revue, une politique transparente de review, de gestion des conflits d'intérêts et d'intégrité scientifique), les revues algériennes dont le Journal de la Faculté de Médecine d'Oran, militent aujourd'hui pour plus de conformité avec les critères de sélection des revues, élaborés par les autorités de Medline [5], dont particulièrement cinq: 1. Une portée thématique précise et une couverture géographique centrée sur l'Algérie et le Grand Maghreb, partageant une triple charge de morbidité: transmissible, non transmissible et secondaire à la violence; 2. Des processus éditoriaux caractérisés par la transparence de toutes les étapes du cycle de la recherche: protocole de recherche, rédaction et publication (dont les instructions éthiques, la révision des articles, la gestion des conflits d'intérêts

, la qualification du comité éditorial, et l'engagement pour l'open access des données); 3. La rigueur scientifique, sur les plans méthodologique et rédactionnel, de toutes les sections des manuscrits (objectifs précisément formulés et justifiés, méthodes reproductibles, résultats présentés sans redondance, discussion critique, conclusion fondée sur les données personnelles, et références actualisées); 4. Une production régulière de la revue (calendrier annoncé et respecté) et sa gestion infographique de haute technicité (bonne résolution), avec conformité aux instructions aux auteurs et facilité de navigation sur le site Web; 5. Un impact significatif de la revue dans la synthèse et l'organisation critique des connaissances dans son domaine scientifique. Sur la voie d'indexation, le dernier éditorial [6] du Journal de la Faculté de Médecine d'Oran a rappelé ses auteurs, ses reviewers et ses lecteurs que la revue venait de franchir deux étapes prépondérantes pouvant optimiser sa visibilité: d'une part l'adhésion à Crossref, un registre des Digital Object Identifier/DOI et d'autre part l'appartenance à Reviewer Credits, une plateforme indépendante de gratification des reviewers. La communauté maghrébine espère aujourd'hui l'inclusion, dans des délais rapides, des revues algériennes dont le Journal de la Faculté de Médecine d'Oran, dans la base des données Medline, en plus de 5200 revues déjà indexées, pour le renforcement de la visibilité de la recherche scientifique du Grand Maghreb, dont l'Algérie.

Ahmed Ben Abdelaziz *

*Professeur de Médecine Préventive et Communautaire, Faculté de Médecine de Sousse, Université de Sousse, Tunisie. Directeur du Laboratoire de Recherche LR19SP01: «Mesure et Appui à la Performance des Etablissements de Santé»

Références

1. Levi-Valensi. [Systemic radioscopy in a school environment (primary school)]. *Alger Medecale* 1946; 179-93.
2. Hadida E, Sayag J, Sayag MJ [Cutaneous tuberculosis with multicavitary bone involvement]. *Alger Medecale* 1962; 66:647.
3. Lacroix A, Bonnet J, Jouanneau H. Incidence of diabetes in Algerian Moslems; nutritional and pathological correlations. *Alger Medecale* 1952; 56(10): 695-703.
4. Bezzaoucha A, Atif ML, Bouamra A, El Kebboub A, Benzerga M, Ben Abdelaziz A, et al. Algerian medical teachers' research output and its determinants during the 2000-2009 decade. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2014; 62(1): 33-40.
5. NIH National Library of Medicine. Journal Selection for MEDLINE https://www.nlm.nih.gov/medline/medline_journal_selection.html. Consulté le 16 novembre 2021.
6. Snouber A. Éditorial JFMO, doucement, mais sûrement *IJ Fac Med Or* 2021; 5 (1): 637

Article original

Étude rétrospective sur les effets Indésirables de l'Hydroxychloroquine utilisé dans la prise en charge de la COVID-19 à Sidi Bel-Abbès

Retrospective study on adverse effects of Hydroxychloroquine used in COVID-19 treatment at Sidi Bel-Abbes.

Derouicha MATMOUR 1,2,4, Saliha BENABDI 3, Sara BENMESSAOUD 1,2, Zineb RAMIL1,2, Nassima BENBAREK 1,2, BELLIFA Nazim 4, Houari TOUMI 4

1 Laboratoire de Chimie Thérapeutique, Département de Pharmacie, Faculté de Médecine, Université de Sidi Bel-Abbès.

2 Laboratoire Central, Centre Hospitalo-Universitaire AEK Hassani de Sidi Bel-Abbès, 22000.

3 Service de Réanimation, EHS Canastel, Faculté de Médecine, Université d'Oran 1, 31000.

4 Laboratoire de Recherche en Développement Pharmaceutique, Service de Pharmacovigilance, EHU 1er Novembre, Faculté de Médecine, Université d'Oran 1, 31000.

Auteur correspondant: drmatmour24@hotmail.fr soumis le 11/08/2021 ; accepté le 05/12/2021 ; publié le 26/12/2021

Citation: MATMOUR, D, et al. Étude rétrospective sur les effets Indésirables de l'Hydroxychloroquine utilisé dans la prise en charge de la COVID-19 à Sidi Bel-Abbès (2021) J Fac Med Or 5 (2) : 689-694.

DOI : <https://doi.org/10.51782/jfmo.v5i2.125>

MOTS CLÉS

Effet Indésirable ; SRAS-CoV-2 ; Covid-19 ; Hydroxychloroquine.

Résumé

Introduction-Objectif-Selon la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, des effets indésirables graves d'ordre cardiaque ont été rapportés chez des patients Covid-19 traités par l'Hydroxychloroquine. Notre étude avait pour objectif d'évaluer les effets indésirables liés à l'utilisation de l'Hydroxychloroquine dans la prise en charge de la Covid-19 dans la ville de Sidi Bel-Abbès.

Matériels et méthodes -Une étude descriptive rétrospective a été réalisée entre le 01 Mars et le 30 Juin 2021 portant sur les patients atteints de Covid-19 de la ville de Sidi Bel-Abbès qui ont développé des effets indésirables liés à l'utilisation de l'Hydroxychloroquine durant leur prise en charge à l'aide d'un questionnaire. Le critère de jugement principal était l'identification des effets indésirables liés à l'utilisation des posologies normales ou d'un surdosage de l'Hydroxychloroquine.

Résultats -Un total de 233 effets indésirables a été signalé au cours de la période d'étude chez 67 patients : 55 % étaient des Femmes et 84 % avaient un âge \geq 65 ans. Les organes les plus affectés étaient le système cardiovasculaire (28 %), le système digestif (17 %) et le système neurologique (15 %). L'évaluation de la gravité a révélé que la plupart d'entre eux étaient modérés (50 %), suivis par des réactions sévères (39 %) et graves (10 %) sans enregistrement d'issue fatale.

Conclusion -L'étude a conclu à une prédominance des effets indésirables cardiaques, digestifs et neurologiques. Une surveillance de ces effets est nécessaire pour une meilleure prise en charge des patients Covid-19, mais également pour enrichir les bases de données nationale et internationale de pharmacovigilance.

KEY WORDS

Adverse Reactions; SARS-CoV-2; Covid-19; Hydroxychloroquine

Abstract

Introduction-Objective-According to the French Society of Pharmacology and Therapeutics, severe cardiac adverse reactions have been reported in Covid-19 patients treated with Hydroxychloroquine. The objectives of our study are to evaluate and analyze the adverse reactions related to the Hydroxychloroquine use in Covid-19 treatment in Sidi Bel-Abbès.

Material and methods - This is a retrospective descriptive study carried out from March 01st, 2021 to June 30th, 2021 on Covid-19 patients from Sidi Bel-Abbes city, who have developed adverse reactions related to the Hydroxychloroquine use during their treatment using a questionnaire. The primary endpoint was adverse reactions identification associated with normal dosages or overdose use of Hydroxychloroquine.

Results -A total of 233 adverse reactions were reported during the study period in 67 patients; 55% were female and 84% were ≥ 65 years old. The most affected organs were the cardiovascular (28%), the digestive (17%) and the neurological (15%) systems. The severity assessment revealed that the most of them were moderate (50%), followed by severe reactions (39 %) and grave reactions (10 %) without registering a fatal outcome.

Conclusion - The study found a predominance of cardiac, digestive and neurological adverse reactions to Hydroxychloroquine. The Monitoring of these effects is necessary for a better management of Covid-19 patients.

1. Introduction

Dans le contexte actuel de la pandémie à coronavirus SARS-CoV-2, des travaux in vitro ont montré que la chloroquine [1], et l'hydroxychloroquine (HCQ), présentaient une activité antivirale contre le SRAS-CoV-2, avec une concentration efficace médiane (CE50) plus faible pour l'HCQ suggérant une activité plus puissante [2]. Ainsi, quelques études préliminaires suggèrent une efficacité de l'HCQ sur la charge virale et des évaluations cliniques sont entreprises au niveau mondial [3-5]. Cependant, le schéma thérapeutique utilisé dans le traitement de la COVID-19 était difficile à établir, une dose journalière de 600 mg qui représente la posologie journalière maximale pour un adulte selon l'AMM pendant dix jours a été évaluée dans une étude observationnelle menée par Gautret et al. 2020 [6]. Bien que tous les médicaments puissent comporter des effets indésirables (EI) qui surviennent aux posologies normales, l'HCQ est relativement bien toléré, son profil de tolérance est meilleur que celui de la corticothérapie et des immunosuppresseurs [7-10]. Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportés sont des douleurs gastriques, des nausées et vomissements, une vision floue, des éruptions cutanées et des maux de tête [11-

14]. D'autres EI sévères ont été également signalés, tels que les troubles de la conduction et du rythme, des cardiomyopathies, des toxidermies sévères, des agranulocytoses et des troubles psychotiques [11-15]. Selon la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, des EI graves d'ordre cardiaque ont été rapportés chez des patients COVID-19 traités par l'HCQ [16]. À notre connaissance, dans le contexte de la pandémie de Covid-19, aucune étude portant sur les EI de l'HCQ n'a été réalisée en Algérie. Cette étude a pour objectifs de détecter, d'évaluer et d'analyser les EI liés à l'utilisation de l'HCQ dans la prise en charge de la COVID-19 dans la ville de Sidi Bel-Abbès.

2. Matériels et méthodes

2.1. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective réalisée sur une période de quatre mois, allant du 01 Mars au 30 Juin 2021 portant sur les patients atteints de Covid-19 et traités par l'HCQ dans la ville de Sidi Bel-Abbès, qu'ils soient hospitalisés à l'Etablissement Public Hospitalier (EPH) de Sidi-Djillali, hôpital dédié à la prise en charge des patients atteints par la Covid-19 ou confinés à domicile par le biais

d'un questionnaire . Cette enquête s'inscrit dans le cadre de la pharmacovigilance par la surveillance des EI liés à l'utilisation de l'HCQ dans la prise en charge des patients atteints de la Covid-19 dans la ville de Sidi Bel-Abbès.

2.2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Ont été inclus dans l'étude, les patients hospitalisés dans un établissement dédié à la prise en charge de la Covid-19 (EPH de Sidi-Djillali) ou confinés à domicile, traités par l'HCQ, dont l'infection Covid-19 a été confirmée par le scanner thoracique ou par le test RT-PCR par prélèvement naso-pharyngé.

Ont été exclus de l'étude, les patients non pris en charge dans un contexte de Covid-19 ou non suspects d'un Covid-19.

2.3. Recueil de données et définitions

Les données ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire renseigné par le personnel de santé et les informations collectées comprenaient l'âge (adolescent de 15 à 24 ans, adulte de 25 ans à 64 ans et gériatrique à partir de 65 ans), le sexe, le test de dépistage de la Covid-19, les examens et les bilans biologiques demandés, le traitement reçu et les EI signalés à savoir, les EI d'ordre cardiaques, digestifs, neurologiques, hépatiques, troubles hématologiques, troubles de la kaliémie, troubles de la glycémie et enfin les atteintes cutanées [17,18]. Par définition un EI médicamenteux est une «réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour le rétablissement, la rectification ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament » [19,20]. La liste des EI a été élaborée à partir d'une source d'information officielle telle que le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du Plaquénil® [15]. «L'échelle modifiée de Hartwig et Siegel » qui classe les EI selon leur gravité; comme modéré, sévère et grave avec des niveaux divers selon les exigences pour le changement du traitement, la durée de séjour à l'hôpital et l'incapacité produite par l'EI [21]. Un EI prévisible, est un effet mentionné dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Un EI grave, est un effet entraînant le décès, hospitalisation, malformations ou anomalies congénitales. Un EI sévère, est un effet nécessitant en plus de l'arrêt du médicament des soins supplémentaires [19,20].

2.4 .Critères de jugement principal et analyse statistique

Le critère de jugement principal était l'identification des EI liés à l'utilisation des posologies normales ou d'un surdosage de l'HCQ. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS version 20 [22].

3. Résultats

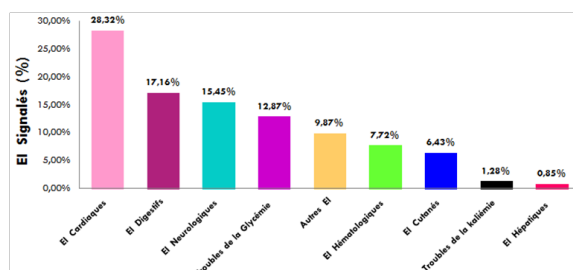
Pendant la période d'étude, 71 patients étaient pris en charge pour Covid-19. Parmi ces derniers, 67 avaient développé, au moins, un EI , soit 94,36 % de la population d'étude. Un total de 233 EI a été rapporté, soit une moyenne de 3,5 EI par patient. Le taux d'incidence des EI de l'HCQ est de 28,75 %. Une légère prédominance féminine (55,22 %) était constatée avec un sex-ratio égal à 0,81 (Tableau 1). Les patients gériatriques sont les plus touchés (83,58 %), suivis par la catégorie des adultes (11,94 %) et des adolescents (4,48 %) (Tableau 1).

Tableau 1. Caractéristiques des patients ayant présenté un ou plusieurs EI à l'HCQ, EPH Sidi-Djillali, Sidi-Bel-Abbès.

Sexe	Nombre	%
Masculin	30	55,22
Féminin	37	44,78
Catégorie d'âge	Nombre	%
Adolescent	3	4,48
Adulte	8	11,94
Gériatrique	56	83,58

Les résultats ont révélé que le système cardiovasculaire 66 (28,32%) est le plus affecté par les EI, suivi par le système digestif 40 (17,16 %) et neurologique 36 (15,45 %), troubles de la glycémie 30 (12,87 %), troubles hématologiques 18 (7,72 %), atteintes cutanées 15 (6,43 %), troubles de la kaliémie 3 (1,28 %) et enfin les atteintes hépatiques qui représentent 2 (0,85 %). Les autres EI qui sont généralement d'ordre psychique, ils représentent 23 (9,87 %) (figure 1).

Figure 1. Répartition des EI selon le système affecté



L'analyse de la prévisibilité a montré que la majorité des EI (89 %) étaient prévisibles (figure 2). Les EI modérés représentaient (50,22 %), suivis par les effets sévères (39,05 %) et les réactions graves qui représentaient (10,73 %) des EI (figure 3).

Figure 2. prévisibilité des EI signalés

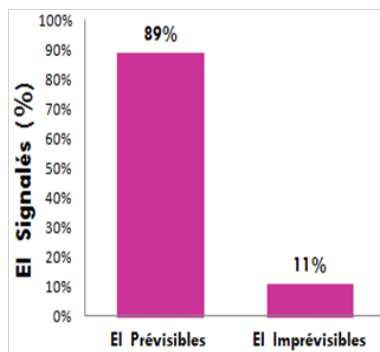
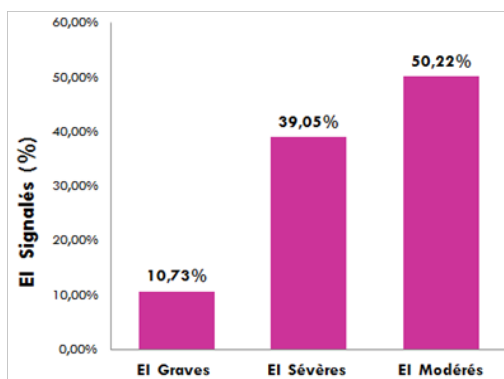


Figure 3. gravité des EI signalés



Discussion

Dans cette étude, (94,36 %) des patients ont présenté des EI, cette prévalence est très élevée par rapport à celle de l'étude de Chasset et al. [24] ayant évalué l'efficacité de l'HCQ par rapport à l'acitrétine dans le traitement du lupus cutané dont la prévalence était de (56 %). Le taux d'incidence des EI liés à l'HCQ se révélait également élevé (28,75 %). Notre prévalence est également supérieure à celle de l'étude faite par d'Avina-Zubieta et al. [25] qui trouvaient, parmi 399 patients traités par HCQ principalement pour des polyarthrites rhumatoïdes et des lupus systémiques, 59 patients (15 %) signalant des EI. Cette importante différence de prévalence s'explique probablement par le fait que le contexte de prescription de l'HCQ [24,27] ou le schéma

d'étude étaient différents dans notre étude. En effet, dans l'étude d'Avina-Zubieta et al. [25], seuls les dossiers médicaux étaient analysés, ce qui a probablement induit une sous-estimation des EI en ne tenant compte que de ceux suffisamment importants pour être indiqués dans le dossier ; alors qu'au contraire dans notre étude, nous avons cherché à estimer précisément l'ensemble des EI via un questionnaire standardisé délivré systématiquement aux patients et rempli par des professionnels de santé.

Dans cette étude, une légère prédominance féminine (55,22 %) était constatée avec un sex-ratio égal à 0,81, ceci peut être dû à la majorité des patients atteints du Covid-19 qui étaient de sexe féminin. L'étude de Tétu et al. [28] rapporte également une prédominance féminine dans l'apparition des EI de l'HCQ dans une population dermatologique motivant le traitement par l'HCQ. Il s'agissait de patients atteints de lupus érythémateux cutané, lupus systémique, sarcoïdose, dermatomyosite, polyarthrite rhumatoïde et sclérodermie systémique. L'analyse de la distribution des EI selon la catégorie d'âge a montré la prédominance de patients gériatriques suivis des adultes.

Ce résultat implique que les patients âgés étaient les plus atteints du Covid-19 mais également les plus prédisposés à développer des EI liés à l'HCQ. Ceci serait dû à la présence de multiples pathologies mais également au profil pharmacocinétique et pharmacodynamique de cette tranche d'âge qui devient moins active. L'étude conduite par les centres régionaux de pharmacovigilance de France a aussi montré qu'il y avait une prédominance masculine et que la tranche d'âge la plus touchée était les patients âgés [23].

Les EI rapportés dans cette étude affectent principalement le système cardiovasculaire (28 %), digestif (17 %) et neurologique (15%). L'étude Française a trouvé également la prédominance des atteintes cardiaques (64 %), suivies par les atteintes hépatiques (11%) contrairement à notre étude où ces dernières étaient les moins fréquentes (1 %), alors que les EI digestifs représentaient (7 %). Les atteintes cutanées et hématologiques étaient similaires dans les deux études [23].

L'étude de Costedoat-Chalumeau et al. [29], trouvait une prédominance des troubles de la conduction sous HCQ, tandis que l'étude de Tétu et al. [28] rapportait une prédominance des effets digestifs et cutanés, ce qui rejoint les données de la littérature [30]. La prévisibilité des effets était basée sur l'incidence et les rapports de la littérature ont montré que la majorité d'entre eux étaient prévisibles (89 %). Bien que la plupart d'entre eux aient été des réactions modérées (50 %), la majorité des patients étaient guéris parce qu'aucun des effets rapportés n'était fatal. La seule étude existante de l'utilisation de l'HCQ dans la prise

en charge des patients Covid-19 pour discuter les résultats obtenus, est un rapport publié par les centres régionaux de pharmacovigilance de France sur les EI chez les patients pris en charge dans le contexte d'une infection à SARS-CoV2 [23]. Les autres études rejoignent généralement les données du RCP pour la prescription de l'HCQ [15].

Les principales limites de cette étude sont, son caractère rétrospectif du recueil des données et le faible nombre des patients inclus qui était dû au taux des non répondants (54%). De ce fait, ce travail a été réalisé avec des données fiables. D'ailleurs, tous les travaux cliniques sur cette pandémie ont été observationnels et se sont déroulés dans des conditions de travail très difficiles à l'échelle mondiale. Il serait intéressant de compléter ce travail, par une étude d'imputabilité des EI de l'HCQ.

Conclusion

L'étude a conclu que les EI liés à l'utilisation de l'HCQ dans la prise en charge de la Covid-19 dans la ville de Sidi Bel-Abès étaient très fréquents. Les résultats de cette étude ont mis en évidence une prédominance des EI cardiaques, digestifs et neurologiques. La majorité des effets étaient prévisibles et modérés.

Il est important de noter que la meilleure connaissance des EI évitables pourrait aider à concevoir des stratégies préventives et de protéger les patients d'être affectés par ces réactions adverses d'où la nécessité de leur surveillance pour la prise en charge des patients manifestant des EI, mais également pour enrichir les bases de données nationale et internationale de pharmacovigilance.

Conflits d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt

Références bibliographiques

- [1] Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M et al. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 30(3):269-71. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
- [2] Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P et al. (2020). In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 71(15):732-39. doi: 10.1093/cid/ciaa237.
- [3] Gautret et al. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 56(1):10-12. doi :10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
- [4] Gao J et al. (2020). Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 14(1): 72-73. doi: 10.5582/bst.2020.01047.
- [5] Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. (2020). A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care.* 57:279-83. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005.
- [6] Tétu P et al. (2018). Prévalence des effets indésirables de l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) dans une population dermatologique: étude rétrospective sur 102 patients. *Ann Dermatol Venereol.* 145: 395-96. doi : 10.1016/j.annder.2018.03.168
- [7] Müller-Calleja N, Manukyan D, Canisius A, Strand D, Lackner KJ. (2017). Hydroxychloroquine inhibits proinflammatory signalling pathways by targeting endosomal NADPH oxidase. *Ann Rheum Dis.* 76(5):891-97. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210012.
- [8] Wang LF, Lin YS, Huang NC, Yu CY, Tsai WL, Chen JJ, et al. (2015). Hydroxychloroquine-inhibited dengue virus is associated with host defense machinery. *J Interferon Cytokine Res.* 35(3):143-56. doi: 10.1089/jir.2014.0038.
- [9] Haut Conseil de la Santé Publique. (2020). Avis relatif aux recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du COVID-19. 1-23p. Disponible sur : <https://splf.fr/wp-content/uploads/2020/03/HCSPP-Avis-relatif-aux-recommandations-therapeutiques-dans-la-prise-en-charge-du-COVID-19-complementaire-a-avis-du-5-mars-2020-le23-03-20.pdf>. [Consulté le 07 Mars 2021].
- [10] Haut Conseil de la Santé Publique. (2021). Avis relatif aux recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du COVID-19. 1-21p. Disponible sur : https://www.entreprises.gouv.fr/files/files/enjeux/covid-19/avis_hcsp-nouveaux_variants-covid-19du18_janvier2021.pdf. [Consulté le 11 mai 2021].

- [11] Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. (2020). Chloroquine et Hydroxy-chloroquine Point d'information à destination des professionnels de santé. 1-6p. Disponible sur : <https://www.rfcrpv.fr/wp-content/uploads/2020/03/Fiche-MAJ-230320V2.pdf>. [Consulté le 11 mai 2021].
- [12] Samer CF, Curtin KR et Ing-Lorenzini P. (2020). Chloroquine, hydroxy-chloroquine et COVID-19 : Évaluation pharmacologique. Service de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques, Hôpitaux universitaires de Genève. Disponible sur : <https://www.hugge.ch/>. [Consulté le 20 Mai 2020].
- [13] Agence Nationale de Sécurité des Médicaments. (2015). Résumé des caractéristiques du produit (RCP) du Plaquénil®. Mis à jour le : 30 Novembre 2015. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0271872.htm>. [Consulté le 11 Avril 2021].
- [14] Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. (2020). Chloroquine et hydroxychloroquine dans la prise en charge du COVID-19. 1-12p. Disponible sur : <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/chloroquine-et-hydroxychloroquine-dans-la-prise-en-charge-du-covid-19> [Consulté le 07 mai 2021].
- [15] Organisation Mondiale de la Santé. (2020). Traitements contre la COVID-19, Orientations évolutives. 1-18p. Disponible sur : <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337400/WHO-2019-nCov-remdesivir-2020.1-fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. [Consulté le 01 mars 2021].
- [16] Direction de l'Évaluation des Interventions et Technologies de Santé. (2020). Chloroquine et Hydroxychloroquine dans le traitement du COVID-19. 1-32p. Disponible sur : <https://www.ineas.tn/sites/default/files//revuerapidecq.hcq.ineas.170420vfdocx.pdf>. [Consulté le 01 mars 2021].
- [17] Organisation mondiale de la santé. (2012). International Drug Monitoring: The Role of National Centres. Report of WHO Meeting. Genève, Suisse: WHO; World Health Organization Technical Report Series, 498.
- [18] Nebeker JR, Barach P, Samore MH. (2004). Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann Intern Med.* 140(10):795-801. doi: 10.7326/0003-4819-140-10-200405180-00009.
- [19] Tripathi K D. Antimicrobial Drugs. (2007). Essentials of Medical Pharmacology, sixth ed. Jaypee Brothers. 667-68.
- [20] Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 20. Disponible sur : <https://spss-64.bits.fr.softonic.com/>. [Consulté le 11 mai 2021].
- [21] Centres régionaux de pharmacovigilance. Bilan des effets indésirables transmis par les centres régionaux de pharmacovigilance chez les patients pris en charge dans le contexte d'une infection à SARS-CoV2 et des cas de mésusages en ambulatoire, rapport n°8. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/06/08/2021-04-28-rapport-enquete-covid-dijon-n021-pour-publicationv3.pdf> [Consulté le 07 mai 2021].
- [22] Chasset F, Arnaud L, Costedoat-Chalumeau N, Zahr N, Bessis D, Francès C. (2016). The effect of increasing the dose of hydroxychloroquine (HCQ) in patients with refractory cutaneous lupus erythematosus (CLE): an open-label prospective pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 74 : 693-95. doi: 10.1016/j.jaad.2015.09.064.
- [23] Aviña-Zubieta JA, Galindo-Rodriguez G, Newman S, Suarez-Almazor ME, Russell AS. (1998). Long-term effectiveness of antimalarial drugs in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 57: 582-87. doi: 10.1136/ard.57.10.582.
- [24] Agence Nationale de Sécurité des Médicaments. (2020). Protocole d'utilisation thérapeutique de l'hydroxychloroquine dans la COVID-19. 1-4p. Disponible sur : <https://splf.fr/wp-content/uploads/2020/03/ANSM-Protocole-utilisation-therapeutique-hydroxy-chloroquine-30-03-20.pdf> [Consulté le 01 mars 2021].
- [25] Utilisation Surveillée d'Interventions non Homologuées et Expérimentales en Situation d'Urgence. (2020). Utilisation de l'association hydroxychloroquine ou chloroquine à l'azithromycine chez les patients covid-19 (+) selon la procédure MEUR11. 1-17p. Disponible sur : <http://www.dpm.tn/images/pdf/protocolemeuricovidv06042020.pdf>. [Consulté le 01 mars 2021].
- [26] Costedoat-Chalumeau N, Hulot JS, Amoura Z, Leroux G, Lechat P, Funck-Brentano C, et al. (2007). Heart conduction disorders related to antimalarials toxicity: an analysis of electrocardiograms in 85 patients treated with hydroxychloroquine for connective tissue diseases. *Rheumatology.* 46: 808-10.
- [27] Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. (2010). Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 69: 20-28. doi: 10.1136/ard.2008.101766.

Article original

Baghdad's first success in Bone Marrow Aspirate Concentrate procedure

Ahmad Mansour HAMAD 1, Hazim Abdul Rahman ALHITI 2, Manaf Abdulrahman GUMA 3

1 Al Zahrawy Center for Stem Cells in Baghdad, Iraq

2 Emergency department, Higher Institute of Health, Al Anbar Directorate of Health, Iraq

3 Department of Applied chemistry College of Applied sciences- Hit, University Of Anbar, Iraq

Auteur correspondant: Hazim4436@gmail.com soumis le 27/11/2021 ; Accepté le 14/12/2021 ; publié le 26/12/2021

Citation: HAMAD, A. M., et al. Baghdad's first success in Bone Marrow Aspirate Concentrate procedure (2021) J Fac Med Or 5 (2):695-700.

DOI: <https://doi.org/10.51782/jfmo.v5i2.126>

KEY WORDS

Osteoarthritis, Bone Marrow Aspirate Concentrate, Iraqi patients, Baghdad

Abstract

Introduction-Bone Marrow Aspirate Concentrate procedure (BMAC) is a novel regenerative technique.

Aim-to show BMAC's success in relieving osteoarthritic knee sufferings in Iraqi patients.

Methods-It is a retrospective, descriptive investigation of 300 Iraqi patients who suffered from grades 1-3 Kellgren-Lawrence Grading for osteoarthritic knees, aged (35- 64) years, from both genders after oral consent at "Al Zahrawy Center for Stem Cells" in Baghdad over six months. The investigators utilize a verbal pain scale for pain evaluation.

Results-Of 300 patients, 195 (65 %) were women; the commoner patients had grade two. Sixty-four (21.3 %) patients discontinued their follow-up. Grade three patients manifest inadequate response. A single injection of BMAC had a good effect on pain score and night stiffness. There were 143 (47 %) patients still suffering in the sixth month, while 95 (31.6 %) patients required extra BMAC.

Conclusion-It is the first successful BMAC report in Iraqi patients for relieving osteoarthritic knee sufferings.

Introduction

A Bone Marrow Aspirate Concentrate procedure (BMAC) is a well-known regenerative technique applied for medicine since the nineteenth century in its primitive forms and developed gradually with succeeded experiments. Accordingly, stem cells are aboriginal blood cells that produce different types of mature blood cells[1-2].

The BMAC procedure is a simple procedure that acts on different pathologies not healed by conventional methods or need major surgery like total knee replacement. Accordingly, in the BMAC procedure, the researcher injected the BMAC near the damaged tissue to influence sequential pathophysiological cascades in the applied tissue. Subsequently, the BMAC demonstrated the ability to accommodate the challenging tissue micro environment for tissue regeneration [3-4].

The investigators tried various successful experiments of the BMAC procedure in animal and human experiments with good results [5]. Moreover, the researchers clarified the flourishing applicability of the BMAC procedure in spinal disorders, and knee osteoarthritis [6-7].

Some Iraqi surgeons had performed stem cells trials (not BMAC) in Baghdad since 1998 despite many obstacles like laboratory tools. Consequently, those Iraqi researchers recorded their stem cells trials in famous journals [8].

The evolving BMAC results encourage us to apply BMAC for the first time in Baghdad in "Al Zahrawy Center for Stem Cells"

<https://zahrawycenter.wixsite.com/zscstemcells>, since December 2013 in high standard aseptic conditions with up-to-date laboratory tools plus well-trained medical staff [9-10].

In Erbil city, a center of BMAC procedure was established in 2018 by many specialized Jordanian and Iraqi surgeons (our center started in 2013). Hence, BMAC procedure is a growing-topic with high significance. To our knowledge, it is the first

study for the BMAC procedure in Iraq & Baghdad. The aim of our study was to show BMAC's success in relieving osteoarthritic knee sufferings in Iraqi patients.

Materials and methods

It is a retrospective, descriptive record of 300 Iraqi patients who suffered from grade 1-3 Kellgren-Lawrence osteoarthritic knees, aged (35- 64) years, from both sexes after oral consent at "Al Zahrawy Center for Stem Cells" in Baghdad over six months. The record from 1st January 2017 to 1st June 2017. A verbal pain scale ran for pain assessment. This record started as the patient visited "Al Zahrawy Center for Stem Cells" <https://zahrawycenter.wixsite.com/zscstemcells> in Baghdad-Iraq. Before the BMAC procedure, the authors wrote

the patient's data in a written and electronic recording system (detailed history, clinical examination, radiological grading, and laboratory tests).

BMAC procedure involved taking a tiny volume of the patient's bone marrow from the (ANTERIOR part of the pelvis) using local anesthesia as an outpatient technique. The surgeon sends this marrow to the lab in an aseptic technique to collect stem cells by AdiStem AdiLight-2 Photo Activation device for laboratory use www.adistem.com and preserve them, then reinserted into the patient's osteoarthritic knee for healing.

Subsequently, the surgeon gave the patient a non-steroidal anti-inflammatory drug for analgesia, plus advice to rest the knee for one week.

All patients were educated and trained on quadriceps exercises after BMAC injection. The surgeon advised the patients who did not benefit from the first BMAC injection to have a second injection after four weeks.

Patients were followed clinically for knee pain by a verbal pain scale, plus knee stiffness every three months for the initial six months, then every six months for the next two years. The authors concentrated in the first six months on more clear evidence and the main gathering of patients. The authors had Ethical approval.

In this record, the Kellgren-Lawrence radiological grading [11] include:

Grade 1: the patient had pain scale 4-5

Grade 2: the patient had pain scale 6-7

Grade 3: the patient had pain scale 8-9

Grade 4: the patient had pain scale 10

Inclusion criteria :

Three hundred Iraqi people suffered from Osteoarthritis 1-3 grades of Kellgren-Lawrence.

Exclusion criteria:

1. Diabetes Mellitus

2. Positive Hepatitis patients

3. Grade four Kellgren-Lawrence because they need knee replacement.

4. Sixty four patients lost to follow up

Limitations of Study:

1. Ninety five cases need BMAC reinjection

2. One female developed septic arthritis.

Results

Of three hundred patients, 195 (65 %) were women; the commoner patients had grade two. Sixty-four (21.3 %) patients discontinued their follow-up. Grade three patients manifest inadequate response. A single injection of BMAC had a good effect on pain score and night stiffness. There were 143 (47 %) patients still suffering in the sixth month, while 95 (31.6 %) patients required extra BMAC.

Table 1. Gender distribution according to the grade at presentation

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Total
Male	29 (9.6%)	42 (14%)	34 (11.3%)	105 (35%)
Female	41 (13.7%)	105 (35%)	49 (16.3%)	195 (65%)
Total	70 (23.3%)	147 (49%)	83 (27.6%)	300 (100%)

Table 2. Gender distribution according to the grade in the first six months after BMAC

Sex	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Total
Male	25 (10.5%)	33 (13.9%)	29 (12.1%)	87 (36.8%)
Female	26 (11.1%)	106 (44.9%)	17 (7.2%)	149 (63.2%)
Total	51 (21.6%)	139 (58.8%)	46 (19.4%)	236 (100%)

Table 3. Gender distribution according to the grade for those who require single BMAC

Sex	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Total
Male	13 (9%)	27 (18.9%)	16 (11.2%)	56 (39.1%)
Female	21 (14.7%)	63 (44%)	3 (2%)	87 (60.9%)
Total	34 (23.7%)	90 (62.9%)	19 (13.2%)	143 (100%)

Discussion

This investigation shows how BMAC's success in reducing osteoarthritic knee sufferings in Iraqi patients. This paper included 300 Iraqi patients suffering from grades 1-3 Kellgren-Lawrence Radiological Grading osteoarthritic knees, aged (35- 64) years, from both sexes after oral consent at Al Zahrawy Center in Baghdad over six months. The authors assessed pain level through a simplistic verbal pain scale. Table 1 shows good sample size leads to notable results and a tenable conclusion.

It is a retrospective research, including its expected bias. Furthermore, it is the first report and successful report of the BMAC procedure in Iraq, according to our search in Google Scholar, PubMed, and Iraqi academic scientific journals. Women were the predominant sufferers that might designate the consequence of hard work or an outcome of multiple gestations. Accordingly, in Iraqi female life, this is a logical explanation of healthy productivity [12-13].

The commoner group is grade two from the four radiological grades of Kellgren- Lawrence of osteoarthritic knees, which is a reasonable justification of the need for hope for osteoarthritic healing in these patients. Hence, patients who had grade three or four had little benefit from the surgical or the conventional treatment like the Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs plus the general advice [14-15].

Table 2 displays sixty-four patients (0.7 %) who was discontinuing their follow-up. There are many causes of this discontinuation include the loss of interest, the inadequate satisfaction of BMAC, the far home, and the high costs [16].

Table 3, showing grade three and four patients respond poorly. Accordingly, these grades indicate the severity of osteoarthritis (osteophytes and severe cartilage degeneration) that require total knee replacement. Subsequently, these cases did not benefit from single BMAC injections, so they may need two-three injections to enhance cartilage healing and alleviate their pain [16-17]. Thus, the hindrance of the BMAC procedure can be because of the insufficient red blood cells in the sample, the quantity of BMAC, or the way of aspiration [18]. The poor response of grade three to the BMAC made in trouble. Further, authors endeavor new solutions to achieve the best outcomes for grade three. Subsequently, we tried different doses and extra techniques over five years (2010-2016) to avoid failures and improve the BMAC's outcomes.

A single BMAC has been given to 143 sufferers in the sixth month, which is a real advancement against knee osteoarthritis to achieve a drop in knee pain, plus a single BMAC injection which is a good result. Accordingly, many earlier worldwide experiments that approved BMAC procedures and followed up their patients for two years included lower than 150 patients in their studies. Moreover, in each of these studies, there were many cases unsatisfied on BMAC [8].

Diabetic patients were excluded from BMAC injection due to low immunity and higher susceptibility to infection, as in the female who developed septic knee complications in this study. Further, this patient experienced steady rising knee pain after BMAC injection, so she backtracked on her third day. Furthermore, this patient was assumed as a case of the septic knee, so we started vigorous knee treatments by proper antibiotics, plus a knee brace till her symptoms went [19].

The BMAC was re-injected in ninety-five patients in grade three or four Kellgren-Lawrence grades. Accordingly, this corresponds thoroughly to the austerity of cartilage degeneration and the presence of osteophytes [20-21]. BMAC contains undifferentiated stem cells that are much more potent than autologous platelet-rich plasma (PRP) that contains only growth factors [22-23]. Subsequently, this significant difference makes (BMAC) more effective in cartilage regeneration and symptomatic relief [24].

Authors choose the BMAC procedure other than replicating preceding Iraqi papers. Therefore, the BMAC succeeds in relieving our patients suffering, evident in their facial expressions and gratitude emotions, plus acknowledgment. We hope to help our patients and expand BMAC benefits with more clinical applications in other joints and different disease.

Conclusion

Our findings are the first successful report of BMAC in Baghdad city. Indeed, the Bone Marrow Aspirate Concentrate procedure contributed to relieve osteoarthritic knee sufferings in Iraqi patients, with a high response rate.

Conflict of interest

Authors have no conflict of interest.

References

1. Hernigou P. The history of bone marrow in orthopaedic surgery (part I trauma): trepanning, bone marrow injection in damage control resuscitation, and bone marrow aspiration to heal fractures. *Inter Ortho (SICOT)*. 2020;44: 795-808. <https://doi.org/10.1007/s00264-020-04506-z>
2. Hutchings G, Moncrieff L. Bone Regeneration, Reconstruction and Use of Osteogenic Cells; from Basic Knowledge, Animal Models to Clinical Trials. *J. Clin. Med.* 2020;9(139): 430-441. <https://doi.org/10.3390/jcm9010139>.
3. Manchikanti L, Centeno CJ. Bone Marrow Concentrate (BMC) Therapy in Musculoskeletal Disorders: Evidence-Based Policy Position Statement of American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP). *Pain Phys.* 2020;23:E85-E131. <https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=NzAyNQ%3D%3D>
4. Morey KJ, Joseph P. Stem Cell Injections for Musculoskeletal Pathology An Overview for the Sports Medicine Professional. *Stren Cond J.* 2019; 41(6): 75-86. Doi: <https://doi.org/10.1519/SSC.0000000000000500>
5. Everts PA, Malanga GA. Assessing clinical implications and perspectives of the pathophysiological effects of erythrocytes and plasma free hemoglobin in autologous biologics for use in musculoskeletal regenerative medicine therapies. A review. *Reg Ther.* 2019; 11: 56-64. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2019.03.009>
6. GURSOY S, AKKAYA M. Functional outcomes of bone marrow aspirate concentrate application in osteoarthritis of the knee. *Medicine.* 2019. Corpus ID: 81394032. DOI: <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20190076>
7. Jessica W. Stem Cell Therapy as an Alternative for Osteoarthritis of the Knee. Honors Theses. 2020; 67: 61-70. <https://digitalcommons.assumption.edu/honorstheses/67>
8. Hammadi AM, Azeez WA. First Report on Stem Cell Transplant From Iraq. *Exp Clin Transplant.* 2017;15 (Suppl 1):133-135. DOI: <https://doi.org/10.6002/ect.mesot2016.P21>
9. Zahrawy center. kztorrent.info. Available from: <https://kztorrent.info/PbsDff3b-isLc8fQhEDqWQw>. [Accessed 24 Nov 2021].
10. Zahrawy center. www.helios-gesundheit.de. Available from: <https://www.helios-gesundheit.de/kliniken/huenfeld/>. [Accessed 24 Nov 2021].
11. Keenan OIF, Holland G. Correlations between radiological classification systems and confirmed cartilage loss in severe knee osteoarthritis. *Bone Joint J.* 2020;102-B(3):301-309. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.102B3.BJJ-2019-0337.R1>
12. Al-hafith O, Satish B K. A systematic assessment of architectural approaches for solving the housing problem in Iraq *Front. Archit. Res.* 2018;24: 54-62. <https://doi.org/10.1016/j.foar.2018.07.001>
13. Aldabbagh RO, Al-Qazaz HK. Knowledge and Practice of Contraception Use Among Females of Child-Bearing Age in Mosul, Iraq. *Int J Womens Health.* 2020; 12: 107-113. doi: <https://doi.org/10.2147/IJWH.S231529>
14. Gwynne-Jones JH. The Outcomes of Nonoperative Management of Patients With Hip and Knee Osteoarthritis Triaged to a Physiotherapy-Led Clinic at Minimum 5-Year Follow-Up and Factors Associated With Progression to Surgery. *J Arthro.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2020.01.086>

15. Cleveland RJ, Alvarez C. The impact of painful knee osteoarthritis on mortality: a community-based cohort study with over 24 years of follow-up. *Osteo Cart*. 2019;27(4): 593-602. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.12.008>
16. Keeling LE. Bone Marrow Aspirate Concentrate for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Amer J Spor Med*. 2021. <https://doi.org/10.1177/03635465211018837>
17. Vina MF, Camozzi LB. A single dose of bone marrow mononuclear cells (BMMNCs) and bone marrow aspirate concentrate (BMAC) for the treatment of knee OA. First 6 months of follow up. *Cyto*. 2019; 21(5): S 76-S77. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2019.03.479>
18. Oliver O, Awan T. Single- Versus Multiple-Site Harvesting Techniques for Bone Marrow Concentrate: Evaluation of Aspirate Quality and Pain. *Orth J Spor Med*. 2017; 5(8): 23-31. <https://doi.org/10.1177/2325967117724398>
19. Elsisy JG, Liu JN. Bacterial Septic Arthritis of the Adult Native Knee Joint A Review. *JBJS Reviews*. 2020;8(1): e0059. doi: <https://doi.org/10.2106/JBJS.RVW.19.00059>
20. Abbassy AA, Trebinjac S. The use of cellular matrix in symptomatic knee osteoarthritis. *Bosn J of Basic Med Sci*. 2019;20: 97-102. DOI: <https://doi.org/10.17305/bjbms.2019.4205>
21. Cavinatto L, Hinckel BB. The Role of Bone Marrow Aspirate Concentrate for the Treatment of Focal Chondral Lesions of the Knee: A Systematic Review and Critical Analysis of Animal and Clinical Studies. *Arthroscopy: JARS*. 2019; 35(6): 1860-1877. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2018.11.073>
22. Kumar A, Kadamb AG. Understanding the Role of Platelet Rich Plasma, Bone Marrow Concentrate, Micro Fragmented Adipose Tissue, Stromal Vascular Fraction and Stem Cell in Osteoarthritis of the Knee: It's Time to Wake Up!. *EC Orthopaedics* 10.9 (2019): 804-812. <https://www.econicon.com/ecor/pdf/ECOR-10-00496.pdf>
23. Moatshe G, Morris ER. Biological treatment of the knee with platelet-rich plasma or bone marrow aspirate concentrates. *Acta Ortho*. 2017; 88(6): 23-30. <https://doi.org/10.1080/17453674.2017.1368899>
24. Gobbi A, Dallo I. Editorial Commentary: Biological Cartilage Repair Technique—An “Effective, Accessible, and Safe” Surgical Solution for an Old Difficult Biological Problem. *Arthroscopy: J. Arth Relat Surg*. 2020; d Arab Emirates, 2010: Varna Bulgaria.

Revue de littérature

L'impact de la maladie d'Alzheimer sur l'aspect cognitif et sa prise en charge cognitive

The impact of Alzheimer's disease on the cognitive aspect and its cognitive management

Sara SAHRAOUI 1,2. Laurent LEFEBVRE 1

1 l'Université de Mons, Mons (Belgique)

2 Université Mouloud Mammeri, Tizi-Ouzou (Algérie)

Auteur correspondant: sara.sahraoui@ummto.dz soumis le 20/04/2021 ; accepté le 18/08/2021 ; publié le 26/12/2021

Citation: SAHRAOUI S, et al. L'impact de la maladie d'Alzheimer sur l'aspect cognitif et sa prise en charge cognitive (2021) J Fac Med Or 5 (2) : 701-712

DOI : <https://doi.org/10.51782/jfmo.v5i2.128>

MOTS CLÉS

Maladie d'Alzheimer,
Fonctionnement cognitif,
Prise en charge cognitive

Résumé

Le processus de vieillissement cognitif du type Alzheimer s'accompagne de changements physiologiques et de modifications des capacités cognitives. Les travaux effectués sur le fonctionnement cognitif des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (MA) ont fourni une meilleure description des perturbations cognitives engendrées par cette maladie.

Ces perturbations sont dominées par une déficience de certains systèmes de mémoire, notamment, la mémoire épisodique, la mémoire sémantique et la mémoire de travail, le tout suivi par une déficience du langage et des fonctions exécutives.

Nous présentons brièvement dans ce travail un aperçu général sur la maladie d'Alzheimer suivi d'une présentation d'un aspect cognitif sur cette maladie contenant les particularités de l'effet de la MA sur le fonctionnement mnésique et les principales démarches de la stimulation cognitive et la prise en charge du langage dans cette maladie.

Cette présentation des démarches de la thérapie cognitive du langage ainsi que les différentes techniques de prise en charge des déficits cognitifs dans la maladie d'Alzheimer peuvent fournir des connaissances permettant de proposer une prise en charge adaptée pour les patients bilingues atteints, vu que cette maladie nécessite des interventions adaptées et spécifiques.

KEY WORDS

Alzheimer's disease,
Cognitive functioning,
Cognitive language therapy

Abstract

The cognitive pathological aging process of Alzheimer's diseases (AD) accompanied by physiological changes and modifications in cognitive abilities. Most of the work carried on cognitive functioning of AD patients has provided a better description of the cognitive disturbances caused by this disease.

These disturbances are dominated by a deficiency in certain memory systems, in particular episodic memory, semantic memory and working memory, followed by a deficiency in language production and comprehension and in executive function.

We briefly present in this work a general overview on Alzheimer's disease followed by a presentation of a cognitive aspect of this disease enclosing the particularities of the effect of AD on memory function and the main approaches to cognitive stimulation and language therapy.

This presentation of the cognitive language therapy approaches as well as the different techniques for managing cognitive deficits in Alzheimer's disease can provide knowledge enabling to offer adapted care for bilingual patients with AD since this disease requires adapted and specific interventions.

1. Introduction

La maladie d'Alzheimer est un trouble neurocognitif amnésique qui apparaît le plus habituellement chez les personnes âgées, malgré cela, elle n'est pas une conséquence de vieillissement ; c'est une affection neurodégénérative qui entraîne une lente dégénérescence progressive, durable et irréversible de certaines cellules nerveuses. Ce sont les neurones localisés dans la région de l'hippocampe, siège de la mémoire, qui sont les premiers atteints. Pour cela, la maladie d'Alzheimer est toujours associée à la perte de mémoire mais progressivement d'autres zones du cerveau sont touchées. Cela entraîne le déclin continu d'autres capacités cognitives telles que le langage, les capacités d'orientation dans le temps et dans l'espace, la reconnaissance des objets et des personnes, le raisonnement et la réflexion. Tous ces troubles, accompagnés chez certains malades par des manifestations psychologiques, conduisent à une perte d'autonomie et réduisent progressivement la qualité de vie des malades et de leurs proches. Il s'agit d'un déclin par rapport à l'état antérieur. Le déclin cognitif et notamment mnésique est important à cerner pour une meilleure compréhension des symptômes langagiers engendrés par cette maladie ainsi que pour le choix de la bonne piste de prise en charge. Dans cette revue de la littérature, nous nous proposons d'aborder deux questions relatives à l'impact de la MA sur le fonction-

nement mnésique et à la prise en charge neuropsychologique et cognitive de la MA qui sont : l'impact de la MA sur le fonctionnement mnésique et les principales démarches de la prise en charge neuropsychologique et cognitive de cette maladie.

2. Aperçu général de la Maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer a été définie pour la première fois par le neuropathologiste et psychiatre allemand Aloïs Alzheimer en 1907 [1] qui a suivi une patiente de 51 ans nommée Auguste Deter. Cette patiente a présenté des symptômes qui ne correspondaient à aucun autre trouble mental connu (des comportements très étranges comprenant une perte profonde de la mémoire). Après le décès de sa patiente en 1906, une autopsie a été pratiquée, son cerveau a été examiné et des coupes ultra-fines, placées sur des lames, ont été colorées et examinées au microscope [2]. Les résultats ont montré une diminution profonde de la taille et de la masse du cerveau (atrophie) de cette patiente et parallèlement à la diminution spectaculaire de la taille, des adiposités anormales s'enchevêtraient à l'intérieur et autour des cellules du cerveau (des plaques séniles). La nature de ces adiposités anormales a été bien identifiée avec l'avènement du microscope électronique en 1931. Les scientifiques ont découvert que les dépôts anormaux étaient composés de protéines anormalement modifiées (b-amyloïde et tau).

Le b-amyloïde est un composant majeur des plaques, habituellement situé en dehors des neurones et perturbe les connexions entre eux. En revanche, la protéine tau hyperphosphorylée est un composant clé des enchevêtrements appelés dégénérescence neurofibrillaire (DNF), présents dans les neurones et perturbe la transmission des signaux [3]. L'organisation mondiale de la santé (OMS) a défini la maladie d'Alzheimer comme une « maladie cérébrale dégénérative primaire, d'étiologie inconnue et qui présente des altérations neuro-pathologiques et neurochimiques caractéristiques. Elle commence en général, de façon insidieuse et lente et évolue progressivement pendant plusieurs années » [4]. L'évolution de cette affection neurodégénérative du système nerveux central caractérisée par des lésions neuropathologiques spécifiques (DNF) et plaques séniles (PS) conduit à une atteinte des fonctions cognitives (langage, calcul, jugement, praxies, gnosies...etc) et à des troubles de la personnalité, d'une façon suffisamment importante pour altérer la vie quotidienne du patient et de ses proches.

En l'insuffisance de marqueurs biologiques pathognomoniques, le diagnostic de la maladie d'Alzheimer reste incertain. Bien que la neuro-imagerie cérébrale (tomodensitométrie, IRM...etc) s'est beaucoup développée pour permettre de visualiser le cerveau et son fonctionnement, à l'heure actuelle, il n'y a pas d'examen qui censure le diagnostic de la MA (Probable). Les outils de diagnostic (clinique, neuropsychologique et d'imagerie cérébrale) fournissent certes des éléments importants pour écarter d'autres causes que la MA qui peuvent se manifester par des signes semblables à ceux de la MA tels que les tumeurs cérébrales, néanmoins ; la certitude du diagnostic n'est possible qu'après le prélèvement d'un fragment du tissu cérébral (biopsie)[4].

Des recommandations d'unification de la démarche diagnostique ont été proposées par la haute autorité de santé française [4]. Cette démarche débute par un entretien d'anamnèse (antécédents médicaux, personnels et familiaux, symptômes perçus) avec le malade et son accompagnateur, suivi d'un examen clinique qui évaluera son état de santé général (cardio-vasculaire, neurologique, somatique... etc) et le degré d'atteinte des fonctions cognitives. Ensuite, interviennent les examens biologiques permettant d'écarter toute autre cause curable que la maladie d'Alzheimer ou de dépister une autre maladie associée. On conclut avec un examen systématique de neuro-imagerie (IRM) [4].

Le diagnostic de la MA et le suivi de l'évolution maladie reposent également sur des critères cliniques. Ces critères sont établis à l'aide des échelles d'évaluation et de repérage (MMSE, Test de l'horloge et Test des 5 mots), des échelles de diagnostic (ADAS, SIB, CIBIC et CIBIC-...etc), des outils de la neuro-imagerie et des examens neurologiques et biologiques. Les critères diagnostiques de la MA les plus utilisés

sont ceux du DSM-5, du NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) et du NIA-AA (National Institute on Aging-Alzheimer's Association) [5].

2.1. Diagnostic différentiel de la MA selon les nouveaux critères du DSM-5

La cinquième version du "diagnostic and statistical manual of mental health" paru en 2013 a mis tous les troubles mentaux liés à des pathologies cérébrales telles que la maladie d'Alzheimer qui est la plus fréquente, dénommés démences dans les versions précédentes, sous le nom de troubles neurocognitifs (TNC). Un trouble neurocognitif est un déclin significatif d'un ou plusieurs domaines cognitifs par rapport au niveau de performance individuel antérieur. Un bon diagnostic différentiel nécessite une meilleure distinction des pathologies autres que la maladie d'Alzheimer et en particulier les atteintes fronto-temporales. Les critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer selon le DSM-5 reprennent ceux des TNC, en précisant que c'est une maladie insidieuse à début bénin qui se développe progressivement, en spécifiant le caractère probable de la maladie (existence d'une atteinte génétique, histoires familiales et tests génétiques) et en différenciant l'atteinte majeure de l'atteinte légère. A cet égard, Belin [6] rajoute que ces critères ignorent le profil neuropsychologique précis qui concerne les troubles de mémoire hippocampique ainsi que l'utilisation des examens complémentaires tel que l'IRM.

Pour une meilleure caractérisation cognitive des pathologies autres que la maladie d'Alzheimer et en particulier les atteintes frontotemporales, les tests neuropsychologiques doivent évaluer les fonctions exécutives, la mémoire, l'apprentissage, le langage, les praxies ainsi que l'attention et la cognition sociale (ces deux domaines sont rajoutés dans le DSM5). Les critères diagnostiques distincts de TNC majeurs et TNC légers se basent sur l'effet de la maladie, sur l'autonomie de la personne et sur les activités de la vie quotidienne.

Les troubles neurocognitifs légers (MCI pour Mild Cognitive Impairment) se caractérisent le plus souvent par le déclin d'un seul domaine cognitif sans troubles de l'autonomie, alors que les troubles neurocognitifs majeurs (Démences) se définissent le plus souvent par une atteinte significative touchant un ou plusieurs domaines cognitifs accompagnée d'une perte de l'autonomie [6].

2.2. Traitements médicamenteux spécifiques

Il n'existe pas actuellement de traitement préventif ou curatif, néanmoins, les traitements spécifiques de la MA (Les

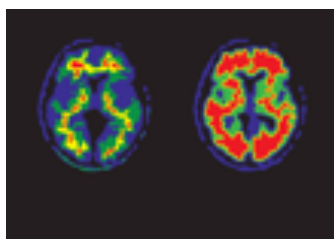
inhibiteurs de la cholinestérase et la mémantine) servent à ralentir la progression des symptômes de la maladie et non pas à stopper l'évolution des lésions cérébrales. En conséquence, une prise en charge non médicamenteuse et un accompagnement relationnel thérapeutique sont recommandées [7]. L'utilisation des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (donépézil, galantamine et rivastigmine) est recommandée pour le stade débutant de la maladie alors que l'antagoniste des récepteurs glutamatergiques NMDA (mémantine) est recommandé au stade sévère (MMSE < 10) de la MA.

Compte tenu de l'efficacité modeste, l'utilisation des traitements pharmacologiques nécessite beaucoup de prudence. La décision de l'usage, prise après une discussion éclairée entre le médecin, le patient et ses aidants, doit prendre en considération le rapport bénéfices/risques du médicament prescrit [4] et les données cliniques (des antécédents cardiaques ou autres).

2.3.Aspects neurobiologiques de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer résulte d'une dégénérescence progressive du cerveau. La figure 1 montre la comparaison d'un cerveau normal (à gauche) et d'un cerveau d'un patient atteint de la MA (à droite). Une différence importante entre l'activité cérébrale de deux cerveaux est clairement mise en évidence, les couleurs rouges et jaunes présentent les zones de haute activité, alors que le bleu et le noir présentent des zones de faible activité cérébrale. La confirmation du diagnostic neuro-pathologique de la MA se base sur la présence de DNF et PS dans le cerveau et surtout sur leur nombre et leur topographie [8].

Figure 1. comparaison d'un cerveau atteint par la MA (à droite) à un cerveau sain (à gauche) : Les zones de haute activité cérébrale (le rouge et le jaune) et les zones de faible activité cérébrale (le bleu et le noir) (Basé sur [8])



2.3.1.Dégénérescences neurofibrillaires

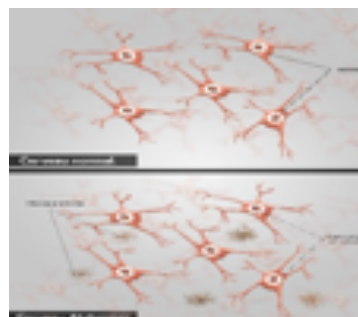
Dans le cytoplasme des neurones, la neurofibrille est un constituant du cytosquelette participant au transport cellulaire. Cette structure filamenteuse normale est de nature protéique (la protéine Tau). Dans la maladie d'Alzheimer,

la protéine Tau est endommagée et les neurofibrilles s'enchevêtrent, créant ainsi des paquets. Ceci provoque un dysfonctionnement du métabolisme du neurone[9-10].La dégénérescence neurofibrillaire s'installe progressivement et irréversiblement dans le cerveau du patient atteint de la maladie d'Alzheimer, elle suit le cheminement chronologique suivant : les structures limbiques impliquées particulièrement dans les processus émotionnels et motivationnels (cortex entorhinal), puis l'hippocampe (mémoire), ensuite les aires d'association temporale et pariétale (mises en jeu dans les processus cognitifs d'apprentissage) et enfin le cortex moteur[11].

2.3.2.Plaques séniles

Les plaques séniles (PS) sont des lésions sphériques situées dans les espaces extracellulaires et qui se présentent sous forme de dépôts de protéines (peptide Bêta-amyloïde), elles siègent avec prédilection dans le cortex cérébral au niveau des axones et près des neurones en cours de dégénérescence [10] (Figure 2). Les PS sont des structures anormales résultant de la coupure de la protéine transmembranaire (Amyloid-beta precursorprotein) appelée APP. Dans un cerveau non malade, l'APP est coupée presque exclusivement par la sécrétase, elle est métabolisée et disparaît complètement, tandis que dans un cerveau malade (MA), la sécrétase n'agit pas seule, d'autre enzymes interviennent, ceci engendre une collection de ces peptides sous forme d'amas qui se déposent en plaques séniles [11].

Figure 2. plaques séniles et dégénérescence neuro fibrillaire) (Basé sur [10-11])



3.Effets de la maladie d'Alzheimer sur le fonctionnement mnésique

Les difficultés mnésiques constituent souvent le premier

signe de la maladie d'Alzheimer, c'est pour cela que les tests de la mémoire épisodique (l'encodage et la reconnaissance) et de la mémoire sémantique constituent généralement les marqueurs neuropsychologiques les plus sensibles pour le diagnostic de cette maladie [12]. Le déficit langagier lié à la MA ne peut pas être dissocié du déficit mnésique.

Les conclusions des recherches [13-17] sur les troubles de mémoire dans la MA montrent que la mémoire procédurale est relativement résistante à la MA alors que les systèmes de mémoire déclarative sont précocement perturbés.

3.1. Mémoire à long terme

La capacité de mémorisation de la mémoire à long terme est illimitée. Ce type de mémoire englobe trois systèmes différents (la mémoire sémantique, la mémoire épisodique et la mémoire procédurale) [18].

3.1.1. Mémoire déclarative

3.1.1.1. Mémoire sémantique

Bien que la mémoire sémantique résiste aux effets de l'âge, la perturbation de cette dernière se manifeste très tôt dans la MA [19]. La constance d'une atteinte de la mémoire sémantique constitue un des marqueurs neuropsychologiques conduisant à proposer un diagnostic en faveur d'une MA. Cette atteinte se manifeste généralement par un discours vague, des circonlocutions et par le manque du mot ; cependant, le manque du mot apparaît davantage dans les tâches de dénomination où le patient ne peut pas le compenser comme dans le langage spontané. Ce type de perturbation est expliqué soit par un trouble d'accès aux concepts, soit par une perte de ces concepts [17].

Différentes études ont tenté de vérifier l'hypothèse de la détérioration de la mémoire sémantique chez les patients atteints de la MA en utilisant différentes épreuves telles que la dénomination, la désignation et la définition. L'étude de Butters et al. [13] sur les troubles de mémoire chez des patients atteints d'amnésie, de la maladie d'Alzheimer et de démences, a montré une perturbation précoce de la mémoire sémantique. Des tâches de la mémoire sémantique (Letter and category fluency) ont été administrées aux patients atteints de la maladie d'Alzheimer (stade léger), de la maladie de Huntington (HD) et de Korsakoff et aux alcooliques ; les résultats ont montré que les performances des patients atteints d'Alzheimer léger se différencient de celles des trois autres groupes de patients. Les patients HD et Korsakoff ont montré des déficits (modérés ou sévères) dans les deux tâches de fluence, tandis que les patients atteints de la MA n'ont montré des déficits que dans la tâche de fluence de catégorie.

Hodges et Patterson [14] ont évalué la mémoire sémantique de 52 sujets atteints de la MA et 24 sujets témoins. Le groupe de sujets atteints de la MA a été divisé en trois sous-groupes en fonction de la gravité de leur maladie (Léger, modéré et avancé) (score du test / the Mini-Mental State Examination). Les sujets atteints de la MA légère ont rencontré des difficultés dans plusieurs épreuves de la mémoire sémantique (fluence des catégories, dénomination des dessins au trait, dénomination en fonction de la description verbale, réponse aux questions portant sur les caractéristiques sémantiques et appariement image-image non verbale (test des pyramides et des palmiers), tandis que le groupe de patients atteints de la MA modérée et avancée ont montré plus de difficultés dans l'appariement image-mot.

Humbert et Chainay [20] ont comparé les effets d'amorçage sémantique de 8 patients atteints de la MA modérée à ceux de 8 sujets contrôles. Un ensemble de tâches explicites (dénomination, appariement et catégorisation) et implicites (dénomination avec amorçage) a été administré afin d'évaluer les performances sémantiques d'une part et l'effet d'amorçage d'autre part. Les patients atteints de la MA ont obtenu des scores significativement inférieurs à ceux des sujets contrôles dans les tâches évaluant les performances sémantiques; ces scores inférieurs étaient plus identifiables pour les catégories naturelles que pour les catégories artefacts. Les chercheurs ont conclu que l'effet d'amorçage change en fonction de la catégorie sémantique des connaissances et que l'atteinte sémantique observée chez les patients atteints de la MA est liée à la détérioration des connaissances (la mémoire sémantique) et non pas à l'accès à ces connaissances.

3.1.1.2. Mémoire épisodique

Ce type de mémoire semble être affecté très précocement dans la MA [18]. Les patients atteints de la MA ou leurs proches se plaignent d'oublis d'objets, de rendez-vous et d'événements récents ...etc. Ces difficultés à restituer des souvenirs personnels observés au stade débutant de la maladie sont caractérisées par le gradient temporel de Ribot (les souvenirs récents sont plus touchés que les souvenirs anciens). Cette difficulté à acquérir de nouvelles informations (amnésie antérograde) est expliquée par un défaut d'encodage des informations associé à des déficits du stockage et de récupération [17]. Dans le but de différencier le profil de la déficience cognitive de la maladie d'Alzheimer de celui de la démence vasculaire sous-corticale, Graham et al. [16] ont soumis 57 sujets (19 patients atteints de la maladie d'Alzheimer, 19 patients atteints de démence vasculaire sous-corticale et 19 sujets témoins) à une batterie de 33 tests évaluant la mémoire épisodique, la mémoire sémantique, le fonctionnement exécutif / attentionnel et les compétences

visuo-spatiales et perceptuelles. Les résultats ont montré que la mémoire épisodique des patients atteints de la maladie d'Alzheimer est plus affectée que celle des patients atteints de démence vasculaire, tandis que la mémoire sémantique des patients atteints de démence vasculaire est plus affectée. L'étude de Butters et al. [13] montre également une perturbation précoce de la mémoire épisodique. Des tâches de mémoire épisodique ont été administrées à des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (stade léger), des patients atteints de la maladie de Huntington (HD), des patients Korsakoff et des patients alcooliques. Les résultats ont montré que les patients atteints de la maladie d'Alzheimer commettent plus d'erreurs de préservation que les autres groupes. Hodges et al. [14] ont évalué la mémoire épisodique de 52 patients atteints de la MA et de 24 sujets témoins en utilisant le subtest de mémoire logique de l'échelle de mémoire de Wechsler, le test de mémoire de reconnaissance (rappel de 50 photographies en noir et blanc de visages masculins inconnus) et la reproduction de figure complexe de Rey sans avertissement préalable. Tous les patients MA ont présenté un déficit profond en mémoire épisodique (rappel tardif). A cet égard, les auteurs [14] ont rajouté que ce déficit profond en mémoire épisodique est peut-être considéré comme un marqueur précoce et particulièrement sensible à la MA.

3.1.2. Mémoire non déclarative

3.1.2.1 . Mémoire procédurale

La mémoire qui nous permet d'apprendre, d'automatiser et de pratiquer des habiletés motrices et perceptives, tel que conduire une voiture, est bien la mémoire procédurale [18]. L'apprentissage de procédures cognitives a été très peu étudié dans la maladie d'Alzheimer. Le peu de travaux dans ce domaine [21] indique que les informations stockées en mémoire procédurale ne sont pas touchées par la MA et que les procédures déjà acquises sont relativement résistantes à cette maladie, cependant la présence d'autres troubles cognitifs, tels que les troubles de la mémoire épisodique ou de la mémoire de travail peuvent participer à l'altération des phases initiales de l'apprentissage avant que celui-ci soit automatisé.

L'étude de Beaunieux [21] a proposé un protocole d'apprentissage procédural (moteur et cognitif) à un échantillon composé de sujets jeunes sains, de sujets âgés sains et des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Les résultats ont démontré un effet de la MA sur la rétention de la procédure motrice et sur le niveau de performance à la tour de Hanoi, cependant, il n'existe pas d'effet d'âge sur la capacité à améliorer les performances lors de l'apprentissage procédural. La chercheuse a expliqué ces modifications par l'altération de la mémoire de travail.

3.1.2.2 . Amorçage

Les études examinant les performances de la mémoire implicite dans la maladie d'Alzheimer ont donné des résultats contradictoires. D'une part, les patients atteints de la MA montrent des performances non altérées dans certaines études [20, 23, 24, 25], cependant, d'autres études [26, 27] suggèrent que ces performances d'amorçage disparaissent avec le temps. Cette divergence de résultats sur l'amorçage est expliquée par des variations méthodologiques (instructions d'encodage) [25].

Norton et Ostergaard [26] ont comparé les scores d'amorçage de 12 patients âgés sains et 12 patients âgés atteints de la MA et issus d'un test d'identification de fragments d'images (a Picture fragment identification test). Les résultats ont révélé que les patients atteints de la MA présentaient un amorçage significativement altéré par rapport aux participants témoins. Ceci correspond aux résultats obtenus par Motomura, N., Tomota, Y. and Seo [27]. Ces chercheurs ont comparé les effets d'amorçage de 590 patients atteints de la MA modérée à ceux de 703 sujets. Les résultats ont révélé un amorçage altéré par rapport aux participants témoins.

L'étude de Ballesteros et Reales [23] a comparé l'effet d'amorçage perceptuel obtenu par 12 patients atteints de la MA à celui obtenu par 12 jeunes adultes et par 12 sujets âgés sains lors d'un test de présentation au toucher de 40 objets familiers (légumes, outils, objets de soins personnels, objets ménagers). Les résultats montrent un amorçage chez les patients atteints de la MA, similaire à celui des autres participants. Ceci correspond aux résultats obtenus par Humbert et Chainay [20]. Ces chercheurs ont comparé les effets d'amorçage sémantique de 8 patients atteints de la MA modérée à ceux de 8 sujets contrôles en utilisant des tâches implicites (dénomination avec amorçage). Ces chercheurs ont montré que l'accès aux connaissances sémantiques (l'amorçage) n'est pas affecté en lui-même dans la MA mais il change en fonction de la catégorie sémantique des connaissances (naturelles ou catégories artefacts).

Millet et al. [24] ont également étudié l'amorçage à long terme chez 20 patients atteints de la MA et 20 sujets témoins en utilisant un test de rappel sélectif et ciblé (Cued5 elective Reminding Test) constitué de tâches d'identification de mots. Les résultats ont démontré que les patients atteints de la MA ont présenté un effet d'amorçage à long terme similaire à celui présenté par le groupe de sujets témoins. Afin de répondre à la question de divergence de résultats sur l'amorçage, Millet et al. [25] ont effectué une méta-analyse sur 678 patients atteints de la MA et 640 sujets contrôles dans le but d'évaluer l'effet des variations méthodologiques telles que les instructions fournies lors de l'encodage sur

l'effet de l'amorçage de mots dans la MA. Les résultats ont montré que les patients atteints de la MA manifestent un amorçage équivalant à celui des sujets contrôles lorsque les conditions de codage nécessitent un jugement sémantique ou une génération de mots mais l'effet d'amorçage est altéré lorsque les conditions de codage consistent en la lecture ou l'évaluation des mots.

3.2.Mémoire de travail

De nombreuses études [28-29-30] se sont intéressées au fonctionnement de la mémoire de travail dans la maladie d'Alzheimer. La plupart de ces études déclarent une atteinte importante de la mémoire de travail affectant certains composants de celle-ci. La fonction de la boucle phonologique reste intacte au stade préclinique et au stade précoce de la MA, tandis qu'elle devient de plus en plus altérée avec la progression de la maladie. La fonction du calepin visuo spatial est également affectée ainsi que celle de l'administrateur central qui peut être atteinte au stade léger et même au stade préclinique de la maladie [31].

L'étude de Baddeley et al. [28] a interrogé le fonctionnement altéré de l'administrateur central chez les patients souffrant de la MA. Les résultats obtenus de la comparaison des performances de la mémoire de travail des patients souffrant de la MA avec ceux des participants âgés sains et avec ceux des participants jeunes sains ont révélé que la mémoire de travail semble être altérée en raison de la défaillance de l'administrateur central. Cette altération est plus présente lorsque les patients atteints de la MA sont invités à effectuer simultanément deux tâches (combinaison d'une tâche de suivi à une des trois tâches suivantes : suppression articulaire, temps de réaction simple à une tonalité et l'empan auditif des chiffres), ensuite l'étude ultérieure de Baddeley et al. [29] a suivi la même population de l'étude précitée durant les six à douze mois suivants. Cette deuxième étude avait pour but de savoir vérifier si les résultats de l'étude précédente pouvaient être interprétés par une capacité de traitement limitée (double tâche / tâche unique) ou par la difficulté de la tâche en elle-même. Les résultats suggèrent que la détérioration progressive de la performance de la mémoire de travail décelée chez les patients atteints de la MA est liée à la nécessité ou non de l'exécution d'une tâche unique ou d'une double tâche et ne dépend donc pas du niveau de difficulté de la tâche. Stopford et al. [32] ont également effectué une comparaison de la performance de la mémoire de travail des patients atteints de la MA légère à celle des patients amnésiques et celle des patients atteints

de démence fronto temporale. Les patients atteints de la MA et les patients atteints de démence fronto temporale ont tous présenté des performances réduites, tandis que les patients amnésiques ont bien performé. Ces déficiences chez les patients atteints de la MA ont été interprétées en matière de déficits d'attention influencée par la charge d'informations (capacité réduite de mémoire de travail).

4.Prise en charge neuropsychologique et cognitive de la maladie d'Alzheimer

4.1.Démarche de la thérapie cognitive

À la différence des approches classiques de la rééducation du langage qui envisagent des thérapies en fonction des symptômes présentés, la thérapie cognitive trouve sa spécificité dans l'application des modèles de la neuropsychologie cognitive et propose des programmes thérapeutiques en fonction de la nature des troubles sous-jacents. Autrement dit, le diagnostic a une place principale en termes d'interprétation des troubles [33]. La démarche de la rééducation cognitive se déroule en deux étapes, d'abord le diagnostic ensuite l'application du traitement.

4.1.1.Diagnostic

À la différence des diagnostics classiques, le diagnostic cognitif s'effectue au niveau de la nature du trouble et non au niveau du symptôme ; autrement dit, ce type de diagnostic cherche une interprétation des troubles dans le but de formuler une hypothèse sur le mécanisme du trouble [33]. Le diagnostic présente le point d'ancrage de la rééducation dans l'approche cognitive. La nature des troubles de langage peut être déduite à partir d'un modèle représentant la structure fonctionnelle du système langagier. Le diagnostic de type cognitif se base sur la localisation du déficit cognitif et sur le tableau sémiologique relatif au dysfonctionnement d'une ou plusieurs des composantes du système langagier (par ex. difficulté d'accès aux représentations, dégradations des représentations). La comparaison des productions langagières du patient avec les productions langagières prédites par les modèles théoriques chez le sujet sain permettra d'identifier et de déterminer les niveaux de traitement de l'information langagière perturbés [33].

4.1.2.Application d'un traitement

La localisation du déficit cognitif et la nature du trouble guide le thérapeute dans le choix de ses pistes d'interventions (stratégies et techniques). Selon Lambert [33], le thérapeute utilise les mêmes outils utilisés dans l'approche empirique (telle que la dénomination d'images par l'usage ou la dénomination avec aide par l'ébauche orale et la désignation d'images).

Cependant, il doit sélectionner et choisir les items pouvant solliciter de façon aussi spécifique que possible la composante cognitive qu'il souhaite travailler. Ce choix doit prendre en considération la possibilité de mesurer l'amélioration apportée par le traitement cognitif adopté et de la distinguer d'une amélioration liée à une récupération spontanée.

Le thérapeute recourt à des stratégies telles que la restauration, la réorganisation et la compensation. La restauration peut être utilisée pour restaurer des fonctions non accessibles mais qui ne sont pas détruites, tandis que la réorganisation aide à utiliser une autre voie pour la même fonctionnalité (e.g : langage : voie lexicale/phonologique) alors que la compensation (utilisation de moyens palliatifs) est la stratégie recommandée pour les cas les plus sévères [34].

4.2. Orientations et techniques de prise en charge cognitive de la MA

La prise en charge clinique des déficits cognitifs manifestés par des patients atteints de la MA peut suivre trois pistes d'intervention : la facilitation, l'utilisation et la compensation [35]. La première piste concerne l'obtention de la facilitation de la performance cognitive en appuyant sur les facteurs d'optimisation, la deuxième piste concerne l'utilisation de techniques d'apprentissage afin de réapprendre de nouvelles connaissances ou des habilités spécifiques (telles que la technique de récupération espacée, la technique d'estompage ou la technique d'apprentissage sans erreur). Et la troisième piste consiste à confier certaines fonctions déficitaires du patient à un support physique ou à des aides externes tels que le carnet mémoire. Un bon aménagement de l'environnement physique du patient pourra également réduire l'influence des déficits cognitifs sur son fonctionnement quotidien.

Adam [34] résume les trois axes potentiels de prise en charge dans la maladie d'Alzheimer dans les points suivants :

4.2.1. Exploitation des facteurs d'optimisation du fonctionnement mnésique

4.2.1.1. Soutien à l'encodage et/ou à la récupération

La facilitation de l'encodage en mémoire dans la maladie d'Alzheimer est possible en aidant les sujets à lier l'information-cible à des indices contextuels efficaces afin de créer une trace plus solide et plus accessible en mémoire. L'objectif de cette liaison de l'information à un indice est d'inférer un encodage plus riche, plus structuré et plus spécifique. Plusieurs études [36-37-38-39] soulignent l'importance de l'aide fournie par les indices de récupération dans l'efficacité d'encodage.

Par exemple, Diesfeldt [36] fait mémoriser des listes de mots qui sont apprises par les sujets selon deux conditions différentes d'encodage : un encodage passif où la consigne fournie est simplement de mémoriser les mots présentés et un encodage organisé dans lequel il encourage les sujets à organiser les mots de la liste en catégories. Les résultats montrent l'utilité de l'encodage organisé chez les sujets âgés normaux dans le rappel libre ainsi que dans le rappel indicé. Cependant, cette utilité ne paraît que lors du rappel indicé chez les sujets atteints de la MA.

4.2.1.2. Encodage moteur

De nombreuses études [35-41] ont exploré le bénéfice de l'encodage moteur de l'information à mémoriser dans l'amélioration de la performance mnésique des malades Alzheimer en utilisant le paradigme du Subject Performed Task (SPT). Ce paradigme consiste à présenter visuellement ou verbalement une série de phrases qui décrivent des actions simples à réaliser avec un objet réel fourni par l'expérimentateur (e.g. manger un biscuit, lire un livre, etc...). Ensuite, les sujets doivent mémoriser autant de phrases encodées que possible.

L'encodage moteur aide à la récupération de l'information grâce à l'addition d'une composante motrice à la trace mnésique. Le traitement multimodal de l'information (auditive, tactile, visuelle, etc....) est un encodage très riche [35].

4.2.1.3. Connaissances préexistantes

Certaines études se sont intéressées à la possibilité d'optimiser la performance mnésique des patients atteints de la MA en s'appuyant sur les connaissances préexistantes (acquises avant la maladie). Par exemple, Bäckman & Herlitz (1950) (cités par Bäckman [42].) se sont intéressées aux effets des connaissances préexistantes sur l'amélioration de la performance des tâches de reconnaissance de visages célèbres. Des photos de personnages anciens célèbres ont été présentées à deux groupes de sujets (sujets de contrôle et patients atteints de la MA) pour les mémoriser (tâche d'identification du nom pour chaque visage parmi plusieurs possibilités). Les résultats confirment une meilleure performance dans les deux groupes de sujets dans la tâche d'identification du nom pour les visages anciens [35]. Les résultats de l'étude de Lipinska, Backman et Herlitz [43] soulignent également la possibilité d'utiliser les connaissances préexistantes chez les patients atteints de la MA en s'appuyant sur des supports sémantiques à l'encodage pour optimiser leur performance de mémoire.

4.2.1.4. Répétition

L'étude d'Arkin et al. [44] a montré l'effet de la répétition sur la performance mnésique des patients atteints de la MA dans les stades légers à modérés.

L'action répétée de traitement et de récupération d'informations visuelles et verbales permet d'améliorer l'apprentissage et stimule également la production d'informations sémantiques reliées. À cet égard Adam [35] ajoute que « ... récupérer correctement une information en réponse à une question augmente la probabilité que cette information soit récupérée correctement lors d'une présentation ultérieure de cette question ».

4.2.1.5. Optimisation des fonctions attentionnelles

Certaines études ayant abordé les sujets de l'amélioration des fonctions attentionnelles et exécutives dans la maladie d'Alzheimer [35] suggèrent que les conseils d'ordre généraux fournis à la famille et au patient peuvent diminuer l'impact de déficits des processus attentionnels contrôlés (attention divisée, inhibition etc....) :

- Ne s'engage que dans une seule tâche à la fois.
- Les proches doivent interagir avec le patient dans les structures qui favorisent une concentration maximale sur l'information à mémoriser.
- Afin de compenser la diminution des performances de l'administrateur central, il est souhaitable de présenter l'information de façon plus organisée en accentuant sur les éléments essentiels et non pas sur les détails moins importants. (Par ex. diviser un texte en plusieurs parties)
- La capacité à suivre une conversation peut être optimisée en diminuant la charge attentionnelle, et notamment en contrôlant le mode de perception de l'interlocuteur intervenant dans la conversation.
- En donnant aux patients une stratégie de recherche organisée et hiérarchisée de l'information en mémoire autobiographique. Il est possible de diminuer l'impact des déficits de la mémoire de travail sur la récupération d'informations autobiographiques. (Ex : identifier une période de la vie puis un événement de vie générale et finalement l'épisode spécifique).
- La réduction de la charge attentionnelle et notamment la limitation du nombre d'interlocuteurs intervenant dans une conversation peut optimiser la capacité du malade Alzheimer à suivre cette conversation.

4.2.2. Exploitation des capacités préservées

L'exploitation des capacités mnésiques intactes (mémoire perceptive, sémantique et procédurale) peut rendre possible l'apprentissage des connaissances spécifiques à un domaine chez un patient mnésique [35]. Les trois techniques d'apprentissage exploitant les capacités mnésiques préservées qui ont été essentiellement élaborées à ce jour et qui ont en commun le fait qu'elles limitent la production d'erreur sont les suivantes :

4.2.2.1. Technique de récupération espacée

"Spaced retrieval technique this is a teaching method that involves the recall of information at short intervals initially,

with a gradual increase in the time interval [45]. La Technique de récupération espacée (spaced- retrieval Technique) est la technique de prise en charge la plus utilisée dans le cadre de la maladie d'Alzheimer [46]. Le principe de cette technique consiste à tester la récupération d'informations pour des intervalles de rétention de plus en plus longs [47]. Camp et al. [48] ont spécifiquement adapté cette technique au contexte de la maladie d'Alzheimer [35].

4.2.2.2. Technique d'estompage

"Method of vanishing cues this is a method that attempts to improve verbal memory skills by giving letters as clues as to the required answer" [45]. La technique d'estompage des indices consiste à retirer les indices permettant au patient de récupérer progressivement l'information cible, jusqu'à ce que le patient puisse donner la réponse désirée sans aucun indice. Autrement dit, cette réponse est progressivement façonnée puis progressivement estompée pour conduire le patient à la reproduire avec de moins en moins d'indices [47]. Par exemple, pour récupérer un mot, on lui donne d'abord deux syllabes puis seulement la première syllabe. Cette technique a principalement été utilisée chez les patients amnésiques non déments. Les études qui ont utilisé cette technique chez le patient Alzheimer ont montré la possibilité d'apprendre progressivement des associations nom-visage et nom-profession [35]

4.2.2.3. Apprentissage sans erreur

"Errorless learning is a method that prevents errors being made during training" [45].

L'étude de Wilson et al. (1994) (cité par Sève-Ferrieu [49]) a montré une amélioration dans les performances mnésiques dans la MA où la mémoire implicite paraissait intacte, alors que la mémoire explicite était sévèrement touchée. En effet, il a été démontré que le patient amnésique trouve des difficultés à se servir de sa mémoire épisodique pour écarter de manière explicite les erreurs produites lors des épisodes d'apprentissage. En l'absence de cette récupération explicite, le patient continu à produire les mêmes erreurs. Ce type d'apprentissage paraît efficace parce qu'il empêche l'encodage implicite d'erreurs qui ne pourrait pas être différencié des informations correctes par un rappel explicite. Cette technique permet de filtrer les informations entrant à la mémoire explicite [50], et d'éviter la production d'erreurs lors des apprentissages. À la place de deviner la réponse correcte ou d'essayer de la retrouver de manière explicite, celle-ci est donnée de manière répétitive au patient. Ce principe de prise en charge a été utilisé par Hunkin, Squires, Parkin, et Tidy [51] chez le patient amnésique non dément et également chez les patients Alzheimer par Clare, Wilson, Carter, Roth, et Hodges [52].

4.2.3. Utilisation des aides cognitives externes et aménagement de l'environnement

La troisième approche dans la prise en charge neuropsychologique de la maladie d'Alzheimer consiste à modifier certains paramètres de l'environnement physique ou social du patient, ou encore à utiliser des aides externes dans le but de réduire les exigences qui pèsent sur le fonctionnement cognitif du patient et donc de limiter l'impact de ces troubles cognitifs sur les activités de la vie quotidienne [35]. De manière générale, les principes de types d'aide utilisés dans la maladie d'Alzheimer ne diffèrent pas fondamentalement de ceux qui ont été mis en place chez d'autres patients cérébrésés. Néanmoins, certaines adaptations doivent être apportées afin de prendre en compte les spécificités liées à la maladie d'Alzheimer. Dans ce contexte, l'installation d'aménagements de l'environnement ou d'aides externes doit répondre à un certain nombre de principes [35].

Conclusion

Les recherches sur les troubles de mémoire dans la MA montrent que la mémoire procédurale est relativement résistante à la MA alors que les systèmes de mémoire déclarative sont précocement perturbés. L'illustration présentée dans la figure 3 résume les résultats des travaux récents sur l'impact de la MA sur le fonctionnement mnésique.

Figure 3. Une illustration qui résume les résultats de des travaux récents sur l'effet de la MA sur la mémoire



La démarche de la rééducation cognitive se déroule en deux étapes qui consistent en : le diagnostic (localisation du déficit cognitif) et l'application du traitement. Les trois axes potentiels dans la prise en charge neuropsychologique et cognitive de la MA consistent en L'exploitation des facteurs d'optimisation du fonctionnement mnésique, en l'exploitation des capacités préservées et en l'utilisation des aides cognitives externes et l'aménagement de l'environnement.

Conflits d'intérêt

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

Références bibliographiques

- [1] Harris JR. The contribution of microscopy to the study of Alzheimer's disease, amyloid plaques and Abetafibrillogenesis. *SubcellBiochem.* 2005; 38:1-44. doi:10.1007/0-387-23226-5_1
- [2] De La Torre, J. C. *Alzheimer's Turning Point: A Vascular Approach to Clinical Prevention.*, 2016.
- [3] Sahyouni, Ronald, Aradhana Verma, and Jefferson Chen. *Alzheimer's Disease Decoded: The History, Present, and Future of Alzheimer's Disease and Dementia.*, 2017.
- [4] Selmès, Jacques. *La Maladie D'alzheimer: Accompagnez Votre Proche Au Quotidien.* Montrouge: J. Libbey-Eurotext, 2011.
- [5] Petersen RC. How early can we diagnose Alzheimer disease (and is it sufficient)? The 2017 Wartenberg lecture. *Neurology.* 2018;91(9):395-402.
- [6] Belin C. nouveaux critères diagnostiques du DSM-5:en quoi modifiant-ils notre pratique? In: Hélène Amieva , Serge Belliard ES, editor. *Les Demences ,Aspects cliniques ,neuropsychologiques, physiopathologiques et thérapeutiques.* De Boeck U. Paris; 2014. p. 208
- [7] Rousseau T. *Maladie d'alzheimer et troubles de la communication.* Elsevier M. Cedex; 2011. 143 p.
- [8] Papalia D, Eldman R, Old S, Bève A. *Psychologie du développement humain.* De Boeck. Bruxelles; 2010. 469 p.
- [9] Ivanoui, A. Étiopathogénie et sémiologie des démences. In X. Seron & M. Van Der Linden editors. *Traité de neuro psychologie clinique de l'adulte - Tome 2 - évaluation.* (1ère éd.). De Boeck Solal;2014.P. 543-573.
- [10] Touchon, J., & Portet, F. *La maladie d'Alzheimer.* Masson. Paris ; 2002.
- [11] Apicella G. La cellule : Unité fondamentale de la vie. In: Pellet J, Orsini J, editors. *Introduction biologique à la psychologie.* Rosny-sous-Bréal; 2005. p. 548.
- [12] Thomas-Anterion C, Laurent B. Les marqueurs neuropsychologiques du diagnostic de la maladie d'Alzheimer.*Rev Neurol (Paris).* 2006 ;162(10):913-20.
- [13] Butters N, Granholm E, Salmon DP, Grant I, Wolfe J. Episodic and semantic memory: a comparison of amnesic and demented patients. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1987; 9:479-497.
- [14] Hodges J, Patterson K. Is semantic memory consistently impaired early in the course of Alzheimer's disease? Neuroanatomical and diagnostic implications. *Neuropsychologia.* 1995;33(4):441-59.
- [15] Graham NL, Patterson K, Hodges JR. The impact of semantic memory impairment on spelling: evidence from semantic dementia. *Neuropsychologia.* 2000;38(2):143-63.

- [16] Graham NL, Emery T, Hodges JR. Distinctive cognitive profiles in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 71:61-71.
- [17] Eustache F, Perrotin A, Lelond M, Gonneaud J, Eustache M-L, Laisney M, et al. Neuropsychologie de la maladie d'Alzheimer: stade présymptomatique au stade sévère. In: Hélène A, Belliard S, Salmon E, editors. *Les Démences, Aspects cliniques, neuropsychologiques, physiopathologiques et thérapeutiques*. De Boeck-S. Paris; 2014. p. 39-66.
- [18] Meulemans T, Seron X. L'examen neuropsychologique dans le cadre de l'expertise médico-légale. *Mardaga*. Belgique ;2004.
- [19] Simoes L.I. Approche comparative entre le développement du réseau lexico-sémantique dans l'enfance et sa détérioration dans la maladie d'Alzheimer (Thèse de doctorat). Université de MONS.2018.
- [20] Humbert S, Chainay H. L'effet d'amorçage sémantique dans la Maladie d'Alzheimer: l'origine du déficit sémantique. *RevNeuropsychol*. 2006;16(n° 1):251-87
- [21] Beaunieux H, A. Apprentissage procédural et mémoire procédurale dans le vieillissement normal et la maladie d'alzheimer. (Thèse de doctorat). Paris 5, Caen.2000.
- [22] Tulving E, Schacter DL, Stark HA. Priming effects in word-fragment completion are independent of recognition memory. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*. 1982;(8):336-342.
- [23] Ballesteros S, Reales JM. Intact haptic priming in normal aging and Alzheimer's disease: evidence for dissociable memory systems. *Neuropsychologia*. 2004;42(8):1063-70.
- [24] Millet X, Le Goff M, Auriacombe S, Fabrigoule C, Dartigues JF, Amieva H. Exploring different routes of recovery from memory in Alzheimer's disease: Evidence for preserved long-term priming. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2008;30(7):828-35.
- [25] Millet X, Le Goff M, Bouisson J, Dartigues JF, Amieva H. Encoding processes influence word-stem completion priming in Alzheimer's disease: A meta-analysis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2010;32(5):494-504.
- [26] Norton LE, Ostergaard AL. Priming performance in Alzheimer's disease: The role of task sensitivity. *J Int Neuropsychol Soc*. 2001;7(3):294-301.
- [27] Motomura, N., Tomota, Y. and Seo, T. Repetition Priming in Dementia of Alzheimer's Type in Japanese. *Psychogeriatrics*.2002; 2(2): 127-130.
- [28] Baddeley A, Logie R, Bressi S, Della Sala S, Spinnler H. Dementia and working memory. *Q J Exp Psychol A*. 1986;38(4):603-618. doi:10.1080/14640748608401616
- [29] Baddeley AD, Bressi S, Della Sala S, Logie R, Spinnler H. The decline of working memory in Alzheimer's disease. A longitudinal study. *Brain*. 1991;114 (Pt 6):2521-2542. doi:10.1093/brain/114.6.2521
- [30] Calderon J, Perry RJ, Erzincinoglu SW, Berrios GE, Dening TR, Hodges JR. Perception, attention, and working memory are disproportionately impaired in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(2):157-164. doi:10.1136/jnnp.70.2.157
- [31] Huntley JD, Howard RJ. Working memory in early Alzheimer's disease: a neuropsychological review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010;25(2):121-132. doi:10.1002/gps.2314
- [32] Stopford CL, Thompson JC, Neary D, Richardson AM, Snowden JS. Working memory, attention, and executive function in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Cortex*. 2012;48(4):429-446. doi:10.1016/j.cortex.2010.12.002
- [33] Lambert J. approche cognitive de la rééducation de langage. In: Lambert J, Eustach F, Viader F, editors. *Rééducations neuropsychologiques : historique, développements actuels et évaluations*. De boeck. Bruxelles; 2002.
- [34] BONIN P. De l'idée au mot. Approche cognitive de la production du langage par des adultes. In: *Festival du Mot (7 édition, 1-5 juin)*. La Charité-sur-Loire: l'Université Blaise Pascal; 2008. Print.
- [35] Adam S. Approche neuropsychologique de la prise en charge des stades débutants de la maladie d'Alzheimer. In: THIERRY R, editor. *Démences: orthophonie et autres interventions*. Ortho édit. France; 2007. p. 241-85.
- [36] Diesfeldt HF. The importance of encoding instructions and retrieval cues in the assessment of memory in senile dementia. *Arch Gerontol Geriatr*. 1984;3(1):51-57. doi:10.1016/0167-4943(84)90014-1
- [37] Bird M, Kinsella G. Long-term cued recall of tasks in senile dementia. *Psychol Aging*. 1996;11(1):45-56. doi:10.1037//0882-7974.11.1.45
- [38] Small BJ, Hertz A, Fratiglioni L, Almkvist O, Bäckman L. Cognitive predictors of incident Alzheimer's disease: a prospective longitudinal study. *Neuropsychology*. 1997;11(3):413-420. doi:10.1037//0894-4105.11.3.413
- [39] Attali E, De Anna F, Dubois B, Dalla Barba G. Confabulation in Alzheimer's disease: poor encoding and retrieval of over-learned information. *Brain*. 2009;132(Pt 1):204-212. doi:10.1093/brain/awn241
- [40] Karlsson T, Bäckman L, Hertz A, Nilsson LG, Winblad B, Osterlind PO. Memory improvement at different stages of Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*. 1989;27(5):737-742. doi:10.1016/0028-3932(89)90119-x
- [41] Lekeu F, Van der Linden M, Moonen G, Salmon E. Exploring the effect of action familiarity on SPTs recall performance in Alzheimer's disease. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2002;24(8):1057-1069. doi:10.1076/jcen.24.8.1057.8369
- [42] Bäckman L. Recognition memory across the adult life span: the role of prior knowledge. *Mem Cognit*. 1991;19(1):63-71. doi:10.3758/bf03198496

- [43] Lipinska B, Bäckman L, Herlitz A. When Greta Garbo is easier to remember than Stefan Edberg: influences of prior knowledge on recognition memory in Alzheimer's disease. *Psychol Aging*. 1992;7(2):214-220. doi:10.1037//0882-7974.7.2.214
- [44] Arkin SM, Rose C, Hopper T. Implicit and explicit learning gains in Alzheimer's patients: Effects of naming and information retrieval training. *Aphasiology*. 2000;14(7):723-42.
- [45] Burns AS, Page S, Winter J. Alzheimer's disease and memory loss explained. Edgware: Altman; 2001. 69 p.
- [46] Erkes J, Raffard S, Meulemans T. Utilisation de la technique de récupération espacée dans la prise en charge des patients atteints de maladie d'Alzheimer. *Revue critique et applications cliniques. PsycholNeuropsychiatr Vieil*. 2009;7(4):275-86.
- [47] Van Der Linden M, Coyette F, Seron X. revalidation des troubles de la mémoire à long terme. In: Seron X, Linden M Van der, editors. *Traité de neuropsychologie clinique de l'adulte Tome 2*. 2nd ed. Belgique):de boeck; 2016. p. 105-44.
- [48] Camp CJ, Foss JW, Stevens AB, Reichard CC, McKittrick LA, O'Hanlon AM. Memory training in normal and demented elderly populations: the E-I-E-I-O model. *ExpAgingRes*. 1993;19(3):277-290. doi:10.1080/03610739308253938
- [49] Sève-Ferrieu N. neuropsychologie et réadaptation neuro-environnementale. In: Gerber MH, Bourbonnais D, editors. *Approche thérapeutique neuro-environnementale après une lésion cérébrale [Concept NER 21, neuro-environmentalrehabilitation 21st century]*. De Boeck-Solal; 2014
- [50] Vianin P. Remédiation cognitive dans la schizophrénie. Mardaga. Bruxelles; 2013. 345 p.
- [51] Hunkin NM, Squires EJ, Parkin AJ, Tidy JA. Are the benefits of errorless learning dependent on implicit memory?. *Neuropsychologia*. 1998;36(1):25-36. doi:10.1016/s0028-3932(97)00106-1
- [52] Clare L, Wilson BA, Carter G, Roth I, Hodges JR. Relearning face-name associations in early Alzheimer's disease. *Neuropsychology*. 2002;16(4):538-547. doi:10.1037//0894-4105.16.4.538

Mise au point

Analyse de l'ADN tumoral circulant : un nouveau concept en oncologie clinique

Analysis of circulating tumor DNA: a new concept in clinical oncology

Mourad NACHI , Ibtissem KIHHEL

Laboratoire de Recherche de Biochimie Médicale et de Biologie Moléculaire, Faculté de Médecine, Université Oran1

Auteur correspondant: nachi.mourad@univ-oran1.dz soumis le 11/10/2021 ; accepté le 29/12/2021 ; publié le 26/12/2021

Citation: NACHI, M, et al.
Analyse de l'ADN tumoral circulant : un nouveau concept en oncologie clinique (2021) J Fac Med Or 5 (2):713-720.

DOI : <https://doi.org/10.51782/jfmo.v5i2.129>

MOTS CLÉS

Biopsie liquide, ADNtc, CB-NPC, CCR, Cancer du sein

Résumé

En cancérologie, les avancées scientifiques et technologiques ont permis depuis quelques années, l'émergence d'un nouveau concept qui tend à devenir un modèle en médecine, la médecine personnalisée, capable d'analyser les spécificités génomiques de chacun pour mieux répondre à ses besoins.

En effet, il est possible actuellement de détecter et de quantifier dans le sang(-biopsie liquide) sans acte invasif comparativement à la biopsie tissulaire, plusieurs bio marqueurs tels que les ADN tumoraux circulants (ADNtc), les cellules tumorales circulantes et les micro-ARN circulants, avec trois grandes applications potentielles:

le dépistage et le diagnostic précoce des cancers, l'estimation et le suivi quantitatif de la charge tumorale et la détection de mutations qui peuvent être éventuellement prédictives de la réponse ou d'une résistance au traitement.

Dans cet article, nous ferons le point sur la place de l'ADN tumoral circulant dans le diagnostic précoce, le suivi thérapeutique, le pronostic et la prédiction de la réponse aux traitements dans les cancers colorectaux(CCR), les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) et les cancers du sein.

KEY WORDS**Liquid biopsy, ctDNA, NSCLC, CRC, Breast cancer****Abstract**

In recent years, scientific and technological oncologic advances had allowed the emergence of a new concept which tends to become a new model in medicine; personalized medicine, capable to analyze the genomic specificities of each individual, to better meet their needs.

Indeed, it is currently possible to detect and quantify in blood «liquid biopsy» without invasive act compared to tissue biopsy, several biomarkers as circulating tumor DNA (ctDNA), circulating tumor cells and circulating micro-RNA, with three major potential applications:

early detection and diagnosis of cancers, estimation and quantitative monitoring of tumor burden; and the detection of mutations that may possibly be predictive of response or resistance to treatment.

In this article, we will focus on the role of circulating tumor DNA in the early diagnosis, therapeutic monitoring, prognosis and prediction of response to treatment in colorectal, non-small cell lung cancers (CRC, NSCLC) and breast cancer.

1. Introduction

En oncologie médicale, la recherche des mutations se fait habituellement à partir des prélèvements tumoraux (pièce opératoire, biopsie ou cyto-ponction) et nécessite l'implication de nombreux intervenants (cliniciens, pathologistes, biologiste moléculaires). Cette organisation est relativement complexe susceptible de retarder la prise en charge adéquate du patient. En plus, chez les patients en rechute, la recherche de biomarqueurs ne peut être réalisée que dans 10 à 30% des cas (bloc épuisé, nouvelle biopsie non réalisable, prélèvement disponible mais pauvre en cellules tumorales, mauvaise qualité de l'ADN...).

L'analyse sur « biopsie liquide », pourrait constituer une alternative prometteuse et crédible permettant de pallier à ces limitations et de réduire les coûts et les délais d'identification des mutations. Son concept consiste à isoler de l'ADN relargué par la tumeur dans les systèmes fluides (sang périphérique, sécrétions, urine...) suite à l'apoptose de certaines cellules tumorales. Son intérêt est d'obtenir une information sur une tumeur solide à partir d'un prélèvement liquide et de détecter les mutations somatiques. Elle permet une meilleure appréciation de l'hétérogénéité de la maladie et un meilleur suivi des modifications moléculaires au cours du traitement qu'une biopsie tissulaire [1]. L'ADNtc est l'un des marqueurs moléculaires les plus promet-

teur. Physiologiquement, l'ADN libre circulant (ADNlc) ou ADN-circulant, pour circulating cell free DNA « ccfDNA », peut être présent dans le plasma sanguin à de petites quantités de l'ordre de quelques ng/ml (3-10 ng/ml), mais lors des processus tumoraux, sa concentration augmente significativement comportant au moins une fraction d'origine tumorale. L'ADNtc proviendrait donc des cellules tumorales apoptotiques ou nécrotiques de la tumeur primitive ou de la sécrétion active des cellules tumorales, et possède les caractéristiques spécifiques des tumeurs [2]. La détection de l'ADNtc pourrait ainsi intervenir dans le dépistage, le diagnostic, la décision thérapeutique et le suivi des patients atteints de cancer. Le profil de méthylation de l'ADNtc est également étudié afin de déterminer le tissu dont il est originaire, ainsi que sa taille et sa fragmentation [3]. Dans cette mise au point, nous traitons les applications récentes de l'ADNtc dans les CCR, CBNPC et mammaires. Une revue de la littérature actuelle évaluant l'ADNtc dans ce contexte, a été réalisée. La recherche documentaire a été effectuée conformément aux recommandations PRISMA [4] en incluant les mots-clés suivants: « Liquid biopsy », « ctDNA », « NSCLC », « CCR », « Breast cancer », et en respectant les étapes suivantes : (1) identification des références après interrogation des bases de données « PubMed » (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), et « Google scholar », (2) sélection des références basée sur la lecture du titre et du résumé après suppression des doublons, (3) sélection des articles éligibles après lecture du texte intégral, (4) inclusion des

études. Ces trois dernières étapes dépendent des critères d'inclusion et d'exclusion fixés au préalable. Les études devaient répondre aux critères d'inclusion prédéfinis suivants : (1) études cliniques portant sur l'ADNtc ; (2) études portant sur les CCR, les CBNPC et les cancers du sein. Les articles non exploitables et ceux traitants d'autres bio marqueurs (cellules tumorales circulantes, ADN circulant libre, micro ARNs, ADN mitochondrial), et autres cancers, ont été exclus.

Au total 45 articles ont été classés dans le logiciel « EndNote X » et inclus dans la synthèse qualitative.

1. Corrélation entre biopsie liquide et biopsie solide

L'usage des « biopsies liquides » comme alternative au prélèvement tissulaire a été validé avec une haute concordance pour la détection des mutations avant, pendant et après le traitement. Des mutations d'oncogènes ou de gènes suppresseurs de tumeurs peuvent être identifiées à partir de l'ADNtc avec une spécificité de l'ordre de 100 % et une sensibilité qui varie en fonction du stade et l'agressivité de la maladie. En effet, plus la maladie évolue et devient agressive, plus la sensibilité de détection de l'ADNtc est élevée [5]. Dans une étude portant sur 106 patients atteints de cancer colorectal métastatique (CCRM), Thierry et al [6], ont montré que l'analyse de l'ADNtc permettait de détecter les mutations BRAF(V600E) avec une spécificité et une sensibilité de 100 %, et les mutations KRAS avec une spécificité et une sensibilité de 98 % et 92 %, respectivement et une concordance de 96 %. Des résultats similaires ont été retrouvés dans une large étude (n= 1033) ayant concerné des patients porteurs de cancer bronchique non à petites cellules (CPNPC) [7].

2. Place de l'ADNtc en oncologie clinique

2.1. Dépistage et diagnostic moléculaire précoce des cancers

Le dépistage et le diagnostic précoce des cancers permettent en théorie d'augmenter le taux de guérison et de réduire le nombre des décès par cancer. L'ADNtc s'avère prometteur en tant que bio marqueur précoce. Dans une récente étude ayant concerné 1005 patients, des chercheurs australo-américains ont mis au point un test sanguin non invasif, appelé Cancer SEEK capable d'identifier huit types de cancers localisés différents (ovaire, foie, estomac, pancréas, œsophage, côlon et rectum, poumon ou sein). Les auteurs ont évalué huit bio marqueurs protéiques circulants combinés, à la recherche de mutations dans l'ADNtc. Le Cancer SEEK a permis de détecter un cancer avec une sensibilité de 69 à 98 % (selon le type de cancer) et une spécificité de 99 %, et permettait de prédire la localisation tumorale dans 83% des cas [8]. Plusieurs panels, ciblant différentes régions promotrices hyperméthylées de certains gènes, identifiés comme spécifiques du CCR ont été testés pour discriminer les patients atteints des patients sains [3]. A titre d'exemple, la détection dans le plasma du gène méthylé de la Septine 9, une protéine de la famille des protéines liant le GTP (GTP-binding protein), à un taux significativement plus élevé, chez les patients atteints de CCR, par rapport à celui observé chez les

chez les individus sains, en fait un bio marqueur potentiel de ce cancer [9]. Les patients atteints de CBNPC ont également un niveau d'ADNtc significativement plus élevé que les individus sains. Cependant, son intérêt dans le cadre du diagnostic précoce et du dépistage, en particulier chez les sujets gros fumeurs, reste à ce jour, un sujet de débat.

Dans le cancer du sein qui, représente la principale cause de décès chez les femmes dans le monde, le taux de survie à 5 ans est de 99% pour les patientes diagnostiquées, à un stade précoce, dans les formes localisées sans atteinte ganglionnaire, contre 27% pour celles avec atteinte métastatique [10]. L'intérêt de l'analyse de l'ADNtc serait donc, de dépister les anomalies oncogénétiques liées au cancer du sein bien avant qu'il soit détectable par mammographie, car à ce stade le cancer est potentiellement curable. Cependant, la détection de l'ADNtc dans les stades précoces est difficile car la fraction ADNtc représente moins de 0,1 % contre 10 %, et ~1 % respectivement, chez les patientes atteintes de tumeurs avancées ou métastatiques, et celles avec cancer avancé non métastatique.

La détection de l'ADNtc dans les stades précoces du cancer nécessite donc des technologies ultra-sensibles, telles que, le séquençage de nouvelle génération (NGS, en Anglais Next Generation Sequencing) et la PCR numérique en gouttelettes (ddPCR, en Anglais droplet digital PCR). Cette dernière est actuellement le gold-standard pour l'évaluation de l'ADNtc en raison de son excellente sensibilité et de sa simplicité [11].

L'analyse du profil de méthylation peut constituer une solution dans certaines situations. En effet, dans une étude ayant concerné 53 patientes atteintes d'un cancer du sein localisé, Moss et al [12], ont identifié trois régions génomiques qui sont uniquement et largement non méthylées (krt19, znf296) ou largement méthylées (lmx1b), sur les sites CpG (séquence de base est CG : cytosine-phosphate-guanine), amplifiés dans les cellules épithéliales du sein et dont l'augmentation de leurs concentrations pourrait impliquer un processus pathologique, tel que, le cancer du sein. Ces locus peuvent servir de bio marqueurs potentiels spécifiques de l'épithélium mammaire et être utilisés dans la détection précoce du cancer du sein. Cependant, à ce jour, les applications diagnostiques et de dépistage sur ADNtc sont encore en plein essor. L'ADNtc est le plus souvent utilisé pour identifier et suivre les variantes génétiques de la maladie métastatique [13].

2.2. Suivi de la réponse thérapeutique études.

La cinétique de l'ADNtc, notamment, dans les six premiers mois de traitement, permet de prédire l'efficacité de la thérapeutique, et de déceler les patients « bons répondeurs » [14]. En effet, la décroissance précoce du taux de l'ADNtc, entre le premier et le second et/ou le troisième cycle de chimiothérapie, est bien corrélée à une meilleure réponse tumorale et une plus longue survie sans progression (SSP) et survie globale (SG) [15-17].

Dans l'étude PLACOLL, une diminution de plus de 80% de la concentration en ADNtc chez les patients atteints de CCR et traités par chimiothérapie en première intention, ou en deuxième ligne, entre la première et la deuxième ou troisième cure, permettait de prédire un meilleur taux de réponse, à la 6ème cure de chimiothérapie (taux de réponse 47,1% vs 0%; P=0,03), et une meilleure SSP (HR=0,13, IC95% [0,03-0,54], P=0,005) [16].

Dans une cohorte de 40 patientes traitées par chimiothérapie néo-adjuvante pour un cancer du sein triple-négatif, Riva et al [18], ont constaté que celles ayant rechuté durant les vingt-quatre premiers mois de traitement, présentaient des cinétiques de décroissance plus lentes de l'ADNtc, que les patientes n'ayant pas rechuté. Il existe donc un intérêt potentiel de l'ADNtc, comme marqueur pronostique précoce, au cours de la chimiothérapie néo-adjuvante. De l'ADNtc peut également être détectable à un taux élevé, en fin de chimiothérapie adjuvante ou après la chirurgie, suggérant donc, l'existence d'une maladie résiduelle. Une étude anglaise a rapporté que la détection d'ADNtc, en postopératoire, était suivie dans les vingt-quatre premiers mois de suivi de rechutes métastatiques [19]. Dans une étude suédoise, Olsson et al [20], ont révélé que l'évolution métastatique pouvait être détectée précocement (médiane 11 mois), par l'analyse de l'ADNtc, avant le diagnostic clinique de récurrence métastatique. La détection de mutations activatrices de l'epithelial growth factor receptor (EGFR), dans l'ADNtc, a été démontrée chez des patients atteints de CBNPC. Une diminution de la fréquence allélique de la mutation activatrice de l'EGFR, a été observée, dès le 4ème jour de traitement avec un anti EGFR (Erlotinib), chez 95% des patients [21]. Cependant, certains patients échappent à cette efficacité et développent des résistances. L'émergence de clones cellulaires de résistance au traitement peut être décelée bien avant la progression tumorale morphologique. Il serait donc intéressant de faire le monitoring de l'ADNtc, afin de permettre l'adaptation des traitements en fonction de l'apparition des résistances.

En effet, la mise en évidence, avant la progression radiologique, d'événements moléculaires émergents, en particuliers, les mutations RAS (Rat sarcoma), dans le plasma des patients traités par anti-EGFR à été confirmée dans plusieurs études [15, 22,23].

La détection de la mutation T790M pourrait être utile dans le cadre de la prescription d'ITK-EGFR, de 3ème génération, avec un monitoring non invasif [24]. Des déterminants génomiques de réponse ou de résistance à l'immunothérapie ont également été identifiés. Les mutations KRAS confèrent, surtout en association avec les mutations de TP53, une plus grande sensibilité à l'immunothérapie. La mutation du gène PTEN (phosphatase and tensin homolog) et, à l'inverse, les mutations inactivatrices de STK11 (serine/threonine kinase 11), sont associées, à une résistance à l'immunothérapie [25, 26]. Dans une étude récente ayant porté sur 97 patients atteints d'un CBNPC de stade avancé (stade IIIB/IV), et débutant une immunothérapie en seconde ligne après un échec de la chimiothérapie, Guibert et al [26] ont

étudié la corrélation entre les variations précoces du taux d'ADNtc, et la réponse au traitement. Les patients dont la concentration plasmatique de l'ADNtc diminuait dans le premier mois avaient une bonne réponse à l'immunothérapie que ceux dont la concentration augmentait (médiane de SSP 10 vs 02 mois).

Dans le cancer du sein, plusieurs altérations génétiques se sont avérées significativement associées à une bonne efficacité du traitement (FRS2, MDM2, PRKCA, ERBB2, AKT1 E17K, BRCA 1/2), d'autre pourraient, à l'inverse, indiquer une potentielle résistance au traitement (CHD4, ATM, CDKN2A/2B/2C).

L'analyse de l'ADNtc permet également, la caractérisation de sous-clones ayant un rôle potentiel dans la résistance au traitement et l'évolution métastatique. Dans ce contexte, Abbosh et al [27], ont démontré la possibilité d'établir à partir de l'ADNtc dans les cancers du poumon localisés, des arbres phylogénétiques modélisant l'apparition et l'évolution des différents sous-clones qui peuvent conduire à la rechute.

La stratégie de l'identification précoce de mutations de résistance aux traitements ciblés, grâce à l'ADNtc, pourrait ainsi, aider dans un avenir proche à proposer des traitements, selon les différents sous-clones tumoraux détectables, tout au long de la maladie métastatique.

2.3. Bio marqueur pronostique et prédictif

La détection et l'analyse de l'ADNtc semblent être de bons marqueurs pronostiques et prédictifs de l'évolution de la maladie. L'élévation progressive ou brutale de son taux permet de prédire une rechute et d'anticiper l'apparition de métastases qui ne seraient pas décelables par l'imagerie [28].

Pietrasz et al [29], ont montré que les patients avec un taux d'ADNtc inférieur à la médiane présentaient une SSP et SG significativement meilleures comparativement à ceux avec un taux supérieur, respectivement 5,7 vs 2,2 [p<0,001] et 12,2 vs 4,5 mois [p<0,001].

Dans le CCR, les mutations activatrices des gènes KRAS, présentes dans environ 55 % des cas, ont une valeur prédictive négative pour l'efficacité des traitements ciblant l'EGFR [30]. La présence de ces mutations constitue donc une contre-indication absolue pour la prescription de la thérapie ciblée anti-EGFR (anticorps monoclonaux anti-EGFR : cetuximab « Erbitux® » et panitumumab « Vectibix® ») [31,32].

La mutation BRAF (V600E) représente, un facteur de mauvais pronostic [32]. Il est également reconnu que la présence de mutations sur les exons 2, 3 et 4 de NRAS sur l'ADNtc, est un facteur prédictif de résistance aux traitements anti-EGFR. Bachet et al [33], ont rapporté que l'absence de métastases hépatiques avec un taux indétectable d'ADNtc, étaient les facteurs les plus associés au bon pronostic. L'ADNtc pourrait également être utile pour identifier les patients de mauvais pronostic et ainsi prédire précocement la rechute après chirurgie. En effet, les patients avec récurrence tumorale [15,34-36].

Dans une étude portant sur 95 patients opérés d'un CCR de stade III, et recevant une chimiothérapie adjuvante, Tie et al [37], ont confirmé que l'ADNtc était un marqueur pronostique permettant de définir un sous-ensemble de patients qui reste à haut risque de récurrence avant le début de la chimiothérapie adjuvante (HR = 3,7 ; p = 0,0014) et à la fin de celle-ci (HR = 7,1 ; p < 0,001). Les travaux de Garcia et al [19], ont également déterminé l'ADNtc comme un puissant facteur prédictif pour une rechute métastatique dans le cancer du sein (HR 25,1 ; IC, 4,08 à 130,5; P < 0,0001).

Dans le CBNPC, une corrélation entre la quantité de l'ADNtc et le pronostic, a été mise en évidence dans une étude ayant porté sur 218 patients atteints d'un CBNPC à un stade avancé [38]. En effet, Tisso et al [38], ont indiqué que les patients ayant des taux plus élevés au diagnostic, avaient un mauvais pronostic, avec une moins bonne SG, que ceux ayant un taux plus faible. L'usage de l'ADNtc comme outil d'évaluation pronostique et thérapeutique du cancer du poumon non adénocarcinomeux et non à petites cellules, a été validé par les sociétés savantes [39]. La valeur pronostique de l'ADNtc a été également décrite, dans le cancer du sein. L'identification précoce des résistances thérapeutiques et une modification rapide du traitement sont essentielles pour améliorer le pronostic. Les travaux de Dawson portés sur 20 patientes traitées par chimiothérapie pour un cancer du sein métastatique, ont montré que, dans plus de 50 % des cas, l'augmentation des concentrations d'ADNtc, était corrélée à une progression tumorale détectée en moyenne cinq mois avant la progression scannographique. De plus, le niveau de l'ADNtc plasmatique était plus prédictif de la progression de la maladie que les marqueurs tumoraux biochimiques traditionnels (cancer antigène 15-3 ou antigène carcinoembryonnaire) [40].

Dans une récente méta-analyse ayant recensé 263 publications, les données de 8 études (3,0 %), portant sur 739 patients ont été analysées pour déterminer l'association de l'ADNtc avec la survie sans cancer ou sans récurrence (SSR), et la SSP dans le cancer du sein précoce, localisé et métastatique. La SSR était significativement plus faible chez les patients avec un taux plasmatique d'ADNtc élevé (HR, 4,44 ; IC à 95 %, 2,29-8,61 ; P < 0,001) [41].

L'ADNtc peut être le siège de plusieurs types mutations de résistance, tels que, les mutations activatrices du gène du récepteur aux œstrogènes (en anglais Estrogen Receptor 1) (ESR1), qui peuvent témoigner de l'existence de différents clones tumoraux correspondant, éventuellement à des métastases distinctes [42]. Il s'agit d'une mutation qui entraîne une activation constitutive du récepteur en l'absence de ligand, pouvant expliquer l'échappement tumoral aux stratégies de privation ostrogénique. Sa présence dans l'ADNtc est considérée comme un facteur indépendant de mauvais pronostic [43]. L'émergence des mutations ESR1 pendant le traitement par un inhibiteur de l'aromatase (IA), annonce une résistance au traitement. La prévalence des cancers du sein avancés exposés auparavant aux IA est élevée 25-40% [44-47].

Dans une série de 171 patients atteints de cancer du sein métastatique et ayant reçu un traitement de déprivation hormonale par IA, 36% des patientes présentant une mutation du gène ESR1, répondaient mal au traitement [48]. Dans l'essai thérapeutique BOLERO2 qui a inclus des patientes résistantes à l'hormonothérapie, 28% des patientes, avaient déjà une mutation du gène ESR1 détectable dans l'ADNtc à l'entrée dans l'étude [49]. Une étude prospective a montré un taux plus important estimé à 56,4 % avec une médiane d'apparition de 6,7 mois avant la progression clinique [50].

Conclusion

L'analyse de l'ADN tumoral circulant offre de nouvelles perspectives dans la prise en charge des patients atteints de cancers, notamment, avec le développement de techniques moléculaires très sensibles, telles que, la ddPCR, et le NGS.

Son caractère non-invasif est un atout majeur qui permet de réaliser des analyses sanguines, si besoin répétées dans le temps, ce qui pourrait être une bonne alternative à la biopsie solide. Cet avantage qu'offre l'ADNtc, permet de mieux refléter l'hétérogénéité intra tumorale, stratifier le risque de rechute et personnaliser le suivi des patients. La mise en place de cette analyse en routine serait donc, une avancée majeure en oncologie clinique.

Néanmoins, une standardisation des méthodes de détection et le respect des conditions pré-analytiques, selon les recommandations internationales s'avèrent nécessaires, afin de limiter la contamination par de l'ADN normal des cellules du sang périphérique et mettre en évidence, de manière optimale des altérations génétiques spécifiques de l'ADN.

Conflits d'intérêt

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

Références bibliographiques

1. Moati É, Taly V, Taieb J, Laurent-Puig P, Zaanani A. Rôle de l'ADN tumoral circulant dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer colorectal. *Hépatogastro- & Oncologie Digestive*. 2018;25(4):364-70.
2. Thierry A, El Messaoudi S, Gahan P, Anker P, Stroun M. Origins, structures, and functions of circulating DNA in oncology. *Cancer and metastasis reviews*. 2016;35(3):347-76.
3. Thierry A, Tanos R. Liquid biopsy: a possible approach for cancer screening. *médecine/sciences*. 2018;34(10):824-32.
4. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & Prisma Group. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine*, 6(7), e1000097. □
5. Castelli J, Cabel L, Bidard F-C, Duvergé L, Bachet J-B. ADN tumoral circulant: principes, applications actuelles en radiothérapie et développement futur. *Cancer/Radiothérapie*. 2018;22(6-7):653-9.
6. Thierry AR, Moulrière F, El Messaoudi S, Mollevi C, Lopez-Crapez E, Rollet F, et al. Clinical validation of the detection of KRAS and BRAF mutations from circulating tumor DNA. *Nature medicine*. 2014;20(4):430-5.
7. Douillard J-Y, Ostoros G, Cobo M, Ciuleanu T, Cole R, McWalter G, et al. Gefitinib treatment in EGFR mutated caucasian NSCLC: circulating-free tumor DNA as a surrogate for determination of EGFR status. *Journal of Thoracic Oncology*. 2014;9(9):1345-53.
8. Cohen JD, Li L, Wang Y, Thoburn C, Afsari B, Danilova L, et al. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science*. 2018;359(6378):926-30.
9. Church TR, Wandell M, Lofton-Day C, Mongin SJ, Burger M, Payne SR, et al. Prospective evaluation of methylated SEPT9 in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer. *Gut*. 2014;63(2):317-25.
10. Siegel R, Miller KD and Jemal A (2020) Cancer statistics. *CA-Cancer J Clin*. 2020;70(1):7-30.
11. Alba-Bernal A, Lavado-Valenzuela R, Domínguez-Recio ME, Jiménez-Rodríguez B, Queipo-Ortuño MI, Alba E, et al. Challenges and achievements of liquid biopsy technologies employed in early breast cancer. *EBioMedicine*. 2020;62:103100.
12. Moss J, Zick A, Grinshpun A, Carmon E, Maoz M, Ochana B, et al. Circulating breast-derived DNA allows universal detection and monitoring of localized breast cancer. *Annals of Oncology*. 2020;31(3):395-403.
13. Croessmann S, Park BH. Circulating Tumor DNA in Early-Stage Breast Cancer: New Directions and Potential Clinical Applications. *Clinical Advances in Hematology & Oncology: H&O*. 2021;19(3):155-61.
14. Vallée A, Audigier-Valette C, Herbreteau G, Merrien J, Tessonnier L, Théoleyre S, et al. Rapid clearance of circulating tumor DNA during treatment with AZD9291 of a lung cancer patient presenting the resistance EGFR T790M mutation. *Lung Cancer*. 2016;91:73-4.
15. Tie J, Wang Y, Tomasetti C, Li L, Springer S, Kinde I, et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Science translational medicine*. 2016;8(346):346ra92-ra92.
16. Garlan F, Laurent-Puig P, Sefrioui D, Siauve N, Didelot A, Sarafan-Vasseur N, et al. Early evaluation of circulating tumor DNA as marker of therapeutic efficacy in metastatic colorectal cancer patients (PLACOL study). *Clinical Cancer Research*. 2017;23(18):5416-25.
17. Morelli M, Overman M, Dasari A, Kazmi S, Mazard T, Vilar E, et al. Characterizing the patterns of clonal selection in circulating tumor DNA from patients with colorectal cancer refractory to anti-EGFR treatment. *Annals of Oncology*. 2015;26(4):731-6.
18. Riva F, Bidard F-C, Houy A, Saliou A, Madic J, Rampanou A, et al. Patient-specific circulating tumor DNA detection during neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Clinical chemistry*. 2017;63(3):691-9.
19. Garcia-Murillas I, Schiavon G, Weigelt B, Ng C, Hrebien S, Cutts RJ, et al. Mutation tracking in circulating tumor DNA predicts relapse in early breast cancer. *Science translational medicine*. 2015;7(302):302ra133-302ra133.
20. Olsson E, Winter C, George A, Chen Y, Howlin J, Tang MHE, et al. Serial monitoring of circulating tumor DNA in patients with primary breast cancer for detection of occult metastatic disease. *EMBO molecular medicine*. 2015;7(8):1034-47.
21. Marchetti A, Palma JF, Felicioni L, De Pas TM, Chiari R, Del Grammasstro M, et al. Early prediction of response to tyrosine kinase inhibitors by quantification of EGFR mutations in plasma of NSCLC patients. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015;10(10):1437-43.
22. Spindler KLG, Pallisgaard N, Andersen RF, Jakobsen A. Changes in mutational status during third-line treatment for metastatic colorectal cancer—Results of consecutive measurement of cell free DNA, KRAS and BRAF in the plasma. *International journal of cancer*. 2014;135(9):2215-22.
23. Siravegna G, Mussolin B, Buscarino M, Corti G, Cassingena A, Crisafulli G, et al. Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients. *Nature medicine*. 2015;21(7):795-801.
24. Sequist LV, Goldman JW, Wakelee HA, Camidge DR, Yu HA, Varga A, et al. Efficacy of rociletinib (CO-1686) in plasma-genotyped T790M-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts). *American Society of Clinical Oncology*; 2015.
25. Skoulidis F, Goldberg ME, Greenawalt DM, Hellmann MD, Awad MM, Gainor JF, et al. STK11/LKB1 mutations and PD-1 inhibitor resistance in KRAS-mutant lung adenocarcinoma. *Cancer discovery*. 2018;8(7):822-35.
26. Guibert N, Jones G, Beeler JF, Plagnol V, Morris C, Mourlanette J, et al. Targeted sequencing of plasma cell-free DNA to predict response to PD1 inhibitors in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2019;137:1-6.
27. Abbosh C, Birkbak NJ, Wilson GA, Jamal-Hanjani M, Constantin T, Salari R, et al. Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution. *Nature*. 2017;545(7655):446-51.
28. Wechsler J. Les biopsies liquides: quel est leur apport en oncologie? *La Revue de Médecine Interne*. 2018;39(11):886-90.

29. Pietrasz D, Pécuchet N, Fabre E, Blons H, Chevalier L, Taly V, et al. Quel avenir pour l'ADN tumoral circulant? État des lieux et perspectives dans les cancers colorectaux, pulmonaires non à petites cellules et pancréatiques. *Bulletin du Cancer*. 2016;103(1):55-65.
30. Chibaudel B, Tournigand C, Bonnetain F, Richa H, Benetkiewicz M, André T, et al. Therapeutic strategy in unresectable metastatic colorectal cancer: an updated review. *Therapeutic advances in medical oncology*. 2015;7(3):153-69.
31. Huang M-Y, Liu H-C, Yen L-C, Chang J-Y, Huang J-J, Wang J-Y, et al. Detection of activated KRAS from cancer patient peripheral blood using a weighted enzymatic chip array. *Journal of translational medicine*. 2014;12(1):1-9.
32. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken J, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*. 2016;27(8):1386-422.
33. Bachet J, Bouché O, Taïeb J, Dubreuil O, Garcia M, Meurisse A, et al. RAS mutation analysis in circulating tumor DNA from patients with metastatic colorectal cancer: the AGEO RASANC prospective multicenter study. *Annals of Oncology*. 2018;29(5):1211-9.
34. Diehl F, Schmidt K, Choti MA, Romans K, Goodman S, Li M, et al. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nature medicine*. 2008;14(9):985-90.
35. Sausen M, Phallen J, Adleff V, Jones S, Leary RJ, Barrett MT, et al. Clinical implications of genomic alterations in the tumour and circulation of pancreatic cancer patients. *Nature communications*. 2015;6(1):1-6.
36. Tie J, Cohen JD, Wang Y, Li L, Christie M, Simons K, et al. Serial circulating tumour DNA analysis during multimodality treatment of locally advanced rectal cancer: a prospective biomarker study. *Gut*. 2019;68(4):663-71.
37. Tie J, Cohen J, Wang Y, Lee M, Wong R, Kosmider S, et al. Serial circulating tumor DNA (ctDNA) analysis as a prognostic marker and a real-time indicator of adjuvant chemotherapy (CT) efficacy in stage III colon cancer (CC). *American Society of Clinical Oncology*; 2018.
38. Tissot C, Toffart A-C, Villar S, Souquet P-J, Merle P, Moro-Sibilot D, et al. Circulating free DNA concentration is an independent prognostic biomarker in lung cancer. *European Respiratory Journal*. 2015;46(6):1773-80.
39. Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB, Biermann WA, Donington J, Leigh NB, et al. Molecular testing guideline for the selection of patients with lung cancer for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(9):911.
40. Dawson S-J, Tsui DW, Murtaza M, Biggs H, Rueda OM, Chin S-F, et al. Analysis of circulating tumor DNA to monitor metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(13):1199-209.
41. Cullinane C, Fleming C, O'Leary DP, Hassan F, Kelly L, O'Sullivan MJ, et al. Association of circulating tumor DNA with disease-free survival in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA network open*. 2020;3(11):e2026921-e.
42. Fribbens C, O'Leary B, Kilburn L, Hrebien S, Garcia-Murillas I, Beaney M, et al. Plasma ESR1 mutations and the treatment of estrogen receptor-positive advanced breast cancer. 2016.
43. Schiavon G, Hrebien S, Garcia-Murillas I, Cutts RJ, Pearson A, Tarazona N, et al. Analysis of ESR1 mutation in circulating tumor DNA demonstrates evolution during therapy for metastatic breast cancer. *Science translational medicine*. 2015;7(313):313ra182-313ra182.
44. Allouchery V, Beaussire L, Perdrix A, Sefrioui D, Augusto L, Guillemet C, et al. Circulating ESR1 mutations at the end of aromatase inhibitor adjuvant treatment and after relapse in breast cancer patients. *Breast Cancer Research*. 2018;20(1):1-5.
45. O'Leary B, Cutts RJ, Liu Y, Hrebien S, Huang X, Fenwick K, et al. The genetic landscape and clonal evolution of breast cancer resistance to palbociclib plus fulvestrant in the PALOMA-3 trial. *Cancer discovery*. 2018;8(11):1390-403.
46. Paoletti C, Schiavon G, Dolce EM, Darga EP, Carr TH, Geradts J, et al. Circulating biomarkers and resistance to endocrine therapy in metastatic breast cancers: correlative results from AZD9496 oral SERD Phase I trial. *Clinical Cancer Research*. 2018;24(23):5860-72.
47. Turner NC, Swift C, Kilburn L, Fribbens C, Beaney M, Garcia-Murillas I, et al. ESR1 Mutations and Overall Survival on Fulvestrant versus Exemestane in Advanced Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: A Combined Analysis of the Phase III SoFEA and EFECT Trials. *Clinical Cancer Research*. 2020;26(19):5172-7.
48. Clatot F, Perdrix A, Augusto L, Beaussire L, Delacour J, Calbrix C, et al. Kinetics, prognostic and predictive values of ESR1 circulating mutations in metastatic breast cancer patients progressing on aromatase inhibitor. *Oncotarget*. 2016;7(46):74448.
49. Chandarlapaty S, Chen D, He W, Sung P, Samoila A, You D, et al. Prevalence of ESR1 mutations in cell-free DNA and outcomes in metastatic breast cancer: a secondary analysis of the BOLERO-2 clinical trial. *JAMA oncology*. 2016;2(10):1310-5.
50. Fribbens C, Murillas IG, Beaney M, Hrebien S, O'Leary B, Kilburn L, et al. Tracking evolution of aromatase inhibitor resistance with circulating tumour DNA analysis in metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*. 2018;29(1):145-53.

CAS CLINIQUE

Les exophtalmies révélatrices d'une hémopathie maligne chez l'enfant à propos de trois cas

Exophthalmos revealing of a malignant hemopathy in children about three cases

Kheira KERROUCHE 1, Amaria BOUMEDANE 2, Miloud BOUROUIS 3

1. Service d'ophtalmologie, EHS pédiatrique de Canastel Oran

2. Service d'oncologie pédiatrique Oran Faculté de médecine d'Oran,

3. Cabinet d'anatomie pathologie libéral, Oran

Auteur correspondant: E-mail : ophtalmo_kerrouche@yahoo.fr soumis le 23/05/2021 ; accepté le 9/11/2021 ; publié le 26/12/2021

Citation: KERROUCHE K, et al. Les exophtalmies révélatrices d'une hémopathie maligne chez l'enfant à propos de trois cas (2021) J Fac Med Or 5 (2) : 721-724.

DOI: <https://doi.org/10.51782/jfmo.v5i2.132>

MOTS CLÉS

masse orbitaire, myélogramme, sarcome granulocyttaire

Résumé

La localisation orbitaire primitive d'une hémopathie maligne chez l'enfant est inhabituelle. Notre objectif était d'orienter l'ophtalmologiste et le pédiatre vers une étiologie rare de l'exophtalmie pédiatrique.

Nous rapportons les observations de trois patients, hospitalisés pour exophtalmie avec un hémogramme initial normal, mais chez qui le myélogramme a posé le diagnostic de leucémie myéloïde aigue ou de plasmocytome.

Conclusion: L'atteinte orbitaire inaugurale dans les leucémies aiguës est appelée le sarcome granulocyttaire ou chlorome. Ce diagnostic doit être évoqué devant toute exophtalmie tumorale et le myélogramme doit faire partie du bilan initial même si l'hémogramme est normal, car un traitement précoce permettra d'améliorer le pronostic fonctionnel et vital.

KEY WORDS

orbital mass, myelogram, granulocytic sarcoma

Abstract

The primary orbital location of a malignant hemopathy in children is unusual. Our aim was to orient the ophthalmologist and the pediatrician to a rare etiology of pediatric exophthalmos. We report the observations of three patients hospitalized for exophthalmos with a normal initial blood count but in whom the myelogram made the diagnosis of acute myeloid leukemia or plasmacytoma.

Conclusion: The first orbital involvement in acute leukemia is called granulocytic sarcoma or chloroma. This diagnosis should be considered in the event of any tumoral proptosis and the myelogram should be part of the initial assessment even if the blood count is normal, because early treatment improves the functional and vital prognosis.

Introduction

La forme extra médullaire primitive d'une hémopathie maligne chez l'enfant est rare. Elle ne représente que 2 à 13% [1, 2]. Ces localisations extra médullaires habituelles sont par ordre de fréquence: ganglionnaires, cutanées, gingivales et testiculaires[3].

Le siège orbitaire inaugural de l'hémopathie est quant à lui inhabituel, de diagnostic difficile, il se manifeste le plus souvent par une exophtalmie tumorale uni ou bilatérale isolée [1, 3].

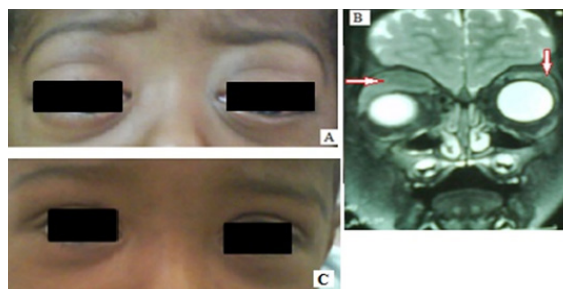
Nous rapportons les observations de trois enfants âgés respectivement de cinq, sept et six ans qui sans aucun antécédent médico-chirurgical, ont consulté pour exophtalmie uni ou bilatérale rapidement évolutive révélatrice d'une maladie myeloproliférative.

Cas clinique n° 1

Un garçon âgé de cinq ans, s'est présenté aux urgences pour exophtalmie gauche évoluant depuis une semaine. L'examen ophtalmologique à l'admission a révélé une exophtalmie gauche de 13/18 mm d'allure tumorale, irréductible, non axile et non inflammatoire avec limitation de l'élévation. L'acuité visuelle des deux yeux était de dix dixième. Le segment antérieur et le fond d'œil étaient d'aspect normal. L'examen pédiatrique ainsi que le bilan biologique standard initial (hémogramme, bilan inflammatoire, bilan d'hémostase, bilan hépatique et rénal) étaient normaux. Un scanner orbitocérébral a confirmé l'étiologie tumorale de l'exophtalmie. Il a montré un processus tumoral tissulaire, intra orbitaire, extra conique, siégeant au niveau du quadrant supéro externe avec lyse osseuse et intégrité des muscles oculomoteurs, évoquant un processus lymphomateux. Un bilan étiologique comprenant une échographie abdominale et un scanner thoracique a permis d'éliminer l'éventualité d'une métastase d'un neuroblastome. La première ponction de moelle s'est avérée normale. La première biopsie de la tumeur s'est révélée non concluante. Une deuxième biopsie a été programmée par un abord neurochirurgical, mais les parents l'ont refusé et l'enfant est sorti contre avis médical. L'enfant a été ramené trois semaines plus tard après l'aggravation, la bilatéralisation de l'exophtalmie (fig. 1 A) et l'apparition de douleurs osseuses. Un 2ème scanner a objectivé l'infiltration extra conique supérieure des deux orbites (fig. 1 B).

Un deuxième myélogramme a été pratiqué, et qui a révélé une prolifération très riche en blastes en faveur d'une leucémie myéloblastique aigue (LMA). Le patient a reçu une poly chimiothérapie séquentielle dont les drogues principales étaient l'étoposide (VP16), l'aracytine et les anthracyclines. L'évolution s'est faite vers une régression complète de l'exophtalmie (fig.1 C) et une rémission de la maladie à six mois.

Figure 1. A.Exophtalmie bilatérale, l'œil est refoulé en bas par le processus tumoral. B.Scanner orbitocérébral coupe coronale: masse tumorale orbitaire bilatérale moulant les deux globes oculaires en supérieur (flèches).C.régression complète de l'exophtalmie après la chimiothérapie.



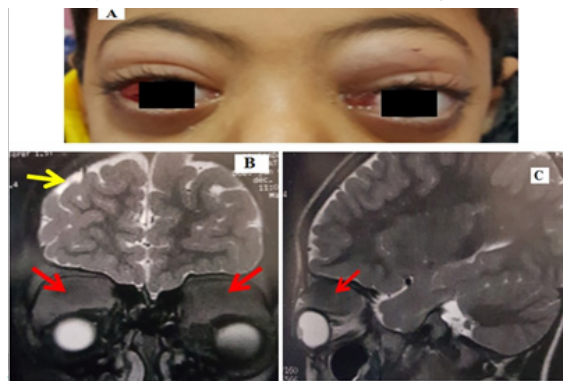
Cas clinique n° 2

C'est un garçon âgé de sept ans, admis dans le cadre de l'urgence pour exophtalmie bilatérale asymétrique, sans signe associé. L'examen ophtalmologique retrouve une exophtalmie bilatérale (fig.2 A) irréductible, non axile non inflammatoire avec limitation de l'élévation et comblement de l'espace orbitaire supérieur soulevant les deux paupières supérieures, qui s'est aggravée en trois jours avec apparition d'ecchymose palpébrale. L'acuité visuelle était de 09/10 au niveau des deux yeux.

Par ailleurs il y avait un chémosis hémorragique. Le segment antérieur et le fond d'œil étaient normaux. L'examen clinique général s'est avéré normal. Le bilan standard (hémogramme, hémostase, bilans hépatique et rénal) s'est révélé normal, tandis que la vitesse de sédimentation était à 38 mm la première heure.

L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) orbito-cérébrale a révélé un processus lésionnel intra orbitaire, extra conique supérieur, en signal intermédiaire T2 et T1 prenant le contraste, englobant et infiltrant les deux glandes lacrymales et les deux muscles grands obliques, ainsi que les parties molles de la paupière supérieure, responsables d'une exophtalmie de grade 3 avec une prise de contraste méningée pachy-méningite (fig.2 B,C). Ce tableau est en faveur d'une forme lymphomateuse.

Figure 2. A.exophtalmie bilatérale avec comblement de l'espace orbitaire supérieur.B.IRM orbito-cérébrale coupe coronale : masses orbitaires moulant les globes oculaires (flèche rouge), avec infiltration des méninges pachy-méningite (flèche jaune).C.coupe sagittale montrant l'étendue de la masse jusqu'au fond de l'orbite (flèche rouge).



En ayant l'expérience du 1er patient un myélogramme a été effectué dès l'admission, malgré la normalité de la formule sanguine ; ce dernier a mis en évidence une richesse en blastes en faveur d'une leucémie myéloblastique aiguë (LMA). Le patient a été orienté en oncologie pédiatrique où il avait reçu une chimiothérapie adaptée qui a permis une rémission hématologique et une nette régression de l'exophtalmie (fig.3).

Figure 3. évolution après chimiothérapie, régression totale de l'exophtalmie bilatérale



Cas clinique n° 3

Il s'agit d'une fille âgée de six ans, sans antécédent particulier, admise dans le cadre de l'urgence pour une exophtalmie de l'œil droit rapidement évolutive remontant à une dizaine de jours sans aucun signe d'accompagnement. L'examen à l'admission a révélé une exophtalmie droite (fig.4 A) de 18mm/12mm non axiale irréductible sans signe inflammatoire, avec limitation de l'abduction et de l'élévation. L'acuité visuelle brute était de 10/10 pour les deux yeux. L'examen ophtalmologique ainsi que l'examen clinique général étaient sans particularités.

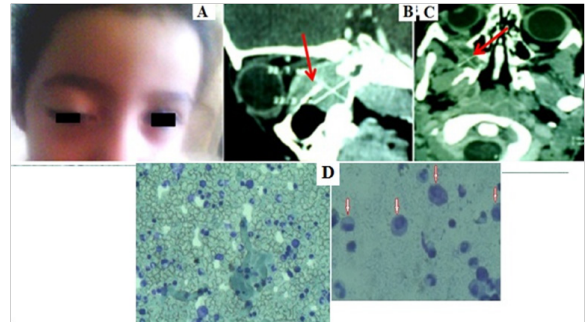
Le bilan biologique standard (hémogramme, bilan d'hémostase, bilan inflammatoire) était normal. La radiographie thoracique et l'échographie abdominopelvienne étaient normales.

Le scanner orbitocérébral a objectivé une formation tissulaire, intra orbitaire, extra conique, mesurant 25/ 23mm à l'origine d'une ostéolyse de l'os sphénoïde droit, envahissant le maxillaire et la fosse nasale homolatérale (fig.4 B, C).

Cet aspect radiologique a permis d'évoquer un processus lympho-prolifératif. L'enfant a été orientée au service d'oto-rhino-laryngologie pour prélèvement biopsique par nasofibroscopie, néanmoins la tumeur était inaccessible.

Le myélogramme a révélé l'aspect cytologique d'une infiltration plasmocytaire (fig.4 D). L'enfant a été adressée en oncologie pédiatrique pour la localisation orbitaire d'un myélome. Elle est décédée deux semaines après le début de la chimiothérapie dans un tableau de méningo-encéphalite.

Figure 4. A.Exophtalmie bilatérale, l'œil est refoulé en bas par le processus tumoral. B.Scanner orbitocérébral coupe coronale: masse tumorale orbitaire bilatérale moulant les deux globes oculaires en supérieur (flèches).C.régression complète de l'exophtalmie après la chimiothérapie.



Discussion

L'atteinte ophtalmologique au cours de la leucémie aiguë myéloblastique (LMA) et lymphoblastique (LLA) est souvent présente à la phase terminale de la maladie [4]. Toutes les structures oculaires (la conjonctive, le nerf optique la choroïde et la rétine) peuvent être infiltrées [5]. L'infiltration orbitaire est un signe de mauvais pronostic [4]. Le diagnostic ophtalmologique à cette phase de la maladie est facile et évident. Cependant la localisation orbitaire inaugurale de la maladie est inhabituelle et de diagnostic difficile [2]. C'est le cas de nos trois patients, chez qui la tumeur orbitaire avait précédé l'atteinte hématologique.

Chez le premier patient, toutes les investigations à visée étiologique devant une exophtalmie tumorale ont été pratiquées sauf le myélogramme ; son indication n'était pas justifiée étant donné que l'hémogramme était normal et que le patient avait un bon état général.

Le diagnostic de leucémie chez ce patient n'a été posé qu'après un mois, quand le tableau clinique général s'est complété. En revanche, chez les deux autres patients, malgré la normalité de l'hémogramme, le myélogramme figurait dans le bilan étiologique initial. Ce qui a permis de poser le diagnostic de LMA chez le second cas, et d'un plasmocytome chez la troisième malade.

Dans la littérature, cette tumeur orbitaire appelée chlorome ou sarcome granulocytaire ou sarcome myéloïde peut précéder le diagnostic de LMA de plusieurs mois ou de plusieurs années[2], ou au contraire lui succéder, généralement dans le cadre d'une rechute [6,7]. Il s'agit d'une tumeur extra médullaire solide, composée de cellules immatures de siège orbitaire uni ou bilatérale[3]. Contrairement au sarcome myéloïde, rencontré à tout âge, le plasmocytome extra médullaire isolé est une localisation orbitaire rare et exceptionnelle chez l'enfant. Dans sa forme habituelle, le plasmocytome touche les adultes de plus de 60 ans [8], et ses sièges préférentiels sont les

voies aériennes supérieures, particulièrement, les fosses nasales, l'oropharynx et le sinus maxillaire [8].

Sur le plan clinique, le chlorome et le plasmocytome se manifestent par l'apparition d'une exophtalmie tumorale et un œdème palpébral qui sont responsables de troubles oculomoteurs [9]. Le scanner et l'IRM ne permettent pas de les différencier facilement des autres tumeurs de l'orbite, à savoir les métastases orbitaires du neuroblastome, le rhabdomyosarcome, le lymphome orbitaire et les pseudotumeurs inflammatoires [9]. Le tableau clinique chez nos trois patients était dominé par l'exophtalmie tumorale. L'imagerie n'était pas très contributive pour le diagnostic étiologique, mais elle nous a permis d'évaluer le degré d'extension de la tumeur aux structures avoisinantes notamment chez la troisième patiente où il y avait une invasion importante des fosses nasales et des sinus à l'admission. La prise en charge thérapeutique des atteintes orbitaires liées aux maladies myéloprolifératives (le sarcome granulocyttaire ou le plasmocytome) nécessite une collaboration pluridisciplinaire. Elle repose sur une chimiothérapie par voie générale et parfois intrathécale associée à des allogreffes de cellules souches [5, 7, 8, 10]. Cependant, la radiothérapie est essentielle en cas de plasmocytome pour exclure le risque de myélome multiple [8]. Si le traitement est initié tôt, les patients présentant un sarcome myéloïde et aucun signe de LMA peuvent ne jamais développer de leucémie aiguë [2].

Nos trois patients ont reçu une chimiothérapie générale. Celle-ci a permis une rémission hématologique et ophtalmologique avec disparition de l'exophtalmie chez les deux premiers patients, alors que la troisième patiente chez qui le diagnostic était tardif, est décédée.

Conclusion

Une hémopathie maligne muette cliniquement et biologiquement, doit figurer parmi les diagnostics étiologiques d'une exophtalmie tumorale chez l'enfant. Le myélogramme doit faire partie du bilan initial malgré la normalité de l'hémogramme.

Conflits d'intérêt

les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts.

Références bibliographiques

- [1] Russo V, Scott IU, Querques G, Stella A, Barone A, Delle Noci N. Orbital and ocular manifestations of acute childhood leukemia: Clinical and statistical analysis of 180 patients. *Eur J Ophthalmol* 2008; 18: 619-23.
- [2] Kinori M, Ben Simon G J, Zehavi-Dorin T, Robbins S L, Siatkowski R M. Clinical challenges Ptoisis Shmosis. *Surv Ophthalmol* 2017; 62: 237-240.
- [3] Hong E S, Longmuir S Q, Goins K M. Ocular myeloid sarcoma in a 10-year-old child. *J AAPOS* 2011; 15: 504-505.
- [4] Ramamoorthy J, Jain R, Trehan A. Orbital mass in a child with acute lymphoblastic leukemia: a case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016; 38: 646-8.
- [5] Dambricourt L, Sampo M, Levy N, Arnould T, Ho Wang Yin G, Denis D. Infiltrats leucémiques choroïdiniens compliqués d'un décollement séreux rétinien dans une leucémie aiguë lymphoblastique. *J Fr Ophtalmol* 2019; 42: e247-e249.
- [6] Ducloyer JB, Ducloyer M, Tessoulin B, Lebranchu P, Deltour J.-B. Sarcome myéloïde orbitaire révélant une leucémie aiguë myéloblastique. *J Fr Ophtalmol* 2020; 43: e15-e16.
- [7] Milazzo S, Madar O. Leucémie et atteinte ophtalmologique en pédiatrie. *Ophtalmologie pédiatrique. SFO Rapport* 2017 ; 16 : 446-447. Elsevier Masson.
- [8] Ágreda Moreno B et al. Extramedullary plasmacytoma as an exceptional location in frontal sinus. *Acta otorrinolaringol Esp* 2013; 64: 374-376.
- [9] Nafil H, Tazi I, Mahmal L. Leucémie aiguë myéloblastique révélée par une exophtalmie bilatérale. *J Pédiatr Puéricul* 2011; 24: 241-243.
- [10] Samborska M, Derwich K, Skalska-Sadowska J, Kurzawa P, Wachowiak J. Myeloid sarcoma in children - diagnostic and therapeutic difficulties. *Contemp Oncol Poznan Pol* 2016; 20: 444-448.

L'épigénétique : un espoir dans une nouvelle médecine

Epigenetics : hope in a new medicine

Louiza DJERDJAR 1,2

1.Laboratoire de recherche en biotechnologie, environnement et santé. Faculté des sciences de la nature et de la vie, Université Blida 1 (Algérie).

2.Laboratoire de recherche sciences, technologies alimentaires et développement durable. Faculté des sciences de la nature et de la vie, Université Blida 1 (Algérie).

Auteur correspondant: djerdjarlouiza94@gmail.com soumis le 29/10/2021 ; accepté le 6/12/2021; publié le 26/12/2021

Article :Kronfol MM, McClay JL. Epigenetic biomarkers in personalized medicine.In: Prognostic Epigenetics. Elsevier; 2019. p. 375–95

Citation: DJERDJAR, L.
L'épigénétique : un espoir dans une nouvelle médecine (2021) J Fac Med Or 5 (2) : 725-726

DOI : <https://doi.org/10.51782/jfmo.v5i2.133>

L'épigénétique est l'une des plus grandes révolutions scientifiques de ces dernières années. L'impact et le rôle des modifications épigénétiques sur la genèse de nombreuses pathologies complexes sont bien mis en évidence dans différents programmes de recherche.

Cet article rappelle brièvement le concept de l'épigénétique et son rôle dans la compréhension et la prévention des maladies ouvrant la porte à une nouvelle médecine.

Introduction

Il est bien connu que l'information génétique est portée par l'ADN dans le noyau des cellules, elle est essentielle pour conférer aux cellules leurs caractères et elle est transmise par les cellules à leurs descendants. Les organismes sont constitués de millions de cellules portant toutes le même code génétique mais ayant des caractéristiques différentes, chaque cellule va pouvoir utiliser l'information génétique qui convient à sa fonction grâce aux modifications épigénétiques. L'épigénétique, cette discipline scientifique fait référence à un ensemble de mécanismes qui régulent l'expression des gènes sans modifier la séquence de l'ADN, et qui présentent la spé-

cificité d'être héréditaires soit par voie de mitose, soit par voie de méiose. Contrairement aux mutations, les modifications épigénétiques sont dynamiques et réversibles. Elles impliquent des altérations de l'état de la chromatine, et/ou des altérations de la stabilité des ARN messagers et leur traductabilité, par l'action de micro ARN.

Cette avancée scientifique a permis à l'homme de comprendre les mécanismes par lesquels certaines pathologies sont déclenchées et la mise en évidence de nouvelles approches thérapeutiques mais également de faire un grand pas vers une nouvelle médecine préventive personnalisée.

Marqueurs épigénétiques de certaines pathologies

Les principaux mécanismes épigénétiques sont de deux types dont l'effet est complémentaire: la méthylation de résidus cytosine au niveau de l'ADN, ainsi que des modifications post-traductionnelles des histones.

En effet, les cellules cancéreuses peuvent présenter une hypométhylation globale de leur ADN, une hyperméthylation aberrante au niveau de certains promoteurs de gènes et une désacétylation de leurs histones.

Ces anomalies conduisent à la répression des gènes suppresseurs de tumeurs aboutissant donc un à phénomène de cancérogenèse [1]. Certaines données suggèrent que la méthylation de l'ADN dans les tissus du DT2 résistant à l'insuline pourrait jouer un rôle important dans la régulation de l'expression des gènes impliqués dans la biogenèse mitochondriale. Le promoteur de PGC-1 alpha montre une méthylation accrue dans le muscle résistant à l'insuline, et cette augmentation est associée à une réduction du contenu mitochondrial.

Comme dans le cas des muscles squelettiques, il a été constaté une augmentation de la méthylation de l'ADN du promoteur de PGC-1 alpha dans les îlots pancréatiques humains de diabétiques de type 2 [2].

Thérapie épigénétique

En effet, à l'inverse de la génétique, irréversible, les marques épigénétiques sont par nature réversibles ce qui a conduit au développement de médicaments agissant sur les mécanismes épigénétiques pour éliminer les marquages anormaux. Il s'agit d'épidrogues ou d'épimédicaments.

Dans ce contexte citant l'exemple des agents qui inhibent la méthylation de l'ADN (inhibiteurs des ADN méthyltransférases) [3].

Conclusion

L'épigénétique joue un rôle primordial dans la compréhension et la prévention des maladies, elle est capable de diminuer certains risques en mettant en mode off (inhibition de l'expression) certains gènes impliqués dans différentes pathologies.

Les nouvelles connaissances en épigénétique sont susceptibles d'offrir des opportunités pour le développement d'approches thérapeutiques très innovantes qui vont contribuer au maintien de la santé des individus. Bien qu'il s'agisse d'un domaine encore émergent, la pharmacoépigénétique promet de fournir de nouveaux biomarqueurs aux propriétés uniques qui complètent notre répertoire existant en médecine génomique personnalisée.

Conflits d'intérêt

L'auteure déclare ne pas avoir des conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références bibliographiques

- [1] Lee JE, Kim M-Y. Cancer epigenetics: Past, present and future. *Semin Cancer Biol* [Internet]. 2021; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.03.025>
- [2] Kim H, Kulkarni RN. Epigenetics in B-cell adaptation and type 2 diabetes. *Curr Opin Pharmacol*. 2020;55:125-31
- [3] Kronfol MM, Dozmorov MG, Huang R, Slattum PW, McClay JL. The role of epigenomics in personalized medicine. *Expert Rev Precis Med Drug Dev*. 2017;2(1):33-45.

Focus sur les avancées de la recherche dans le traitement du diabète par l'insuline

Focus on research advances in the treatment of diabetes with insulin

Khadija YANALLAH 1-2

1 Laboratoire de pharmacie galénique

2 Faculté de Médecine d'Oran, université Oran 1

Auteur correspondant: khadijayanallah33@gmail.com soumis le 29/11/2021 ; accepté le 5/12/2021 ; publié le 26/12/2021

Article: Tim Heise et al. «The future of insulin therapy.» *Diabetes Research and Clinical Practice* 175 (2021): 108820. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108820>

Citation: YANALLAH, K. Focus sur les avancées de la recherche dans le traitement du diabète par l'insuline (2021) *J Fac Med Or* 5 (2):727-728

DOI : <https://doi.org/10.51782/jfmo.v5i2.134>

La molécule de l'insuline a fait l'objet d'un certain nombre de développements depuis sa première utilisation il y a un siècle. Néanmoins, l'insulinothérapie présente encore des lacunes majeures. En premier lieu, l'insuline est associée au risque d'hypoglycémie le plus élevé parmi tous les traitements disponibles des thérapies antidiabétiques ; de plus, la voie d'administration sous-cutanée, souvent associée à des effets indésirables, tels que la prise de poids et d'autres facteurs psychosociaux, rend de nombreux patients et médecins réticents à initier une insulinothérapie.

Cet article met l'accent sur les insulines qui sont déjà entrées dans la phase clinique. Il s'agit de différentes pistes de solutions pour l'administration de l'insuline dans le but d'assurer le confort du patient et d'améliorer l'observance du traitement.

Introduction

Le diabète sucré, est une maladie d'une grande fréquence qui constitue un problème majeur de santé publique. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) évoque une véritable épidémie avec un nombre de cas estimé à 194 millions en 2003, environ 5,1% de la population adulte est atteinte.

Cette maladie pourrait affecter 366 millions de personnes en l'an 2030 [1]. Le seul traitement ayant prouvé son efficacité thérapeutique pour le diabète de type 1 à ce jour, est l'administration d'insuline par voie parentérale.

Hormis son caractère souvent désagréable, cette voie d'administration présente de nombreux inconvénients, notamment la phobie des injections [2].

Des développements sont toujours en cours pour améliorer les formulations, faciliter l'initiation à l'insuline et réduire les effets secondaires indésirables de l'insulinothérapie ;

il s'agit notamment, de l'insuline à injection unique hebdomadaire, l'insuline administrée par voie orale et les insulines dites «intelligentes» ou sensibles à la glycémie et qui n'agissent que lorsque le taux de glucose sanguin est élevé.

Des stratégies prometteuses pour l'insulinothérapie ?

-Insulines une fois par semaine

Insuline Icodec :

Il s'agit d'un nouvel analogue de l'insuline à administration hebdomadaire. La demi-vie de l'insuline a été allongée par une réaction d'acylation, et ce, en lui combinant un acide gras à 20 atomes de carbone. Cette acylation permet à l'insuline de se fixer à l'albumine, qui se comporte alors comme un réservoir, permettant ainsi, une libération lente et progressive de l'insuline. L'Icodec a fait l'objet de plusieurs études cliniques de phase II. Dans une étude randomisée, en double aveugle, double placebo, groupes parallèles, l'efficacité et la tolérance de l'Icodec a été comparée à celle de l'insuline glargine U100 pendant une durée de 26 semaines. Des résultats prometteurs ont été obtenus pour cette nouvelle insuline justifiant le lancement des essais cliniques de phase III [3].

Basal insulins Fc :

Dans une autre étude, des résultats similaires ont été obtenus chez des patients déjà traités avec de l'insuline basale Fc (BIF : basal insulins Fc). Cette nouvelle insulinothérapie hebdomadaire permet aux patients diabétiques de type 2 d'atteindre un contrôle de la glycémie similaire à l'insuline quotidienne. Il s'agit d'une nouvelle insuline, à injecter à un rythme hebdomadaire, et qui démontre, selon un essai clinique de phase II, une efficacité et une sécurité similaires et un taux inférieur d'épisodes d'hypoglycémie par rapport à une insuline basale quotidienne. L'étude a comparé un médicament expérimental appelé insuline basale à l'insuline dégludec, une insuline à injection quotidienne disponible depuis plusieurs années. L'essai montre que le « BIF » se révèle très prometteur en tant qu'insuline basale à injecter une fois par semaine.

D'autres essais cliniques sont déjà en cours avec l'insuline BIF.

-Insuline administrée par voie orale

L'administration d'insuline par voie orale pourrait permettre d'améliorer la prise en charge et la qualité de vie de millions de diabétiques à travers le monde. L'insuline orale 338 (I338) est un analogue de l'insuline de longue durée d'action dont la formulation associée à du caprate de sodium qui augmente l'absorption permet une biodisponibilité par voie orale

et donc une administration sous forme de comprimé. Cette insuline par voie orale a été comparée à de la glargine sous-cutanée en termes d'efficacité et de sécurité chez des patients diabétiques de type 2.

-Insuline intelligente

L'insuline intelligente de dernière génération est décrite comme un nouveau traitement qui permet d'ajuster la glycémie en temps réel. La prouesse scientifique réside en l'utilisation de la nano-biotechnologie pour libérer l'hormone uniquement en cas de besoin. Récemment, une formule d'insuline intelligente est entrée en phase clinique I ; les résultats de ce développement sont exceptionnels, le remplacement de la seule insuline basale par une insuline sensible au glucose pourrait conduire à une réduction prononcée de l'hypoglycémie, mais pas à une élimination complète.

Conclusion

Dans l'ensemble, ces premières données d'études cliniques montrent que les développements actuels de l'insuline ont un fort potentiel d'amélioration de la sécurité et de l'efficacité de l'insulinothérapie à l'avenir.

Références bibliographiques

- [1] Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H., Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care* (2004) 27, 1047-1053.
- [2] Korytkowski M. When oral agents fail: practical barriers to starting insulin. *Int. J. Obesity* (2002) 26, 18-24.
- [3] NEJM, publication en ligne du 22 septembre 2020. L'insuline Icodec hebdomadaire comparable à la glargine U100 quotidienne dans le diabète de type 2

INSTRUCTIONS AUX AUTEURS

Le Journal de la Faculté de Médecine d'Oran s'adresse à l'ensemble des acteurs de la santé dans une perspective multidisciplinaire (Médecine, Pharmacie, Médecine dentaire, sciences fondamentales, humaines et sociales). Il a pour objectifs d'initier les chercheurs à la rédaction scientifique afin d'assurer une meilleure visibilité de leurs travaux de recherche. Sa vocation est de soutenir la recherche en sciences de la santé, de favoriser le partage de connaissances entre chercheurs et acteurs de terrain, et de faciliter les échanges de pratiques entre professionnels.

Le Journal de la Faculté de Médecine d'Oran est semestriel. Il publie des articles scientifiques sous forme d'éditoriaux, articles originaux, revues systématiques, mises au point, cas cliniques, notes méthodologiques et « lu pour vous ». Il publie également des lettres adressées en réponse à des articles parus dans le journal, dans la rubrique correspondance. Les publications sont en français ou en anglais. Elles doivent être conformes aux instructions ci-dessous. Ces dernières sont dérivées des normes de présentation des manuscrits proposées par le Comité International des Rédacteurs de Journaux Médicaux, connu sous le nom de groupe de Vancouver (International Committee of Medical Journal Editors - ICMJE (www.icmje.org)).

1. RÈGLES DE PUBLICATION

1.1. Les travaux soumis doivent être conformes aux lois en vigueur sur l'expérimentation biomédicale et aux recommandations éthiques de la déclaration d'Helsinki ("WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects").

1.2. Les manuscrits sont soumis à un comité de lecture dont l'approbation, après modifications éventuelles, est nécessaire pour la publication de l'article.

1.3. Le fait de soumettre un article sous-entend que le travail décrit est approuvé par tous les auteurs.

1.4. Si des extraits d'autres travaux ou documents sous copyright sont inclus dans l'article, les auteurs doivent fournir une autorisation écrite émanant des détenteurs du copyright et citer les sources de la publication princeps dans l'article. Ces précautions doivent être également prises pour éviter le plagiat.

2. SOUMISSION

La soumission s'effectue exclusivement en ligne à l'adresse mail suivante: revue@facmed-univ-oran.dz

Chaque soumission d'article doit être accompagnée d'une lettre de motivation adressée au rédacteur en chef comprenant :

- le type d'article (revue systématique, article original, cas clinique, lu pour vous....)

- une présentation brève de l'article (10 lignes maximum);

- la désignation de l'auteur principal, des co-auteurs éventuels ainsi que de l'auteur correspondant. Les formats de fichiers textes utilisables sont MS Word, police Times New Roman, caractère 12, en double interligne. Des fichiers distincts sont nécessaires pour :

- La page de titre : titre de l'article en français et en anglais, coordonnées complètes des auteurs (Nom, prénom, affiliation et adresse mail de tous les auteurs).

- Le manuscrit : titre de l'article, résumé et mots clés en français et en anglais, texte, remerciements, déclaration d'intérêt et références bibliographiques.

- Les tableaux et les figures (schémas, dessins, photos couleur ou noir et blanc) doivent toujours être fournis en fichiers séparés, à raison d'un fichier par tableau et par figure.

3. MANUSCRIT

3.1. TYPES D'ARTICLES

La présentation et la longueur maximale du manuscrit (page de titre, résumé, références, tableaux et figures non compris) diffèrent selon le type d'article :

- **Éditorial** (1.500 mots, 5 références bibliographiques, pas de résumé). L'éditorial peut attirer l'attention sur un sujet d'actualité ou poser une question et apporter une réponse avec des arguments.

- **Article original** (2.000 à 3.000 mots, au moins 30 références, résumé en français et en anglais). Il s'agit de la présentation de résultats scientifiques originaux dans un format qui permet de comprendre et, si possible, de reproduire le travail. Il est accompagné d'un résumé structuré (cf paragraphe sur les résumés). Il est divisé en cinq sections titrées, comprenant: Introduction/objectifs, Méthodes, Résultats, Discussion et Conclusion.

Le corps de l'article comprend :

- L'Introduction est courte, justifie le travail et en expose la problématique et les objectifs, en rappelant brièvement les données de la littérature.

- Dans Méthodes, les critères de sélection de la population d'étude, ainsi que les compositions de groupes etc. sont clairement indiqués; la méthodologie statistique est présentée. Ce chapitre ne fournit aucun résultat. Il se termine par l'exposé des tests statistiques.

- Dans Résultats : En fonction de leur nombre ou de leur type, les résultats sont donnés sous forme d'effectifs et de pourcentages, de moyenne (avec l'écart-type ou l'intervalle de confiance), de médiane (avec les extrêmes), de probabilité (avec si possible l'intervalle de confiance). Les longues énumérations de chiffres dans le texte doivent être évitées: il faut leur préférer un ou plusieurs tableau(x) ou figure(s)..

- Discussion : Ce chapitre commente les résultats, sans en donner de nouveaux ni les répéter, et les confronte à ceux publiés dans la littérature. Il commence par un bref résumé des résultats. - Revue systématique (5.000 mots, 80 références au maximum, résumé en français et en anglais). Cette section regroupe des articles de fond faisant un point approfondi des développements récents d'un sujet, question d'actualité ou nouveau progrès, à partir d'une analyse critique des données de la littérature et des controverses qui peuvent y être associées. Il s'agit donc de proposer une synthèse critique des travaux publiés sur un thème donné, débouchant sur des propositions utiles et constructives.

- Mise au point : (2.500 mots, 50 références au maximum, résumé en français et en anglais). Les mises au point traitent en profondeur les développements récents sur un sujet choisi. A part quelques références essentielles, la littérature analysée est celle des cinq dernières années. Les mises au point obéissent aux mêmes instructions générales que celles concernant les revues systématiques, dont elles diffèrent par leur caractère moins exhaustif.

- **Cas clinique et brève communication** (1.000 à 1.500 mots, 10 références au maximum, résumé en français et en anglais). Après une éventuelle introduction brève (quelques lignes), la rédaction du cas clinique doit être structurée en 2 parties:

• L'observation doit être rapportée brièvement;

• La discussion a pour but de commenter le cas. Cette discussion doit donc être relativement courte et ne pas dépasser la moitié de l'article. Le paragraphe se termine sur les perspectives ouvertes par cette observation.

- **Notes méthodologiques** (1.500 mots, 30 références au maximum). Cette rubrique s'adresse aux thésards (à partir de la 2ème inscription). Elle accueille des textes courts présentant les méthodologies des travaux des doctorants. Les articles doivent comporter un résumé struc-

turé et inclure :

-une « Introduction », qui fait le point sur l'état des connaissances et la justification de l'étude ; -une section « Méthodes », qui décrit la population étudiée, les méthodes utilisées, et le plan statistique ; -une section « retombées de l'étude », qui discutent les différentes possibilités et les perspectives qu'elles ouvrent.

- **Lu pour vous** : (500 mots, 3 références) sont des articles courts de commentaire ou d'analyse critique d'un ouvrage, chapitre d'ouvrage ou article important publié dans la littérature nationale ou internationale, dans le champ de la santé. Un article de « Lu pour vous » doit comporter le titre, les auteurs et les références de l'article original. Ces articles de veille scientifique ne sont pas soumis à révisions. Ils doivent être signés par l'auteur qui engage sa responsabilité.

- **Lettres à la rédaction** (500 mots, 5 références, pas de résumé). Les lettres à la rédaction sont à différencier de la correspondance. Signées par cinq auteurs maximum, elles peuvent porter sur les résultats préliminaires d'une étude, une information scientifique ou professionnelle. Elles peuvent aussi aborder des sujets d'actualité.

3.2. RESUMES ET MOTS CLES

Chaque article, hormis les Editoriaux et lettre à la rédaction, doit comporter un résumé en français et en anglais, sans abréviation ni référence, de 300 mots au maximum. Les résumés sont structurés de la façon suivante : Objectifs; Méthodes; Résultats ; Conclusions. Les mots clés (en français et en anglais), au nombre de 3 à 5, doivent être pertinents et descriptifs.

3.3. TEXTE

Le texte est rédigé dans un style clair, concis et précis. Dans le corps du texte, chaque référence est suivie d'une numérotation en chiffre arabe entourée de crochets (par exemple : [1]). La référence peut être citée plusieurs fois dans le texte dans ce cas, elle garde la même numérotation. Le corps du texte est suivi des remerciements éventuels, conflits d'intérêt, références, tableaux, et enfin les légendes des figures.

3.4. TABLEAUX

Chaque tableau doit être présenté sur un fichier word séparé, numéroté en chiffres arabes et indexé dans le texte par appel (par ordre d'apparition) de son numéro entre parenthèses. Il est accompagné d'un titre (placé au-dessus) et, éventuellement, de notes explicatives (audessous). Quatre tableaux sont acceptés au maximum.

3.5. FIGURES

Les figures sont jointes dans des fichiers séparés. Les légendes doivent être fournies à part indiquant clairement l'objet de la figure et précisant les abréviations. Pour permettre à l'éditeur d'identifier facilement les figures transmises, il est recommandé de nommer les fichiers en indiquant le numéro de la figure et le format utilisé. Par exemple : « fig1.tif », pour le fichier de la figure 1 sous format TIFF. Quatre figures sont acceptées au maximum.

3.6. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Les références sont présentées conformément aux normes de Vancouver (International Committee of Medical Journal Editors <http://www.icmje.org/>).

Article de périodique classique.

[1] Chentouf A, Dahdouh A, Ghomari S et al. Early predictors of refractory epilepsy in Oran, Algeria : A Case-Control Study. *Int J Neurol Brain Disord* 2016,3(2) :1-5.

Article d'un supplément à un volume

[2] Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Kobayashi K et al. Refractory childhood epilepsy and factors related to refractoriness. *Epilepsia* 2000; 41 Suppl 9: 14-17.

Ouvrage

[3] Kanis JA, ed. *Pathology and treatment of Paget's disease of bone*. London : Martin Dunitz; 1991.

Chapitre d'ouvrage

[4] Dahdouh A, Chentouf A. La dépression : un problème majeur de santé publique. Edition Juba. La vulnérabilité génétique à la dépression Mai 2016(65-83), ISBN: 978-9931-531-04- 3.

Compte rendu de congrès

[5] Gammage RB, Kaye SV. Indoor air and human health. *Proceedings of the 7th Life Sciences Symposium*, 1984 Oct. 29- 31; Knoxville (TN), Chelsea (MI):Lewis;1985. p. 69- 78.

Thèse

[6] Snouber A. Prévalence de la résistance primaire de Mycobactérium Tuberculosis aux antituberculeux dans la wilaya d'Oran [thèse]. Oran : université Ahmed Benbella 1; 2007. p. 1-253.

Référence consultable sous format électronique

[7] Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [série en ligne] 1995 ; 1. Disponible à l'adresse URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

4. Déclaration des conflits d'intérêt

Les auteurs doivent signaler tout lien d'intérêts que pourrait susciter leur travail de manière générale en suivant les recommandations ci-après citées : un lien d'intérêts existe quand un auteur et/ou un coauteur a des relations financières ou personnelles avec d'autres personnes ou organisations qui sont susceptibles d'influencer ses jugements professionnels concernant une valeur essentielle (bien du patient, intégrité de la recherche...).

5- Plagiat

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

6. Décision du comité de rédaction

6.1. Acceptation du manuscrit Un avis d'acceptation du manuscrit est adressé lorsque la rédaction a considéré cette acceptation, après avis des reviewers. Les auteurs pourront encore se voir réclamer des modifications de forme et/ou de fond, parfois nécessaires pour la préparation des épreuves de leur article. Le fait de demander des modifications majeures ne signifie pas que l'article est accepté. Les versions corrigées des articles doivent respecter les indications suivantes :

- être accompagnées d'une lettre reprenant chacune des modifications demandées dans les commentaires de lecture, et qui précise : - soit la modification effectivement apportée au texte par l'auteur ; - soit la raison pour laquelle celui-ci n'a pas souhaité apporter la modification demandée, ou n'a pas été en mesure de le faire.
- sur la version corrigée elle-même, la modification apportée doit être signalée (au moyen de soulignements, surlignages, caractères en couleur, etc.)

6.2. Refus du manuscrit Le Comité de Rédaction se réserve le droit de refuser les manuscrits qui s'éloignent des instructions précédemment citées et en avisera l'auteur correspondant.

6.3. Corrections d'épreuves Les épreuves seront envoyées à l'auteur par courrier électronique (format pdf) après acceptation définitive de l'article. Seules les fautes typographiques pourront être corrigées. Aucun additif ne pourra être fait par rapport au manuscrit accepté définitivement. Les auteurs feront le nécessaire pour que ces épreuves soient retournées à l'éditeur revêtues de la mention « Bon à tirer » dans les 72 heures suivant leur réception. En cas de retard, l'éditeur se réserve le droit de procéder à l'impression, après accord de la rédaction.

J Fac Med Or, Vol 5, n° 2 (12e édit) • Journal Semestriel Décembre 2021 • Dépôt légal Juin 2017 / EISSN 2602-6511

Faculté de médecine d'Oran

Adresse : BP 1510 El Menaouer 31 000, Oran

Tel/Fax: +213 (0) 41 40 61 53.

Email: revue@facmed-univ-oran.dz

Site web : [Site web : https://www.jfmo-dz.net/journal/index.php/medecine](https://www.jfmo-dz.net/journal/index.php/medecine)