

Editorial

Ce second numéro de la Revue Algerian Journal of Health Sciences (AJHS), s'inscrit dans une perspective de continuité que se propose l'Agence Thématique de Recherche en Sciences de la Santé (ATRSS) dans le partage des ces expériences des chercheurs en santé.

Plusieurs thématiques sont abordées par des études originales.

L'étude des principaux facteurs de risques de la mortalité néonatale réalisé à Magnia, dans l'Ouest du pays, montre que plusieurs facteurs peuvent être évités par un meilleur suivi de grossesse et une bonne prise en charge de l'accouchement par des équipes spécialisées dès la première semaine de vie.

La problématique des cancers est abordée par deux articles :

- Le cancer de la prostate qui est présenté à Tlemcen comme un enjeu de santé publique et demeure une préoccupation majeure des centres d'oncologie chirurgicale (les registres du cancer le placent au 4ème rang) ;
- Le cancer colorectal dont les facteurs de risque alimentaires et environnementaux ont été étudiés à Bouira, les auteurs remarquent que c'est surtout le comportement alimentaire : aliments pauvres en fibres, et la restauration rapide basée sur les fritures et grillades qui sont mis en exergue.

L'étude des porteurs chroniques du virus B au CHU d'Oran, a permis de retrouver plusieurs facteurs de risque de la fibrose hépatique. Il s'agit surtout du sexe masculin, l'âge supérieur à 40 ans, la charge virale ($> 20.000\text{UI/ml}$), et le diabète.

Dans une étude sur la maladie de Crohn, l'évaluation du coût utilité estimé par le modèle de Markov, à l'EHU d'Oran, a montré une amélioration significative de la qualité de vie chez les patients traités par l'Adalimumab, comparativement à l'Infliximab.

Dans une évaluation de l'efficacité des réformes appliquées au système de santé algérien, les auteurs notent un accroissement des dépenses de santé dont le poids sur les ménages détenteurs de faibles revenus risque de constituer un facteur d'exclusion de l'accès aux soins.

Deux articles de synthèse sont proposés dans ce numéro :

- une mise au point sur les protéines végétales : l'alternative idéale pour nos sources alimentaires de protéines dans notre alimentation ;
- et les médicaments biosimilaires : des médicaments biologiques fabriqués à partir de substances actives d'origine biologique, telles que des hormones (hormones de croissance, insulines, érythropoïétines), des enzymes, des anticorps monoclonaux, mais aussi des produits sanguins, des produits médicaux immunologiques, des allergènes ainsi que des produits thérapeutiques génétiques.

**Le Rédacteur en Chef
Pr. Mustapha BOUZIANI.**

Article Original

Déterminants de la mortalité néonatale à Maghnia dans l'extrême Ouest Algérien

Determinants of neonatal mortality in Maghnia in the far west of Algeria

Adel Sidi-Yakhlef ^{1*}, Meryem Boukhelif ², Zahra Kech ¹.

¹ Laboratoire de population et développement durable en Algérie, Faculté des Sciences Humaines et Sociales, Université de Tlemcen, Algérie

² Département de Psychologie, Faculté des sciences humaines et sociales, Université de Tlemcen, Algérie

Résumé

Introduction : La compréhension des facteurs sous jacents à une forte mortalité néonatale reste une préoccupation légitime pour les pays d'Afrique en générale et pour l'Algérie en particulier. Cette étude rétrospective, descriptive et analytique vise à identifier quelques déterminants liés à cette mortalité néonatale au sein de l'établissement public de santé de la ville de Maghnia au Nord Ouest Algérien durant la période 2010-2015.

Méthodes : Les données relatives au nouveau né et à sa mère sont issues à partir des informations inscrites dans la base de données du service gynécologie obstétrique. A partir d'un modèle de régression logistique, nous avons apprécié le rôle des différents facteurs dans la survie des enfants.

Résultats : Durant la période d'étude, 10,45 décès néonataux pour 1000 naissances ont été enregistrés, 83,73% étaient durant les sept premiers jours. Les principaux facteurs associés à cette mortalité étaient l'âge gestationnel ($p=0,0001$; OR=11,69 ; IC [6,00 - 22,78]). Le poids de naissance ($p=0,0001$; OR=8,28 ; IC [3,20 - 21,44]). Les infections néonatales ($p=0,0001$; OR=13,86 ; IC [8,41 - 22,84]). Le mode d'accouchement ($p=0,0001$; OR=0,407 ; IC [0,24 - 0,67]). L'âge maternel précoce ($p=0,01$; OR=0,485 ; IC [0,29 - 0,79]). Le niveau d'éducation de la mère ($p=0,01$; OR=4,47 ; IC [1,78 - 11,24]), ainsi que son statut professionnel ($p=0,05$; OR=1,83 ; IC [1,10 - 5]).

Conclusion : En plus des différentes stratégies en matière de santé reproductive déjà adoptées par les autorités pour la promotion de la santé et la planification familiale, il convient d'agir en faveur d'une évaluation de leur mise en œuvre.

Mots-clés : Mortalité néonatale ; facteurs de risques ; Maghnia ; Tlemcen ; Algérie

Abstract

Introduction: Understanding the factors underlying high neonatal mortality remains a legitimate concern for African countries in general and for Algeria in particular. This retrospective, descriptive and analytical study aims to identify some determinants linked to this neonatal mortality within the public health establishment of the city of Maghnia in North West Algeria during the period 2010-2015.

Methods: The data relating to the newborn and its mother are taken from information entered in the database of the obstetrics and gynecology service.

Using a logistic regression model, we assessed the role of the various factors in child survival.

Results: During the study period, 10.45 neonatal deaths per 1000 births were recorded, 83.73% were during the first seven days. The main factors associated with this mortality were gestational age ($p = 0.0001$; OR = 11.69; CI [6.00 - 22.78]). Birth weight ($p = 0.0001$; OR = 8.28; CI [3.20 - 21.44]). Neonatal infections ($p = 0.0001$; OR = 13.86; CI [8.41 - 22.84]). The mode of delivery ($p = 0.0001$; OR = 0.407; CI [0.24 - 0.67]). Early maternal age ($p = 0.01$; OR = 0.485; CI [0.29 - 0.79]). The mother's education level ($p = 0.01$; OR = 4.47; CI [1.78 - 11.24]), as well as her professional status ($p = 0.05$; OR = 1, 83; IC [1, 10 - 5]).

Conclusion: In addition to the various reproductive health strategies already adopted by the authorities for health promotion and family planning, there is a need to act in favor of an evaluation of their implementation.

Keywords: Neonatal mortality; risk factors; Maghnia; Tlemcen; Algeria

Corresponding author Tel.: +213 555 43 47 19

E-mail Address : bioadel2005@yahoo.f

Article received on:

Article accepted on:

1. Introduction

Dans le monde, plus de 3 millions de nouveau-nés meurent durant le premier mois de vie. Pendant ce 1er mois, un quart à un demi de tous ces décès surviennent pendant les 24 premières heures de vie, et 75% pendant la 1ère semaine [1].

La mortalité néonatale est un des principaux indicateurs de l'état de santé à la naissance et du progrès socioéconomique et sanitaire du pays [2, 3]. Les informations relatives à cet indicateur permettent d'évaluer les efforts déployés par les pouvoirs publics en vue d'améliorer les conditions de vie des populations cible, ainsi que l'impact des programmes actuels de santé. Ces informations jouent un rôle indéniable dans la planification nationale du développement d'un pays.

La mortalité néonatale est définie comme les décès d'enfants survenus entre 0 et 28 jours de vie. Elle est composée de la mortalité néonatale précoce où le décès survient dans les sept premiers jours de la vie et de la mortalité néonatale tardive exprimant la survenue du décès du 8ème au 27^{ème} jour de vie. Les taux de mortalité sont généralement exprimés pour 1 000 naissances. Ils sont calculés en rapportant les nombres de décès survenus entre 0 et 28 jours observés pendant une période donnée, au nombre total des naissances (naissances vivantes et décès) observé durant cette même période. Selon l'OMS (l'Organisation Mondiale de la Santé) Sur les 130 millions d'enfants qui naissent mondialement chaque année, 4 millions meurent durant les 4 premières semaines de vie et 99 % d'entre eux meurent dans les pays à faibles ressources [4].

Des disparités considérables demeurent entre les pays comme à l'intérieur même de ceux-ci en matière de santé des enfants [5]. Pour y faire face la communauté internationale s'est fixé des objectifs en l'an 2000 appelés « Objectifs du Millénaire pour le Développement » ou OMD qui visent à réduire la mortalité infantile. L'Afrique détient le taux de mortalité néonatale le plus élevé estimé à 45 décès pour 1.000 naissances vivantes contre 5 décès pour les pays développés [6]. Pour l'Algérie, selon Enquête par Grappes à Indicateurs Multiples (MICS) 2012 – 2013[8], le taux de mortalité s'élève à 15,7 pour 1000 naissances. Etant donné que la diminution de la mortalité néonatale contribue considérablement à la réduction de la mortalité infantile, rechercher les facteurs agissant en amont sur le niveau de la mortalité néonatale a ses intérêts dans la résolution de ce problème. Cette étude se focalise sur le cas spécifique d'une ville de l'extrême Ouest Algérien

(Maghnia), elle vise à identifier les facteurs liés au nouveau-né et à la mère qui influent le plus la mortalité néonatale.

2. Méthodes

Il s'agit d'une étude longitudinale rétrospective descriptive avec analyse des déterminants de la mortalité néonatale qui a été menée dans le service gynécologie obstétrique au sein de l'établissement public de santé de la ville de Maghnia à l'extrême Nord Ouest Algérien. La ville de Maghnia est une daïra d'Algérie située au nord-ouest de la wilaya de Tlemcen. Elle est située 580 km à l'ouest d'Alger, à 137 km au sud-ouest d'Oran, à 30 km au sud de la ville portuaire de Ghazaouet et à 20 km à l'est d'Oujda(Maroc). Maghnia est la deuxième commune la plus peuplée de la wilaya de Tlemcen après Tlemcen, selon le recensement général de la population et de l'habitat de 2008, la population de la commune de Maghnia est évaluée à 114 634 habitants. Les données concernant le nombre de naissances totales, de naissances vivantes et les décès néonataux entre 2010 et 2015, sont issus de la base de données du service gynécologie obstétrique. Pour analyser les déterminants de la mortalité néonatale dans la population de Maghnia, nous avons utilisé le modèle de régression logistique. Cette régression est le modèle indiqué lorsqu'on s'intéresse à la probabilité d'arrivée d'un événement étudié, le but étant de savoir parmi différentes variables, lesquelles influencent fortement la probabilité de l'événement, dans notre cas, c'est le décès du bébé survenu entre 0 et 28 jours de vie. Nous avons retenu comme variables d'analyse des variables liés à l'enfant (sexe, âge gestationnel, poids à la naissance, rang de l'enfant, infection néonatale) et des variables liées à la mère (âge de la mère à la naissance, nature d'accouchement, niveau d'éducation de la mère, statut professionnel de la mère). Les données sont traitées et analysées à l'aide du logiciel SPSS version 21.

3. Résultats

Durant la période 2010-2015, 209 cas de mortalité néonatale ont été enregistrés dans le service de gynécologie obstétrique au sein de l'établissement public de santé de la ville de Maghnia, soit un taux de mortalité de 10,45 pour 1000 naissances. L'année qui a connu le plus de cas est celle de 2015 avec 14,09 pour 1000 naissances (tableau 1). Parmi les nouveaux nés étudiés, 175 soit 83,73% sont décédés durant les sept premiers jours. Les garçons représentent 53,58% soit une sex-ratio de 1,15. La proportion des bébés nés avant la 37^{ème} semaine de grossesse est de 38,27%. Concernant le poids à la naissance, 12,44% possèdent un poids inférieur ou

égal à 1500g, 42,10% pèse entre 1501g et 2500g et 45,45% plus de 2500g. 61,72% des cas étudiés présentent une infection néonatale. Concernant le profil des mères, 33,01% d'entre elles ont accouché par césarienne. Près de 40% ont un niveau d'éducation primaire ou moins et 10,5% ont un niveau universitaire. Pour le statut professionnel, 17,71% des mères seulement ont un travail.

Tableau 1. Répartition des naissances et décès néonataux selon l'année.

Année	2010	2011	2012	2013	2014	2015	total
Naissances vivantes.	3230	3714	3251	3265	3202	3334	9996
Effectifs décès	38	41	28	24	31	47	209
Taux %	11,76	11,03	8,61	7,35	9,68	14,09	10,45

Le tableau 2 présente les résultats de la régression logistique obtenus entre les différents facteurs de risques intervenant sur la mortalité néonatale. Le genre ne semble pas avoir d'influence significative sur la mortalité. Parmi les nouveaux nés étudiés, ceux qui ont un âge gestationnel inférieur à 37 semaines ont 11 fois plus de risque de mortalité néonatale que ceux nés à terme ($p=0,0001$; $OR=11,69$; $IC [6,00 - 22,78]$). De même, les bébés ayant un poids à la naissance inférieur à 2500g ont un risque de mortalité multiplié par 8 par rapport aux bébés ayant un poids normal ($p=0,0001$; $OR=8,28$; $IC [3,20 - 21,44]$). L'existence d'une infection néonatale est accompagnée d'un risque de décès près de 14 fois plus élevé ($p=0,0001$; $OR=13,86$; $IC [8,41 - 22,84]$). Quand aux variables liées à la mère, l'âge maternel inférieur ou égal à 19 ans semble être corrélé avec la mortalité néonatale avec deux fois le risque ($p=0,01$; $OR=0,485$; $IC [0,29 - 0,79]$), alors que le rang de naissance ne semble pas avoir un poids déterminant. Le mode d'accouchement par césarienne augmente de 2 fois et demi le risque de décès néonatal ($p=0,0001$; $OR=0,407$; $IC [0,24-0.67]$). L'instruction de la mère semble être associée à la mortalité, plus le niveau de la mère diminue plus la proportion de décès néonatal augmente, les mères ayant aucun niveau multiplie le risque de mortalité par 4 ($p=0,01$; $OR=4,47$; $IC [1,78 - 11,24]$). De même, les femmes qui restent au foyer ont 1,8 fois le risque de décès néonatal par rapport aux femmes qui travaillent ($p=0,05$; $OR=1,83$; $IC [1,10 - 5]$).

Tableau 2. Résultats de la régression logistique de la mortalité néonatale en fonction des facteurs de risques liés à l'enfant et à la mère.

Variables	N	Odds ratio	IC à 95%	P
Sexe				
Garçon	112	1,421	0,950-2,125	NS
Fille	97	1		
Age gestationnel				
<37 semaines	119	11,692	6,001-22,78	<0.0001
37 semaines	90	1		
Poids à la naissance (g)				
≤1500	26	8,289	3,205-21,44	<0.0001
1501 -2500	85	7,162	4,228-12,13	<0.0001
>2500	98	1		
Infections néonatales				
Oui	132	13,867	8,41-22,84	<0.0001
Non	77	1		
Age de la mère				
≤19	41	0,485	0,295-0,797	<0,01
20-35	115	1		
≥36	53	0,833	0,506-1,369	NS
Mode d'accouchement				
Césarienne	69	0,407	0,247-0,671	<0,0001
Naturel	140	1		
Rang de naissance				
1	95	0,929	0,402-2,144	NS
2-3	98	1,33	0,573-3,087	NS
4 et plus	16	1		
Niveau d'éducation de la mère				
Sans niveau	30	4,478	1,783-11,24	<0,01
Primaire	52	2,202	1,028-4,719	<0,05
Moyen	58	2,146	1,006-4,579	<0,05
Secondaire	47	1,399	0,617-3,176	NS
universitaire	22	1		
Statut professionnel				
Sans travail	37	1,833	1,100-4,949	<0,05
Avec travail	172	1		

IC: intervalle de confiance ; P: probabilité du test ; NS: Non significative

4. Discussion

Selon les résultats de la présente étude, le taux de mortalité néonatale au niveau du service de gynécologie obstétrique au sein de l'établissement public de santé de la ville de Maghnia durant la période de 2010 à 2015 est estimé à 10,45 pour 1000 naissances vivantes, ce taux est relativement faible par rapport au taux de mortalité néonatale de l'Algérie estimé à 16‰ [7], du Mali 57‰ [8], Cambodge 73‰ [9] ainsi qu'à celui des villes de Tlemcen 16,8‰ [10], Blida 22,3‰ [11], Annaba 28‰ [12], Alger : Kouba 16‰ [13], ceci peut être expliqué en partie par l'engagement effectif du personnel à la mise en œuvre de la politique en faveur des soins de santé maternel et infantile. Cependant, le taux de 10,45‰ reste quand même assez élevé en le comparant à certains taux des pays développés tel que le Canada 3,4‰ [14], la France 2,6 ‰, Luxembourg, la Suède, la Norvège, la République tchèque 2‰ [15].

La mortalité néonatale précoce (<8 jours) a représenté plus de 83,73% de la mortalité néonatale globale: elle est du même ordre de grandeur que celle enregistrée dans la plupart des pays africains où elle constitue entre 75 à 90 % de la mortalité néonatale [16, 17].

La surmortalité masculine en matière de décès néonataux trouvée dans notre étude est constatée dans presque toutes les recherches antérieures [18, 19].

L'étroite association entre l'âge gestationnel et le poids à la naissance avec la mortalité néonatale enregistrée dans notre étude va dans le même sens que les résultats révélés dans plusieurs études [20]. Les nouveaux nés prématurés (<37 semaines) et ceux qui naissent avec un faible poids (< 2500g) courent un risque de décès nettement plus élevé par rapport aux bébés nés à terme et avec un poids normal [17, 21, 22].

Parmi les causes qui expliquent également la mortalité néonatale c'est le mauvais état de santé du bébé. Dans notre étude, 63,15% des nouveaux nés étudiés ont été traités pour infection néonatale. Selon l'organisation mondiale de la santé, Les trois principales causes directes de mortalité néonatale en Afrique sont par ordre de grandeur, la prématurité, l'infection néonatale et l'asphyxie néonatale [23, 24].

Concernant les facteurs liés à la mère, l'étude a montré que la mortalité néonatale est élevée chez les femmes de moins de 19 ans par rapport aux autres catégories d'âge. Cette catégorie est

constituée principalement par les primipares et les adolescentes qui sont sujettes à des accouchements dystociques. Ceci peut laisser penser que la précocité de la procréation influe négativement sur la survie du bébé. En France, Blondel a rapporté que la mortalité néonatale était élevée chez les femmes âgées de moins de 20 ans et chez celles de plus 35 ans [23, 25, 26].

Le recours accru au mode d'accouchement dit césarienne révélée dans notre étude (33,01%) qui est largement supérieure à celle de l'Algérie qui est de l'ordre de 16%, semble être parmi les facteurs explicatifs de la mortalité néonatale. Ces résultats corroborent avec ceux révélés par plusieurs auteurs [22, 8, 27].

Plusieurs travaux s'accordent sur la relation étroite entre le risque élevé du décès néonatal et le niveau socioéconomique et éducationnel bas des parents révélés également par nos résultats [25]. Le bas niveau d'instruction peut constituer un frein dans l'accès et la compréhension des messages de santé publique sur l'importance des soins anténataux et postnataux. Aussi le bas niveau d'instruction est très souvent associé à un faible niveau socio-économique, ce qui constitue une limite financière dans l'accès à ces soins. En effet, les mères instruites ont tendance à avoir un bon suivi de la grossesse, une bonne hygiène de vie et peuvent reconnaître les signes de danger qui peuvent conduire souvent à une mortalité périnatale [28, 29, 30].

Les données de notre étude sont limitées par le caractère incomplet de certains dossiers si bien que des biais de mauvais classement pourraient expliquer pourquoi certains facteurs n'ont pas été introduit dans cette étude.

5. Conclusion

Cette étude visait à identifier quelques facteurs de risques associés à la mortalité néonatale qui peuvent parfois être évitables par un meilleur suivi de grossesse et une bonne prise en charge de l'accouchement et du nouveau né par des équipes spécialisées dès la première semaine de vie. L'importance à accorder à la protection de la mère et de l'enfant reste l'une des priorités de la politique de santé et de protection sociale en Algérie. En raison des ressources importantes consommées, une évaluation prospective s'impose pour mettre en place une stratégie d'optimisation de la prise en charge. Ce travail pourrait aider les intervenants dans le domaine de la santé à mieux comprendre les déterminants de la mortalité

néonatale et à agir davantage au profit de la santé de la mère et de l'enfant.

Remerciements

Remerciements pour M. Benhiba Directeur de l'Etablissement public hospitalier de Maghnia pour

nous avoir facilité la procédure administrative et pour N. Dahaoui chef bureau des entrées pour son aide à la récolte des données.

Financement : aucun

Lien d'intérêt : aucun

6. Références bibliographiques

- 1.Children:reducing mortality. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/children-reducing-mortality> (accessed 28 Jan2019).
- 2.Kramer MS. The epidemiology of adverse pregnancy outcomes: an overview. *J Nutr.* 2003;**133**(5 Suppl 2):1592S-1596S.
- 3.Ngoc NTN, Merialdi M, Abdel-Aleem H, *et al.* Causes of stillbirths and early neonatal deaths: data from 7993 pregnancies in six developing countries. *Bull World Health Organ.* 2006;**84**(9):699–705.
- 4.Zupan J. Perinatal mortality indeveloping countries. *N Engl J Med.* 2005; 352:2047-2048.
5. 3.6 million newborn deaths – what is progressing and what is not? Healthy Newborn Network. 2010.<https://www.healthynewbornnetwork.org/blog/3-6-million-newborn-deaths-what-is-progressing-and-what-is-not/> (Accessed on 28 Jan2019).
- 6.Lawn J, Shibuya K, Stein C. No cry at birth: global estimate of intrapartum stillbirths and intrapartum-related neonatal deaths. *Bull World HealthOrgan.* 2005 Jun;**83**(6):409-17.
- 7.Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière. Fonds des Nations Unies pour l'enfance. Fonds des Nations Unies pour la population. Enquête par Grappes à Indicateurs Multiples (MICS) 2012 – 2013. Algérie 2015.
- 8.Sidibé T, Sangho H, Doumbiab S, Sylla M, Keitad M, Keita HD, Diakité B, Keita AS, Houndjahoué GF. Mortalité néonatale dans le district sanitaire de Kolokani (Mali). *Journal de pédiatrie et de puériculture.*2006; 19 : 272–276.
- 9.Delaire C, Mas M, Herla A, *et al.* Mortalité néonatale et suivi des grossesses au Cambodge: enquête épidémiologique. *Archives de Pédiatrie .* 2008;**15**(5):845–6.
10. Baba Ahmed N, Berrached N, El Hassar M. La morbi-mortalité néonatale à l'EHS de Tlemcen de l'année 2012. Mémoire pour l'obtention de doctorat en médecine générale. Faculté de médecine, université Abou BekrBelkaid. Disponible sur: dspace.univ-tlemcen.dz
11. Bezzaoucha A, El Kebbouh A, Aliche A. Évolution de la mortalité néonatale au CHU de Blida (Algérie) de 1999 à 2006. *Bull Soc PatholExot.* 2010;**103**(1): 29–36.
12. Bouneceur H, Bachtarzi T, Gherbi M. Mortalité et morbidité au CHU de Annaba. *Santé plus.* 1992 ; 11: 24–5
13. Alhallak S, Derguini M. Évolution de la mortalité néonatale à l'EPH de Kouba - Alger. *Archives de Pédiatrie.* 2010 ; 17(6), 77.
14. Québec I de la S du. Taux de mortinatalité, de mortalité périnatale, néonatale et infantile, Québec, 1976-2016.<http://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/population-demographie/deces-mortalite/313.htm> (accessed 29 Jan2019).
15. Zeitlin J, Mohangoo AD, Delnord M, *et al.* The second European Perinatal Health Report: documenting changes over 6 years in the health of mothers and babies in Europe. *J EpidemiolCommunity Health.* 2013;**67**(12):983–5.
16. Diallo S, Camara YB, Mamady D, *et al.* Mortalitéinfantojuvénile à l'Institut de nutrition et de santé de l'enfant (Inse). *Médecine d'Afrique Noire.* 2000 :4.
17. Ravaoarisoa L, Toy MAT, Raobijaona HS, *et al.* Déterminants de la mortalité néonatale précoce dans la maternité de Befelatanana, Antananarivo. *Rev. anesth.- réanim. med. urgence.* 2014; 6(1):1-4.
18. Mengesha HG, Wuneh AD, Lerebo WT, *et al.* Survival of neonates and predictors of their mortality in Tigray region,Northern Ethiopia: prospective cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2016;**16**(1):202.
19. Abourmane EH, Institut National d'Administration Sanitaire. (I.N.A.S.). Rabat. MAR / com. *Étude rétrospective de la mortalité périnatale au niveau de la Maternité de l'hôpital 'Essalama' d'El Kelâa des Sraghna : causes et circonstances.* .2006.
20. Larroque B, Bréart G, Kaminski M, *et al.*Survival of very preterm infants: Epipage, a population-based cohort study. *Arch Dis Child FetalNeonatal Ed.* 2004; **89** (2) : F139-144.
21. Ntambue, A., Malonga, F., Dramaix-Wilmet, M., &Donnen, P. La mortalité périnatale : ampleur et causes à Lubumbashi, République démocratique du Congo. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique.* 2013; 61(6), 519–529.
22. Noria H, Sarah O, Asmaa O. Facteurs de risques de mortalité néonatale dans l'hôpital de gynécologie-obstétrique de la wilaya de Sidi Bel Abbes, Algérie. *Pan Afr Med J.*2015;**20**. doi:10.11604/pamj.2015.20.387.5032
23. Champion V, Serfaty A, Gold F. Mortinatalité et mortalité néonatale. [/data/traites/pem/04-51728/](http://data/traites/pem/04-51728/). Published Online First: 21 July 2011. <http://emvmsa1a.jouvehdi.com/article/300673> (accessed 3 Feb2019).

24. OMS | Causes de mortalité et de mortalité néonatale précoce : données portant sur 7993 grossesses dans six pays en développement. WHO. <https://www.who.int/bulletin/volumes/84/9/05-27300ab/fr/> (accessed 3 Feb2019).
25. Blondel Breart G. Mortinatalité et mortalité néonatale: description facteurs de risque et évaluation des soins. *EMC Obstétrique*. 2004; 5-077-c-20, pédiatrie, 4-002-f-50.
26. Carlo WA, Travers CP, Carlo WA, et al. Maternal and neonatal mortality: time to act. *Journal de Pédiatrie*. 2016; **92**(6):543–5.
27. Chelo D, Monebenimp F, Npanguepko FRT, et al. Mortalité néonatale précoce et ses déterminants dans une maternité de niveau I à Yaoundé, Cameroun. *Pan African Medical Journal*. 2012; **13**(1). <https://www.ajol.info/index.php/pamj/article/view/87002> (accessed 3 Feb2019).*
28. Memoire Online - Facteurs de risque de la mortalité néonatale à l'Hôpital gynéco- obstétrique et pédiatrique de Yaoundé – Vanessa TAKOU TSAPMENE. <https://www.memoireonline.com/01/14/8588/Facteurs-de-risque-de-la-mortalite-neonatale--l-Hpital-gyneco-obstetrique-et-pediatrique-d.html> (accessed 3 Feb2019).
29. Zanini RR, Moraes AB de, Giugliani ERJ, et al. Contextual determinants of neonatal mortality using two analysis methods, Rio Grande do Sul, Brazil. *Revista de Saúde Pública*. 2011; **45**(1):79–89.
30. Garba M, Kamaye M, Alido S, et al. Les déterminants de la mortalité néonatale précoce à la maternité Issaka-Gazobi de Niamey. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. 2017; **30**(4):156–61

Article Original

Cancers de la prostate non métastatiques : aspects épidémiologiques, thérapeutiques et particularités évolutives

Non-metastatic prostate cancers: epidemiological aspects, therapeutic results and evolutive particularities

C. Mous^{1*}, B. Menouar^{1, 2}

¹ Radiothérapie CLCC Tlemcen

² Faculté de médecine Tlemcen

Résumé

Introduction et objectif : Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme. La radiothérapie et l'hormonothérapie occupent une place essentielle dans l'arsenal thérapeutique des cancers de la prostate. Notre objectif était d'estimer la réponse thérapeutique de l'association de la radiothérapie et l'hormonothérapie dans le traitement de cancer de la prostate non métastatique. **Matériels et méthodes :** C'est une cohorte rétrospective menée à partir des dossiers des 18 patients atteints d'un adénocarcinome de la prostate non métastatique et qui ont été traités au service de radiothérapie CLCC Tlemcen entre septembre 2017 à décembre 2018. **Résultats :** Age médian était 71.5 ans (59-81). Il était symptomatique chez 71.4% des cas. Le taux de PSA médian initial était de 22ng /ml (4-100). Les tumeurs ont été classées en T2B dans 33.3%, T2C dans 11.1%, T3 dans 55.6% des cas. L'envahissement ganglionnaires pelviens N1 représentent 22.2% des cas. Les cancers étaient de stades haut risque dans 83.3% des cas et intermédiaire dans 16.7% des cas selon la classification d'AMICO. Une hormonothérapie était associée à la radiothérapie chez 100% des cas suivie d'une radiothérapie locorégionale. Avec un suivi médian de 8 mois (53-6), une évaluation était faite par un bilan biologique, le taux médian de PSA était de 0.40ng/ml (0.02 -9.7). **Conclusion :** Le taux de PSA reste la pierre angulaire du test biologique des marqueurs tumoraux pour le diagnostic et pour l'évaluation post thérapeutique dans le cancer de la prostate.

Motsclés : Cancer de prostate, PSA, radiothérapie, hormonothérapie.

Abstract

Introduction and purpose: Prostate cancer is the most common cancer in men. Radiation therapy and androgen deprivation therapy occupy an essential place in the therapeutic arsenal of prostate cancer. Our objective was to estimate the therapeutic response of combination radiotherapy and androgen deprivation therapy in the treatment of non-metastatic prostate cancer. **Materials and methods:** This is a retrospective cohort of 18 patients with non-metastatic prostate adenocarcinoma who were treated in the CLCC Tlemcen radiotherapy department between September 2017 and December 2018. **Results:** Median age was 71.5 years (59-81). It was symptomatic in 71.4% of cases. The initial median PSA level was 22ng / ml (4-100). Tumors were classified in T2B in 33.3%, T2C in 11.1%, T3 in 55.6% of cases. Pelvic lymph node invasion N1 represent 22.2% of cases. The cancers were of high-risk stage in 83.3% of the cases and intermediate in 16.7% of the cases according to the AMICO classification. androgen deprivation therapy was associated with radiotherapy in 100% of cases followed by locoregional radiotherapy. With a median follow-up of 8 months (53-6), an evaluation made by a biological assessment, the median PSA level was 0.40ng / ml (0.02 -9.7). **Conclusion:** The PSA level remains the cornerstone of the biological test of tumor markers for the diagnosis and for the post-therapeutic evaluation in prostate cancer.

Keywords : Prostate cancer, PSA, radiotherapy, androgen deprivation therapy

Corresponding author: Tel.: 0795618177
E-mail Address: rosa_radia@yahoo.fr (A. Mous)

Article received on:
Article accepted on:



1. Introduction et objectif

Le cancer de la prostate est avant tout un enjeu de santé publique et demeure une préoccupation majeure des cliniciens et des fondamentalistes impliqués dans la lutte contre le cancer [1]. L'incidence du cancer de la prostate est en augmentation dans le monde depuis la découverte de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) comme marqueur de cette tumeur. Ainsi dans les pays en voie de développement notamment en Afrique [2].

C'est le premier cancer chez l'homme de plus de 50 ans et la 3ème cause de mortalité par cancer après le cancer bronchique et le cancer colorectal [3] dans le monde. En Algérie, les registres du cancer le placent au 4ème rang. C'est un adénocarcinome sensible, dans plus de 80 % des cas, à la castration chimique, en raison de son hormono-dépendance [4]. Alors que, la radiothérapie occupe une place majeure dans l'arsenal thérapeutique des cancers prostatiques depuis les années 1960. En effet, elle peut être proposée dans un but curatif aux patients atteints d'un cancer prostatique localisé. Près d'un tiers des cancers traités par l'irradiation exclusive récidiverait dans les cinq ans [5]. L'intérêt de cette association (radiothérapie + hormonothérapie) a été suggérée par les études précliniques, puis démontré dans plusieurs essais randomisés et cela il y a plus de 20 ans [6]. Notre objectif était d'estimer la réponse thérapeutique de l'association de la radiothérapie et l'hormonothérapie dans le traitement de cancer de la prostate non métastatique.

2. Patients et méthodes

Sur 40 patients atteints d'un cancer de la prostate pris en charge au service de radiothérapie CLCC Tlemcen de septembre 2017 à décembre 2018, une étude cohorte rétrospective qui se proposait, à travers 18 patients (45%) atteints d'un adénocarcinome de la prostate non métastatique ont été traités.

La maladie a été découverte par l'élévation de la valeur du PSA sérique total, Le diagnostic positif a été confirmé par l'étude anatomo-pathologique

de la biopsie prostatique. Le bilan d'extension locorégionale a comporté une IRM pelvienne et le bilan d'extension à distance a consisté en un scanner thoraco-abdominal, une scintigraphie osseuse et des bilans biologiques (numération et formule sanguine, urée et créatinine, glycémie, lipides plasmatiques, etc.). La classification TNM American Joint Committee on Cancer (8th, 2017) a été utilisée ainsi que la classification D'AMICO qui permet une stadification en trois groupes : cancer de la prostate à haut risque (PSA > 20 ng/mL ou score de Gleason \geq 8 ou stade clinique T2c), cancer de la prostate à risque intermédiaire (PSA compris entre 10 et 20 ng/mL ou score de Gleason de 7 ou stade T2b) et cancer de la prostate à bas risque (PSA < 10 ng/mL et score de Gleason \leq 6 et stade clinique T1c ou T2a).

Une hormonothérapie a été indiquée chez tous les patients suivis d'une radiothérapie locorégionale. La radiothérapie a été délivrée par les photons X avec une énergie de 18 MV d'accélérateur linéaire. Le volume cible anatomoclinique tumoral (CTVT) a inclut la prostate et le plus souvent les vésicules séminales (en totalité ou en partie). Le volume cible anatomoclinique ganglionnaire (CTVG) a inclut les aires ganglionnaires primitifs, iliaques internes, iliaques externes et les prés sacrés. La dose délivrée dans deux volumes prévisionnels (PTV), PTV1 qui a inclut la prostate, les aires ganglionnaires pelviennes et les vésicules séminales, était de 50 Gy et un PTV2 qui a inclut la prostate, était de 60 à 74Gy en étalement et fractionnement classiques à raison de 2 Gy par séance, cinq séances de par semaine par la technique conformationnelle 3D mono-iso centrique.

La classification Common toxicity criteria for adverse events version 4 (CTCAEV4) validée par le RTOG a été utilisée pour évaluer la toxicité aiguë. Le Critère de jugement était de définir la réponse thérapeutique qui a été mesurée par le taux PSA total. Les patients ont été revus à la consultation un mois après la fin de la procédure thérapeutique puis tous les trois mois.

3. Résultats

Age médian était 71.5 ans (59-81), La notion de cancer de la prostate familial a été retrouvée chez deux cas. Il était symptomatique chez 71.4% de cas et fortuite lors d'un bilan de santé chez 28.6% des cas. Le taux de PSA médian initial était de 22 ng/ml (4-100). Les tumeurs ont été classées selon la classification TNM staging system for prostate cancer (8th, 2017) en T2B dans 33.3%, T2C dans 11.1%, T3 dans 55.6% des cas. Les adénopathies pelviennes classées N0 N1 représentent 77.8% et 22.2% des cas respectivement. Les cancers étaient de stades haut risque dans 83.3% des cas et intermédiaire dans 16.7% des cas selon la classification d'AMICO (**Tableau 1**).

Une hormonothérapie était associée à la radiothérapie chez 100% des cas ; elle était utilisée en néoadjuvante chez 77.7% des cas suivie d'une radiothérapie locorégionale. La radiothérapie post opératoire était faite chez deux cas en association avec l'hormonothérapie. Au cours du traitement tous les patients ont présenté une cystite et une rectite (**Tableau 2**). À la fin de la procédure thérapeutique et avec suivi médian de 8 mois (53-6), une évaluation faite par un bilan biologique, le taux médian de PSA était de 0.40ng/ml (0.02 -9.7).

Tableau 1 : Les caractéristiques des patients

Caractéristiques	N (%)
Age :	
Moyenne (ans)	70 ±7 .3
Min	59
Max	81
Tumeur T	
T2b	6 (33.3)
T2c	2 (11.1)
T3	10 (55.6)
Ganglion N	
N0	14 (77.8)
N1	4 (22.2)
PSAinitial (ng/ml)	
Median	22

Min	4
Max	100
Score de Gleason	
6	4 (22. 2)
7	7 (38.9)
8	5 (27.8)
9	2 (11.1)
Groupes à risque	
D'AMICO	
Intermédiaire	15(83.3)
Haut	3 (22)

Tableau 2: Évaluation de la toxicité aiguë radio-induite (CTCAEV4)

	Grade0	Grade1	Grade2	Grade3
Cystite	0%	50%	50%	0%
Rectite	0%	62%	38%	0%

4. Discussion

Le cancer de la prostate est exceptionnel avant 45 ans et rare avant 50 ans [7]. L'âge moyen au diagnostic est de 69 ans [8]. Il était de 70 ans dans notre série. Les antécédents familiaux sont retrouvés dans 20 % des patients atteints de cancer de la prostate [7]. Dans notre série, ils étaient de 0.36%.

La maladie peut être révélée par des symptômes qui témoignent généralement d'un cancer localement avancé [9], parfois le diagnostic est fortuit sur des copeaux prostatiques après une résection endoscopique d'hypertrophie bénigne de la prostate ou sur une pièce d'adénomectomie chirurgicale (moins de 10 à 20 % des cas) [10,11]. Avec l'avènement du dépistage, les découvertes fortuites juste sur l'élévation du taux de PSA sans signe clinique deviennent fréquentes [12].

La découverte était fortuite lors d'un bilan de santé chez 28.6% des cas et symptomatique chez 71.4% des cas dans notre série. Le taux de PSA

total reste la pierre angulaire du test biologique des marqueurs tumoraux, comme indiqué dans une revue exhaustive récente [13]. Un taux de PSA élevé est clairement associé à un risque accru de cancer de la prostate [14]. Le taux du PSA médian initial chez les malades était de 22 ng/ml (4-100) dans notre série.

Les cancers de la prostate avec des métastases ganglionnaires pelviennes inaugurales représentent une proportion faible de l'ensemble des cancers de Prostate pour les quels peu de données prospectives sont disponibles [15]. Dans notre série l'envahissement ganglionnaire au moment du diagnostic était de 22.2%.

Le cancer de la prostate, d'évolution lente, est de bon pronostic s'il est pris en charge à un stade précoce. Les données des séries de suivi des cancers de la prostate démontrent que les cancers bien différenciés (Gleason 6) ne sont pas dangereux avant de nombreuses années d'évolution. À l'inverse, les tumeurs les plus agressives (Gleason 8, 9 et 10) peuvent entraîner des symptômes secondaires à leur diffusion métastatique même chez des patients de plus de 75 ans [16]. Les patients présentaient un Gleason 6, Gleason 7 et Gleason ≥ 8 sont respectivement de 22.2%, 38.9% et 38.9% dans notre série.

Les biopsies prostatiques ont été proposées pour estimer le volume tumoral et l'extension locale (extra capsulaire et aux vésicules séminales) dans le cas de tumeurs cliniquement localisées au toucher rectal et en l'absence de métastases aux examens d'imagerie. L'intérêt pratique est d'améliorer la prédiction du stade pathologique réel avant le traitement [9].

Le bilan d'extension permet d'évaluer le stade du cancer, le pronostic et de préciser les indications thérapeutiques. L'extension est évaluée par les données cliniques (toucher rectal), la valeur du PSA, les résultats des biopsies prostatiques et les examens d'imagerie. La tumeur est ensuite systématiquement classée à l'aide de la classification TNM [9]. Dans notre série, les tumeurs ont été classées en T2B dans 33.3%, T2C dans 11.1%, T3 dans 55.6% des cas. L'outil

actuel permettant d'évaluer l'agressivité tumorale le plus utilisé est la classification d'AMICO [17]. Les patients de cette série étaient de stades haut risque dans 83.3% des cas et intermédiaire dans 16.7% des cas.

Actuellement, la radiothérapie associée à l'hormonothérapie est le traitement standard en cas de cancer prostatique localisé de risque élevé et peut être proposée en cas de cancer de risque intermédiaire [18–19]. Ce qui a été appliquée pour les malades de notre série.

La suppression androgénique est la principale modalité d'hormonothérapie associée à l'irradiation, en néo adjuvante et concomitante pour les cancers de stade intermédiaire mais également en situation adjuvante en cas de cancer de risque élevé. Elle induit très rapidement des modifications cytologiques des tumeurs prostatiques avec en particulier une réduction du nombre de cellules tumorales par quiescence ou apoptose [20]. Un traitement hormonal néoadjuvant permet de réduire le syndrome obstructif urinaire et de faciliter la réalisation de l'irradiation. Elle réduit le volume prostatique et pourrait ainsi diminuer le volume de tissu sain irradié : la réduction maximale prostatique est obtenue entre trois et six mois de suppression androgénique [21]. Mais il faut bien dire que l'intérêt en clinique de cette administration néoadjuvante n'a pas été démontré. Une hormonothérapie courte (6mois) est proposée pour les tumeurs de risque intermédiaire [22]. Une hormonothérapie longue (2à3ans) est recommandée pour les tumeurs à haut risque [23]. Cette hormonothérapie peut être débuter 2 à 3 mois avant la radiothérapie et doit être délivrée en concomitance avec la radiothérapie. Dans notre série, elle était associée à la radiothérapie chez 100% des cas ; elle était utilisée en néoadjuvante chez 77.7% des cas entre 3 et 6 mois puis en concomitante et adjuvante, avec une durée de 6 mois pour le groupe à risque intermédiaire et 3 ans pour le groupe à risque élevé.

Une hormonothérapie courte (6mois) pourrait être associée à l'irradiation en situation de

rattrapage car elle diminue le risque de récurrence biochimique (essai du Gétug16). Deux malades de notre série ont reçu une radiothérapie post opératoire associée à une hormonothérapie de courte durée.

En effet, grâce aux développements technologiques qu'a connus la radiothérapie au cours de ces vingt dernières années (radiothérapie avec modulation d'intensité et radiothérapie guidée par l'image), plusieurs essais randomisés ont montré une relation dose-effet avec une amélioration du taux de contrôle biochimique en cas d'escalade de dose [24–25]. Dans notre série une radiothérapie conformationnelle 3D a été utilisée avec une dose délivrée comprise entre 60 et 74 Gy (sans escalade de dose).

Les rectites aiguës surviennent pendant et jusqu'à deux à quatre semaines après le traitement. Elles se manifestent par un syndrome rectal associant des faux besoins et une accélération du transit, plus rarement des douleurs, des rectorragies, des ténésmes ou des crises hémorroïdaires. La régression est le plus souvent spontanée en quatre à six semaines mais jusqu'à trois patients sur quatre souffrent d'une rectite radique aiguë [26]. Les cystites aiguës sont la pollakiurie diurne/nocturne, la dysurie, les cystalgies, les impériosités mictionnelles et les hématuries. Ils disparaissent en moyenne quatre à six semaines après la radiothérapie [27]. Dans notre série, la cystite et la rectite ont été observées chez tous les patients avec une résolution quasi complète quatre semaines après la fin du traitement.

6. Références

1. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001 ;37(suppl8) : S4–66.
2. Ammani A, Janane A, Chafiki J, Sossa J, El Harrech Y, Moufid K. Profil épidémiologique du cancer de la prostate dans le Service d'Urologie de l'hôpital Mohammed V de Rabat. *J Maroc Urol* 2007; 5:11–4.
3. Pathophysiology of Urinary Tract Obstruction. Ch 40, Volume 2,

Publisher: Elsevier Saunders, Editors: Wein, Kavoussi, Novic, Partin, Peters, pp.1087-1121.

4. I. Latorzeffa, b, G. Ploussard, J. Guillotreaud, F. Jonca, P. Labarthe, G. Rolling, J.-B. Beauvalh, A. Pathakb Oncocardiologie Cardiovascular risks with prostate cancer hormonal treatment: rationale for a department of oncocardiologie. *Cancer Radiother.* 2016 Jul;20(5): 405-10

5. Kuban DA, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, Martinez AA, et al. Long-term multi-institutional analysis of stage T1–T2 prostate cancer treated with radiotherapy in the PSA era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57:915–28.

Une méta-analyse regroupant sept essais randomisés et 4387 patients a confirmé le bénéfice de l'association sur la survie sans récurrence biochimique et la survie sans récurrence clinique et la survie globale, Pour cette dernière, le bénéfice absolu était de 4,9 % à 10 ans [28]. L'Association européenne d'urologie (EAU) et le Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie (CCAFU) recommandent de doser l'antigène spécifique de la prostate (PSA) à trois mois, puis tous les six mois pendant cinq ans, puis annuellement pendant dix à quinze ans en l'absence de rechute biochimique. La surveillance est uniquement clinique et biologique, aucun examen complémentaire n'est nécessaire en dehors d'une récurrence biochimique ou d'un symptôme [29]. Le plus souvent, le seuil choisi pour parler de réponse du PSA est une diminution d'au moins 50 % du taux avant traitement [30, 31]. Le contrôle biochimique pour notre série a été effectué un mois après la fin du traitement puis chaque trois mois. Le taux de PSA était de 0.40 ng/ml (0.02 -9.7) après un suivi médian de 8 mois (53-6).

5. Conclusion

L'association d'hormonothérapie et de radiothérapie est actuellement le standard thérapeutique des adénocarcinomes prostatiques du groupe défavorable. En pratique, la mesure du PSA est un élément de suivi thérapeutique intéressant. Cette étude nécessite un suivi à long terme pour évaluer la toxicité tardive et déceler les éventuels événements (rechute, métastase) qui pourraient survenir.

- 7.S. Bellefqih, *, K. Hadadib, I. Mezouric, A. Maghousb,d, E.Marnoucheb,d,K. Andaloussib,M. Elmarjanyb, H. Sifat b, H. Mansourib, N. Benjaafard Combined radiation therapy and androgen deprivation in the management of prostate cancer: Where do we stand? *Cancer/Radiotherapy* Volume 20, Issue 2, April 2016, Pages 141-150.
- 8.A. Valeri, B. Malavaud, O. Desrichard, J.-N. Cornu, P. Blanchet, B. Dervaux, P. Puech, A. Villers, G. Cancel-Tassin, O. Cussenot Stratégies de diagnostic précoce et de prévention du cancer de la prostate *Bull Cancer* vol. 97 • N° 12 • décembre 2010.
- 9.Grosclaude P, Belot A, DaubisseMarliac L, Remontet L, Leone N, Bossard N, et al. Prostate cancer incidence and mortality trends in France from 1980 to 2011. *Prog Urol* 2015 ;25 :536-42.
10. G. Fournier A. Valeri P. Mangin O. Cussenot Cancer de la prostate. Diagnostic et bilan d'extension *Annales d'urologie* 38 (2004) 207-224.
11. Epstein JI, Walsh PC, Brendler CB. Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: The Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection (stages T1A and T1B) and on needle biopsy (stage T1C). *J Urol* 1994;152(5Pt2): 1721-9.
12. Tombal B, De Visccher L, Cosyns JP, Lorge F, Opsomer R, Wese FX, et al. Assessing the risk of unsuspected prostate cancer in patients with benign prostatic hypertrophy: a 13-year retrospective study of the incidence and natural history of T1a-T1b prostate cancers. *BJU Int* 1999 ;84 :1015-20.
13. Francois T, Alezra E, Kikassa JC, Saint F, Raynal G. Le dépistage du cancer de la prostate vu par les médecins généralistes. *Prog Urol* 2013 ;23(16) :1407-11.
14. Lamy PJ, Allory Y, Gauchez AS, Asselain B, Beuzeboc P, de Cremoux P, et al. Pronostic biomarkers used for localized prostate cancer management: asystematic review. *Eur Urol Focus* 2017 ;7(17) :30065e72.
15. Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, Bergstralh EJ. Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration. *Urology* 1993; 42:276e82.
16. S. Supiot, M.Doré, E.Rio, P.Cellier, N.Mesguez-Nebout, A.Goineau Role of radiotherapy in the management of node-positive prostate cancer *Cancer / Radiotherapy* 20(2016)442-444.
17. Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, Li H, Lu-Yao GL. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29:1335-41.
18. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001 ;58 :843-8.
19. Salomona L, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, Hennequin C. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU: cancer de la prostate. *Prog Urol* 2013;23:S69-101.
20. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate cancer. Version 1. National comprehensive cancer network guidelines; 2015.
21. Pollack A, Joon DL, Wu CS, Sikes C, Hasegawa M, Terry NH, et al. Quiescence in R3327 rat prostate tumors after androgen ablation. *Cancer Res* 1997; 57:2493-500.
22. Langenhuijsen JF, van Lin EN, Hoffmann AL, Spitters-Post I, Alfred Witjes J, Kaanders JH, et al. Neoadjuvant androgen deprivation for prostate volume reduction: the optimal duration in prostate cancer radiotherapy. *Urol Oncol* 2011;29:52-7.
24. Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, Zhang Z, Yamada Y, Kollmeier M, et al. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. *Eur Urol* 2013; 64:895-902.
25. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): A phase III randomized trial. *Lancet* 2002; 360: 103-6.
26. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, et al. Long-term results of the M.D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70:67-74.
27. Beckendorf V, Guérif S, Le Prisé E, Cosset JM, Bougnoux A, Chauvet B, et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80:1056-63.
28. Kintzinger C, Demoor-Goldschmidt C, Abderrahmani R, Paris F, Supiot S. Toxicité rectale de la radiothérapie : signes cliniques,

Article Original

Facteurs de risque de fibrose hépatique chez les porteurs chroniques du virus B suivis au CHU d'Oran

Risk factors of hepatic fibrosis at the chronic carriers of virus B followed at Oran university hospital center.

L Malle¹, A Safir¹, N Amani¹, M Amar, MR Belkahla, S Hakem¹, N Boumansour², N Midoun²

¹ Service d'hépatogastroentérologie CHU Oran

² Service d'épidémiologie EHU Oran

RESUME

Introduction : L'hépatite virale B constitue un problème de santé publique dans le monde. L'Algérie est un pays de moyenne endémicité pour le virus B, sa prévalence est estimée à 2,15 % dans la population générale, ce qui correspond à environ 700000 personnes infectées de façon chronique par le virus B. La gravité de l'affection est liée à son passage à la chronicité avec le risque d'évolution vers la cirrhose et vers le carcinome hépatocellulaire. L'objectif de notre travail est d'identifier les facteurs de risque associés à la progression de la fibrose hépatique.

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude prospective de type descriptive, incluant 508 patients chroniques du virus B, pris en charge au service d'hépatogastroentérologie du Centre Hospitalo-Universitaire d'Oran entre mars 2010 et février 2019. Tous les patients ont bénéficié d'une évaluation clinique, virologique, morphologique, ainsi que d'une évaluation de la fibrose hépatique. **Résultats :** Seulement 118 patients ont développé une hépatite chronique avec des lésions modérées à sévères. Les facteurs de risque associés à la fibrose hépatique identifiés chez nos patients sont le sexe masculin, l'âge > 40 ans, la charge virale > 20.000UI/ml, et le diabète. **Conclusion :** L'identification des facteurs de risque de progression de la fibrose hépatique, chez les porteurs chroniques du virus B, permettrait d'élargir les indications thérapeutiques, contribuant ainsi à diminuer la fréquence des événements morbides, cirrhose et ses complications, en réduisant notamment l'incidence du carcinome hépatocellulaire.

Mots clés : Ag HBs, fibrose hépatique, facteurs de risque.

ABSTRACT

Introduction: Viral hepatitis B is a public health problem around the world. Algeria is a country of medium endemicity for B virus (HBV). Its prevalence is estimated at 2.15% in the general population, which corresponds to about 700000 people chronically infected by the B virus. The severity of the condition is linked to its transition to chronicity with the risk of progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The aim of our work is to identify the risk factors associated with the progression of liver fibrosis. **Patients and methods:** This is a descriptive prospective study, including 508 chronic B virus carriers, managed in the Hepato-gastroenterology unit of the University Hospital Center of Oran between March 2010 and February 2019. All patients have clinical, virological, and morphological evaluation, as well as an evaluation of hepatic fibrosis. **Results:** Only 118 patients developed chronic hepatitis with moderate to severe lesions. The risk factors associated with liver fibrosis identified in our patients are male, age > 40 years, viral load > 20,000 IU / ml, and diabetes. **Conclusion:** The identification of risk factors for progression of hepatic fibrosis, in chronic carriers of the virus B, would widen the therapeutic indications, thus helping to reduce the frequency of the morbid events, cirrhosis and its complications, reducing in particular the incidence of hepatocellular carcinoma.

Key words: HBsAg, hepatic fibrosis, risk factors

Corresponding author: Tel.:
E-mail Address:

Article received on:
Article accepted on:



1. Introduction

L'infection virale B est largement répandue dans le monde. On peut distinguer, selon sa prévalence, trois zones d'endémicité variable. L'Algérie est un pays de moyenne endémicité, la prévalence du virus B est estimée à 2,15 % dans la population générale [1].

Selon l'OMS, 30 % de la population mondiale a été en contact avec le VHB, dont 350 millions de porteurs chroniques [2,3].

Le VHB est considéré comme le 2ème agent carcinogène pour l'homme après le tabac [4]. Il est responsable d'environ 1 million de décès par an dans le monde.

En effet, la gravité de l'affection est liée essentiellement à son passage à la chronicité avec le risque d'évolution vers la cirrhose et vers le carcinome hépatocellulaire [5,6].

Le traitement antiviral, actuellement disponible, n'a qu'un effet suspensif, et ne s'adresse qu'à une minorité de patients infectés. De ce fait, l'objectif du traitement dans l'hépatite B n'est pas l'éradication virale, mais plutôt un contrôle virologique de la maladie, et une amélioration de la survie [7, 8,9].

L'objectif de notre étude est d'identifier les facteurs de risque associés à la progression de la fibrose hépatique chez les porteurs chroniques du virus B pris en charge au service d'hépatogastroentérologie du Centre Hospitalo-universitaire d'Oran (CHUO).

2. Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective, portant sur des patients âgés de 17 à 70 ans, ayant un Ag HBs positif depuis plus de 6 mois, et présentant des lésions hépatiques de sévérité variable. Nous avons inclus tous les patients admis au service d'hépatogastroentérologie du CHU d'Oran entre mars 2010 et février 2019. La sévérité de l'atteinte hépatique est systématiquement appréciée, par une évaluation clinique, biologique, morphologique, et par la réalisation d'une ponction biopsie hépatique. Les lésions hépatiques ont été classées selon le score METAVIR [10, 11,12]. Les lésions \geq A1F1 sont considérées comme significatives (lésions modérées à sévères).

Les variables étudiées sont : l'âge, le sexe, la charge virale, le diabète, le statut HBe, dyslipidémie, et la stéatose. L'impact de ces variables sur la sévérité de l'hépatopathie a été analysé.

2.1 Définition des cas

- *Le portage chronique de l'Ag HBs* est défini par la persistance de l'antigène HBs depuis plus de 6 mois.
- *L'hépatite chronique B* associe, au portage chronique de l'Ag HBs, des lésions histologiques de sévérité variable.
- *Cirrhose* : Le diagnostic de cirrhose est porté sur une évaluation histologique, ou non invasive, ou lorsque le diagnostic est évident sur le plan clinique, biologique, et/ou morphologique (signes d'HTP, complications, insuffisance hépatocellulaire).

2.2 Analyse statistique

La saisie et l'analyse des données sont réalisées avec le logiciel SPSS.

Les résultats sont exprimés en pourcentage pour les variables qualitatives et en moyennes \pm écarts-types pour les variables quantitatives.

Pour la comparaison des variables discontinues, les tests du Chi Deux (χ^2) et de Fisher sont utilisés.

L'interprétation des résultats tient compte du degré de significativité « p » ($\alpha = 0,05$).

Les fréquences et les caractéristiques de dispersion sont déterminées par un intervalle de confiance de 95%.

L'étude multivariée est basée sur la régression logistique, utilisant la variable fibrose hépatique comme variable dépendante associant les variables indépendantes.

3. Résultats

Au terme de cette évaluation incluant 508 porteurs chroniques du virus B, seulement 118 patients (23.22 %) ont développé une hépatite chronique significative, des lésions hépatiques considérées modérées à sévères (lésions \geq A1F1)

Tableau 1 : Caractéristiques des porteurs chroniques de l'Ag Hbs

(n=508)	
Age (moyenne, ans)	42.3 ± 3.3
Sex ratio	1.34
Ag HBe (-) (%)	85.8
Ac anti-VHD (%)	1.3
Ac anti-VHC (%)	2.2
ADN VHB (%)	
<2000 (UI/ml)	58.7
2000-20000	16.4
≥20000	24.9
Diabète (%)	9.3

Certaines caractéristiques des patients porteurs d'une hépatite chronique significative (n=118) sont décrites dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : Caractéristiques des hépatites chroniques

(n=118)	
Age (moyenne, ans)	52.3 ± 3.2
Sex ratio	2.8
Ag HBe (-) (%)	88.1
Ac anti-VHD (%)	0.8
Ac anti-VHC (%)	5.1
ADN VHB	
<2000 (UI/ml)	31.4
2000-20000	12.7
≥20000 (UI/ml)	55.9
Diabète (%)	26.3
Traitement (%)	88
Analogues (%)	100,0

Différents facteurs de risque de progression de la fibrose hépatique ont été étudiés chez nos patients porteurs d'une hépatite chronique significative.

Tableau 3 : Analyse des facteurs de risque de progression de fibrose

	(n=118) %	P
Sexe		
Masculin	73,7	< 0,0001
Féminin	26,3	
Age		
>40ans	72,0	< 0,0001
<40 ans	28,0	
Stéatose		
Oui	6,8	NS
Non	93,2	
AgHBe		
Positif	11,8	NS
Négatif	88,2	
Diabète		
Oui	26,3	<0,001
Non	73,7	
ADN VHB		
>20000 U/ml	55,9	< 0,001
<20000 U/ml	44,1	

Les sujets âgés de plus de 40 ans ont plus de lésions significatives (72%) que les patients de moins de 40 ans qui ont majoritairement des lésions minimales (62%).

La répartition de la sévérité des lésions hépatiques a montré une différence significative entre les deux sexes. Ainsi des lésions significatives sont retrouvées chez 73,7% des patients de sexe masculin

Les lésions significatives sont plus fréquemment retrouvées quand le taux d'ADN viral est > 20.000UI/ml (56%), contre 44% en cas de charge virale de moins de 20.000 UI/ml. Une charge virale faible n'est pas toujours synonyme d'un portage inactif.

Les lésions hépatiques significatives sont plus fréquemment retrouvées en cas de charge virale élevée >20.000UI/ml associée à une cytolysse.

En analyse univariée, une différence significative est retrouvée pour certaines variables (sexe, âge, diabète, charge virale). Seulement ces quatre variables sont retenues pour l'analyse multivariée, et sont incluses dans le modèle d'analyse « Stepwise ».

Tableau 4 : Analyse multivariée selon la méthode « Stepwise » des facteurs de risque

Variable	β	e^{β} = OR	IC _{95%}	Erreur standard	P
Age	1,57	4,85	[1,66-8,85]	0,30	0,0001
Sexe	-1,07	0,34	[0,19-0,60]	0,29	0,001
PCR	1,99	7,35	[3,20-16,84]	0,42	0,005
Diabète	-1,15	0,32	[0,14-0,70]	0,40	0,004
Constant	-1,60				

Les patients âgés de plus de 40 ans ont un risque relatif de 4,85 fois supérieur à ceux qui ont un âge inférieur à 40 ans de développer une fibrose hépatique significative.

Les patients ayant de fortes charges virales (>20.000 UI/ml), ont un risque de développer une fibrose significative de 7,35 fois supérieur à ceux ayant de faibles charges virales.

Les patients diabétiques ont un risque relatif de 0,32 fois supérieur, de développer une fibrose hépatique significative, que les patients non diabétiques.

4. Discussion

Plusieurs facteurs de risque de progression de la fibrose hépatique (facteurs virologiques, facteurs liés à l'hôte, facteurs liés à l'environnement) ont été décrits dans la littérature [13, 14, 15, 16] et semblent associés au développement de cirrhose B. Les facteurs de risque les mieux établis dans la littérature sont le sexe masculin, l'âge élevé et une charge virale supérieure à 2000UI/ml.

Il en ressort de notre étude, qu'en analyse multivariée, le pourcentage des lésions hépatiques significatives augmente avec le sexe, l'âge des patients, le niveau de la charge virale, et le diabète.

Seul le diabète, parmi les facteurs métaboliques étudiés, serait associé chez nos patients aux lésions hépatiques significatives. Les autres paramètres métaboliques semblent être sans influence sur l'histoire naturelle de l'infection virale B chez nos patients. Cependant, une étude américaine, réalisée chez 64 patients porteurs chroniques du VHB [17], a démontré

l'influence de l'HTA, et la dyslipidémie sur le cours évolutif de l'hépatopathie B.

La participation du « diabète » dans la progression de la fibrose hépatique, au cours de l'infection virale B, n'est pas démontrée, elle est même controversée vue que les données publiées sont rares [18, 19].

Néanmoins, une étude prospective chinoise publiée en 2014, affirme que le diabète multiplie par 1,1 le risque de survenue d'une fibrose hépatique [20]. Une autre étude longitudinale asiatique, montre qu'il existe un risque significatif augmenté de 5 fois de développer une cirrhose chez les patients diabétiques infectés par le VHB [21], par rapport aux patients infectés non diabétiques.

Les données concernant la contribution du statut HBe dans la progression de la maladie hépatique constituent aussi une source de confusion pour le clinicien.

La double mutation du promoteur et du gène pré-C serait associée à une évolution plus rapide vers la cirrhose [22,23]. Cette notion est cependant contestée par des études asiatiques où la population infectée est majoritairement Ag HBe positif, ainsi que par une étude prospective, longitudinale italienne publiée en 2014 [24].

Cette dernière étude, considérée comme une référence pour l'étude de l'histoire naturelle de l'hépatite B chez les caucasiens, a montré que la persistance de l'Ag HBe, suggérant un haut niveau de réplication, était associée à un risque de décès de cause hépatique augmenté de 33 fois chez ces patients.

L'étude algéroise menée par CHIKHI, a retrouvé en analyse multivariée que la cytolysé et la charge virale ≥ 20.000 UI/ml étaient des facteurs indépendants associés à la sévérité des lésions hépatiques chez les patients AgHBe négatifs [25].

Au Maroc, les facteurs de risque déterminés, selon une analyse multivariée seraient l'âge supérieur à 40 ans, le sexe masculin, l'ADN du VHB supérieur à 4,3 log₁₀ IU/ml, et la présence des mutations pré-C [26].

L'impact négatif de la charge virale sur le développement d'une cirrhose est illustré par l'étude Taïwanaise REVEAL (n=4155). En

effet, le risque relatif de cirrhose est proportionnel à la charge virale. Il est de 2,5 ; 5,6 et 6,5 lorsque le niveau de la charge virale est respectivement $\geq 10^4$, 10^5 , et 10^6 copies/ml [27, 28].

PAPATHEODORIDIS, dans une étude multivariée (n=128), montre également que l'âge est un facteur indépendant important de progression de la maladie quel que soit son stade [29].

En France, les principaux facteurs favorisant la progression vers la cirrhose étant la consommation d'alcool et les co-infections virales [30]. De même qu'un âge et une charge

virale élevés, et le sexe masculin selon une étude réalisée auprès de 128 patients [31].

5. Conclusion

L'identification de ces facteurs de progression pourrait aider à la décision thérapeutique avant l'installation de la cirrhose, ou du moins, elle pourrait contribuer à la sélection d'un sous-groupe de patients qui nécessiterait une surveillance particulière, afin de prévenir l'installation de la cirrhose et la survenue des complications, modifiant de ce fait l'histoire naturelle de l'infection virale B.

6. Références bibliographiques

1. Tebbal S, Bougermouh A, Belabbes H. et al. Enquête nationale séro-épidémiologique de l'Ag HBs en Algérie -1998.
2. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis. *Hepatology* 2007; 45: 507-39.
3. Heymann DL, Viral hepatitis B. In: control of communicable diseases manual. Washington Dc : APHA, 2004:253-61.
4. McGlynn KA, London WT. Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005 ; 19 : 3-23.
5. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008; 48: 335-52.
6. Beasley RP, Lin CC, Hwang LY, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus : a prospective study of 22707 men in Taiwan. *Lancet* 1981; 1129-33.*
7. Niederau K, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, et al. Long-term Follow-up of HBe Ag-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996; 334: 1422-7.
8. Tinè F, Liverati A, Craxi A, Almasion P, Pagliaro L. Interferon treatment in patients with chronic hepatitis B : a meta-analysis of the published literature. *J Hepatol* 1993; 18: 154-62.
9. EASL Clinical Practice Guidelines: Gestion de l'hépatite B chronique. *Journal of Hepatology*. Volume 57, Numéro 1 , Juillet 2012, Pages 167-185.
10. The French Metavir Cooperative study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994 ; 20 : 15-20.
11. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The Metavir cooperative study group. *Hepatology* 1996 ; 24 : 289-93.
12. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatology* 2007; 47: 598-607.
13. Fattovich G. Histoire naturelle et pronostic de l'hépatite B *Semin Liver Dis*, 23 (2003), pp. 47-58.
14. Ganem D, Prince AM. L'hépatite B virus-l'histoire naturelle et les conséquences cliniques *N Engl J Med*, 350 (2004), pp. 1118-1129.
15. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Gestion de l'hépatite B: résumé d'un atelier de recherche clinique *Hepatology*, 45 (2007), pp. 1056-1075.
16. Liaw YF. Prévention et la surveillance de l'hépatite B liés au carcinome hépatocellulaire. *Semin Liver Dis*, 25 (2005), pp. 40-47.
17. Bondini S, Kallman J, Wheeler A, Prakash S, Gramlich T, Jondle DM, Younossi ZM. Impact of non-alcoholic fatty liver disease on chronic hepatitis B. *Liver Int* 2007 ; 27 : 607-11.
18. Livingston SE, Deubner H, McMahon BJ, et al. Steatosis and hepatitis C in an Alaska Native/American Indian population. *Int J Circumpolar Health* 2006 ; 65(3) : 253-60.
19. Wang CS, Yao WJ, Chang TT, et al. The impact of type 2 diabetes on the development of hepatocellular carcinoma in different viral hepatitis statuses. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009 ; 18(7) : 2054-60.
20. Wong GL, Chan HL, Yu Z, Chan AW, Choi PC, Chim AM, et al. Coincidental metabolic syndrome increases the risk of liver fibrosis progression in

- patients with chronic hepatitis B-a prospective cohort study with paired transient elastography examinations. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 39 : 883–893.
21. Huo TI, Wu JC, Hwang SJ, Lai CR, Lee PC, Tsay SH, et al. Factors predictive of liver cirrhosis in patients with chronic hepatitis B: a multivariate analysis in a longitudinal study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000 ; 12 : 687–693.
22. Chu CJ, Keeffe EB, Han SH, et al. Hepatitis B virus genotypes in the United States: results of a nationwide study. *Gastroenterology* 2003 ; 125(2): 444–51.
23. Yang HI, Yeh SH, Chen PJ, et al. Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008 ; 100(16): 1134-43.
24. Fattovich G, Olivari N, Pasino M, D'Onofrio M, Martone E, Donato F. Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut* 2008 in press.
25. Chikhi Y, Berkane S, Debzi N, et al. Utilité de la biopsie hépatique chez le sujet Ag HBe négatif avec DNA VHB entre 2000-20000 UI/ml et ALAT normales ? *Communication Orale-* 2012.
26. Kitab B, Essaid El Feydi A, Afifi R, Trepo C, Benazzouz M, et al. Variability in the Precore and Core Promoter Regions of HBV Strains in Morocco: Characterization and Impact on Liver Disease Progression. *PLoS ONE* 7(8): e42891. (2012) doi :10.1371/journal.pone.0042891
27. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006 ; 130 : 678-86.
28. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006 ; 295 : 65-73.
29. Papatheodoridis GV, Maresis E, Hadziyannis SJ. « The long-term outcome of interferon – alpha treated and untreated patients with HBe Ag-negative chronic hepatitis B » *J Hepatol*, 2001, 34, 2, 306-13.
30. Marcellin P, Équignot F, Delarocque –Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P, et al. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France. Evidence for the role HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol*. 2008 ; 48(2) : 2007.
31. Brunetto MR, Olivieri F, Coco B, Leandro G, Colombatto P, et al. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients : A long-term cohort study. *F. Journal of Hepatology*, 2002, 36, 263-270.

Article Original

Etude épidémiologique du cancer digestif, colorectal, dans la wilaya de Bouira en Algérie et l'influence de l'alimentation.

Epidemiological study of digestive, colorectal cancer in the wilaya of Bouira en Algérie et l'influence de l'alimentation

Mazri C.,¹ Chimbo S. et Medjkouh H.

¹ Maitre de Conférence, Faculté SNV, Université Akli Mouhand Oulhadj de Bouira,

RESUME

Introduction et objectifs : Le corps humain est en face de danger des radicaux libres. Ce sont des molécules responsables de multiples pathologies tel que le cancer. Les cancers digestifs représentent 20% des cancers diagnostiqués mondialement. Le cancer colorectal "CCR" par sa fréquence et sa gravité, il occupe la deuxième place en termes d'incidence et de mortalité en Algérie. L'objectif de ce travail est de déterminer quelques paramètres épidémiologiques et cliniques de CCR dans la Wilaya de Bouira. **Méthodes:** La méthodologie suivie est basée sur une étude prospective et retrospective, afin de chercher les facteurs de risque alimentaires et environnementaux auprès de 60 personnes atteintes de cancer du côlon ou du rectum, et une étude clinique et épidémiologique des dossiers médicaux, de 50 patients. **Résultats :** Les résultats révèlent que la plupart des patients sont âgés de plus de 60 ans et n'ont pas d'antécédents familiaux, leur régime alimentaire est pauvre en fruits et légumes et en fibres alimentaires, par contre riche en sucre: ce qui démontre une corrélation positive entre le CCR et le sucre. Sur le plan clinique et anatomopathologique, le cancer colorectal est symptomatique dans 56,7% des cas, la grande majorité de ce cancer siège au sigmoïde suivi par le rectum. Le stade III est le plus fréquent avec des adénocarcinomes et des atteintes métastatiques hépatiques et pulmonaires. **Conclusion :** L'âge et le poids sont aussi des facteurs de risques de CCR, d'où l'intérêt du traitement métabolique, en diminuant l'apport du sucre, afin que le cancer reste une maladie, mais il ne sera plus un drame.

Mots clés : Alimentation, cancer digestif, épidémiologie, radicaux libres, métastatique.

Abstract

Introduction and objectives: The human body is faced with the danger of free radicals. These are molecules responsible for multiple pathologies such as cancer. Digestive cancers account for 20% of cancers diagnosed worldwide. Colorectal cancer "CRC" by its frequency and severity, it occupies second place in terms of incidence and mortality in Algeria. The objectives of this work is to determine some epidemiological and clinical parameters of CCR in the Wilaya of Bouira. **Methods:** The methodology followed is based on a prospective and retrospective study, in order to seek food and environmental risk factors with 60 people suffering from cancer of the colon or rectum, and a clinical and epidemiological study of medical records, 50 patients. **Results:** The results reveal that most of the patients are over the age of 60 and have no family history, their diet is low in fruits and vegetables and dietary fiber, however rich in sugar: this which demonstrates a positive correlation between CCR and sugar, which shows a positive correlation between CCR and sugar. From a clinical and point of view, colorectal cancer is symptomatic in 56.7% of cases, the vast majority of this cancer is located in the sigmoid followed by the rectum. Stage III is most common with adenocarcinomas and metastatic liver and lung damage. **Conclusion:** Age and weight are also risk factors for CRC, hence the importance of metabolic treatment, by reducing sugar intake, so that cancer remains a disease, but it will no longer be a drama.

Keywords: Food, digestive cancer, epidemiology, free radicals, metastatic.

Corresponding author: Tel.:

E-mail Address:

Article received on:

Article accepted on:

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



1. Introduction et objectifs

Les cancers digestifs représentent 20% des cancers diagnostiqués annuellement à l'échelle mondiale, ils constituent de ce fait une préoccupation majeure de la santé publique omniprésente et particulièrement violente, le cancer colorectal "CCR" frappe toutes les populations, et ce, de manière non discriminatoire. Dans le monde, le CCR est le troisième cancer chez les deux sexes confondus. Les taux d'incidence et de mortalité par ce cancer varient considérablement selon les pays [1].

En Algérie, la tumeur colorectale est classée en troisième position, après le cancer du pommone et de la vessie chez l'homme, et le cancer du sein et du col utérus, chez la femme [2]. En outre, un grand nombre de travaux, ont montré que le CCR n'est pas une seule maladie mais un groupe hétérogène de tumeurs avec un fond génétique et épigénétique différent [3], les risques de cette maladie sont liés à plusieurs facteurs dont l'âge, l'hérédité, l'alimentation, le tabagisme et certains facteurs environnementaux [2].

Il est à souligner que l'alimentation pourrait jouer un rôle primordial dans l'étiologie de cette pathologie, plusieurs études expérimentales et épidémiologiques menées à travers le monde ont abouti à l'implication des facteurs nutritionnels. En effet, l'alimentation, les déséquilibres métaboliques et/ou hormonaux, la consommation énergétique excessive, l'obésité, le surpoids et l'inactivité physique contribuent grandement à l'augmentation du taux d'incidence des cancers colorectaux [4,5]. La connaissance de ces facteurs alimentaires intervenants dans la cancérogenèse colorectale permet de convaincre le pouvoir politique de la nécessité du plan de prévention basé sur l'équilibre alimentaire et la protection du consommateur car l'alimentation fait partie des comportements sur lesquels on peut agir pour accroître la prévention des cancers.

L'objectif de ce travail est basé sur une étude rétrospective, observationnelle et analytique qui a été réalisée respectivement au service oncologie et épidémiologie au niveau de l'Établissement Public Hospitalier (E.P.H) de Bouira, Algérie. Pour mieux comprendre l'évolution pathologique du cancer colorectal

chez les algériens de la région de Bouira, ce travail de recherche est mené afin de penser les alternatives possibles comme préventives et thérapeutiques permettant de dominer le cancer comme une maladie pour les générations futures et non-pas comme un drame tel comment il est connu actuellement chez toutes les couches sociales.

2. Matériel et méthodes (ou Sujets et Méthodes)

L'étude clinique et épidémiologique a été réalisée sur la base d'un échantillon de 50 dossiers médicaux des patients porteurs d'un cancer colorectal résidents dans la wilaya de Bouira, Algérie. Il s'agit des patients recrutés en janvier 2016 jusqu'au avril 2017 afin de suivre leur traitement chimio thérapeutique au niveau de l'EPH de Bouira. Les critères d'exclusion : Les patients qui présentent un cancer secondaire du côlon et/ou du rectum ; et les patients qui résident en dehors de la wilaya de Bouira.

L'étude prospective et rétrospective a été réalisée sur la base des questionnaires préalablement préparés et remplis auprès de 60 patients, leur entourage familial et/ou de leurs dossiers médicaux, afin de chercher les facteurs de risque alimentaires et environnementaux. Cette base de données a été exploitée après une analyse statistique qualitative et quantitative par le logiciel SPSS 20, et a permis d'obtenir des résultats qui ont servi pour mieux comprendre la maladie du CCR.

3. Résultats

Les résultats obtenus des questionnaires, de cette étude menées sur les malades sélectionnés, sur la base de l'analyse de leurs dossiers médicaux, révèlent que le CCR survient le plus souvent de manière sporadique et il ne s'agit d'une affection héréditaire que dans environ 5% des cas. Parmi les paramètres épidémiologiques et cliniques de CCR dans la région de Bouira selon le service d'épidémiologie EPH, nous constatons qu'en 2015 ; le CCR occupait dans la wilaya de Bouira, la 2^{ème} position de l'ensemble des cancers pour les deux sexes (figure 1).

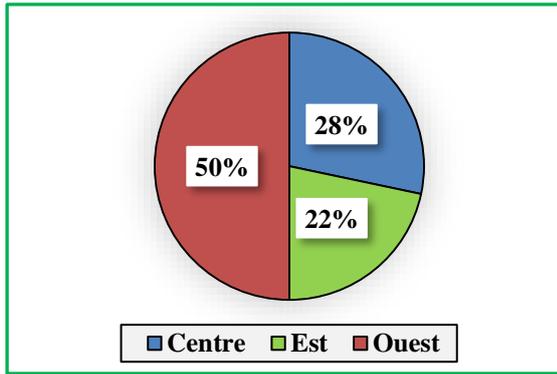
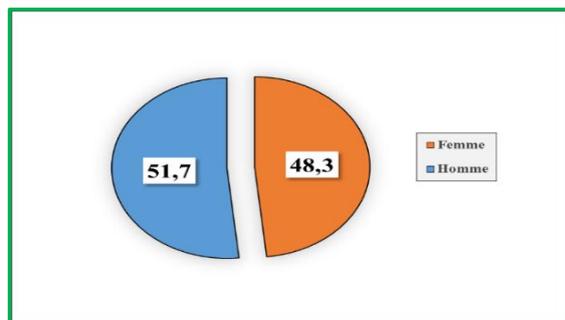
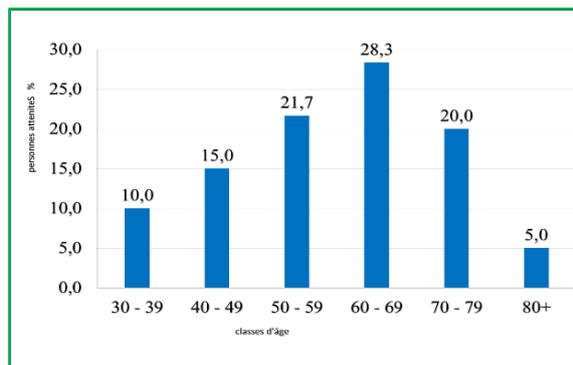


Figure 1 : Distribution et particularité géographique de CCR dans la wilaya de Bouira

La plupart des cancers colorectaux apparaissent à un âge tardif (figure 2-b, après l'âge de 60 ans ; avec une légère prédominance masculine qui a été notée (figure 2-a). La sex-ratio obtenue dans cette étude est proche de 1 (1,06).



(a)

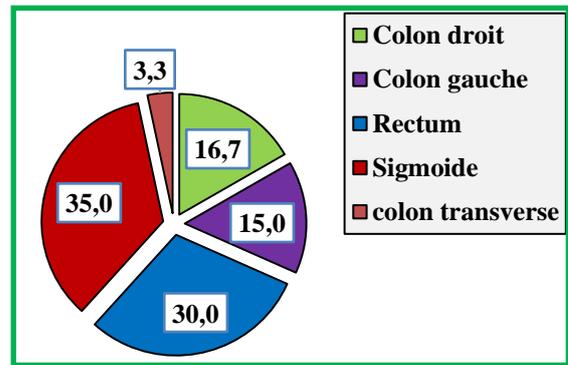


(b)

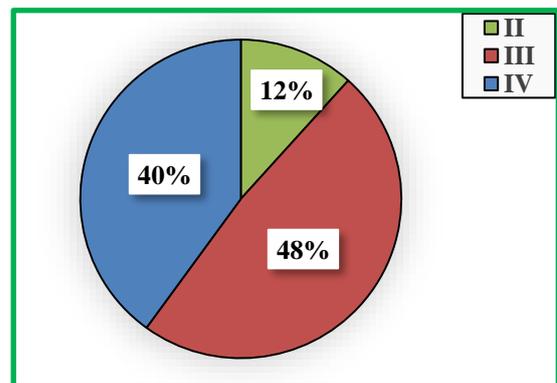
Figure 2 : Répartition de CCR selon l'âge et le sexe

Dans la figure 3 on représente la répartition de CCR dans le colon et le rectum et selon les TNM. Le cancer du côlon sigmoïde occupe la première place, suivi par le cancer du rectum puis le cancer du côlon droit et en fin le cancer du côlon gauche et du transverse (figure 3-a). Les analyses statistiques ont montré qu'il n'y a pas de différence significative concernant le

siège du CCR entre homme et femme ($p = 0.215 > 0.05$). Le cancer colorectal dans cette étude est symptomatique dans 56,7% des cas, et asymptomatique dans 43,3%. L'exploitation des dossiers et les réponses des malades au questionnaires, montrent que les douleurs abdominales, les constipations et les rétroagies sont les principaux symptômes. Les résultats présentés dans la figure 3 (b) expriment en pourcentages la présence ou l'absence des symptômes selon le stade et la topographie de la tumeur, le stade III est le plus fréquent dans cette étude avec un pourcentage de 48%, suivi de stade VI avec 40% et 12% de cas en stades II. Les symptômes apparaissent beaucoup plus chez les patients atteints du cancer du sigmoïde, avec un pourcentage de 35% et du rectum avec 30% (figure 3-a). Ce lien symptôme-stade-localisation est statistiquement non significatif ($P > 0,05$).



(a)



(b)

Figure 3 : Répartition de CCR dans le colon et le rectum et selon les TNM

L'alimentation est considérée comme un facteur déterminant du développement du cancer d'une façon générale et de certains cancers en particuliers, entre autres, le cancer colorectal qui est considéré comme un cancer digestif. C'est la raison pour laquelle, dans le cadre de cette étude sur le cancer colorectal,

nous avons procédé à une enquête alimentaire auprès d'un échantillon de 50 patients porteurs d'un cancer colorectal inclus dans notre série de 60, afin de connaître leurs habitudes alimentaires mais également, certaines de leurs habitudes toxiques et environnementales avant la survenue du cancer.

consommaient une fois par jour, 25% une à trois fois par semaine et 22% plus d'une fois par jour, ce qui montre une corrélation positive entre le sucre et le CCR. Le sucre, source d'énergie pour les mitochondries qui en plus de l'énergie produisent les radicaux libres, substances corrosives pour le corps, responsables de stress oxydatif et facteurs de risque qui augmentent le CCR.

Tableau 1 : L'influence de la nutrition sur le CCR

Prise Aliments (%)	Rarement	1 à 3 fois par mois	1 à 3 fois par semaine	1 fois par jour	≥ 1 fois par jour
Céréales :					
1/Produits céréaliers faits de grains entiers	78	22	00	00	00
2/Produits céréaliers à base de farine blanche	00	00	00	00	100
Matières grasses :					
1/Margarine et beurre	05	10	50	35	00
2/Huile de tournesol	00	00	30	42	28
3/Huile d'olive	76	14	00	00	10
Fruits et légumes :					
1/Fruits et légumes frais	20	58	22	00	00
2/Fruits secs	74	24	02	00	00
3/Pomme de terre	00	06	44	40	10
Viandes rouge et charcuterie :					
1/Viande rouge	50	40	10	00	00
2/Charcuterie	20	38	40	00	00
Sucres et sucreries :					
	02	15	25	36	22

L'analyse du comportement alimentaires des patients malades du CCR (tableau 1) a révélé que 62% des patients prennent leurs petits déjeuner, mais sa composition est très pauvre en fibres, 34% prennent des repas froids et ceux de la restauration rapide basée sur les friture et grillades. La cuisson à des très hautes températures favorise la réaction de Mallard, ce qui est à l'origine de la formation de composés cancérigènes tel que l'acrylamide. Nos résultats confirment cette hypothèse, surtout que la prédominance géographique des malades atteints de CCR sont de la région ouest de la wilaya (figure 1).

Selon la figure 4, nous observons que 40 % des patients malades souffre d'un surpoids, ce qui engendre une augmentation de plusieurs hormones chez eux, et le développement de la résistance à l'insuline comme facteur de syndrome métabolique. Les résultats obtenus sur l'effet du sucre dans notre échantillon, nous laisse constaté une consommation fréquente des sucreries, 3-6% des patients les

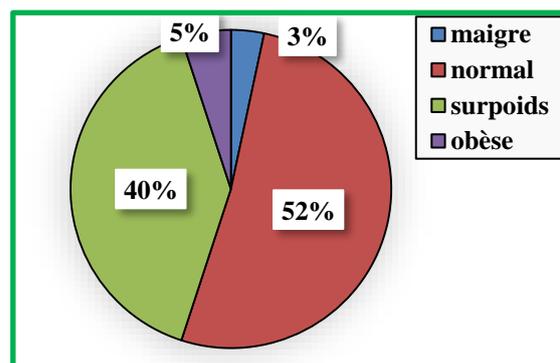


Figure 4 : Répartition de CCR selon l'indice de masse corporel.

4. Discussion

Dans cette étude, les régions situées à l'Ouest de la wilaya de Bouira (Sour el Ghozlene, Ain Bessem, El Hachimia et Lakhdaria) sont les plus touchées par le CCR, 50% des patients

proviennent de cette zone, contre 28% qui habitent au centre de la wilaya et 22% qui vivent à l'Est. Cette variation géographique peut être liée à la diversité des habitudes alimentaires et le mode de vie. Les comportements et les habitudes alimentaires influencent dans une large mesure sur le risque de développer des CCR.

La plupart des cancers colorectaux signalés à Bouira apparaissent à un âge tardif avec une légère prédominance masculine. Dans la littérature occidentale, aussi on signale la prédominance masculine avec un sex-ratio compris entre 1,5 et 2 [6].

Le risque de cancer colorectal augmente de 2 % avec chaque augmentation de l'indice moyen du corps de 1 kg/m² [7]. Saldmann (2019) signale que 30 % de calorie en moins, c'est 20% de vie en plus, et un jeûne séquentiel, en arrêtant de manger avec une hydratation, est recommandé afin de renforcer l'ADN et limiter l'erreur de copie de ce matériel génétique, qui survient avec l'âge avancé et qui peut donner lieu à des cancers [8]. A cela il faut ajouter que 86 % des patients avec du CCR sont exposés au stress, ce dernier est un facteur de risque lié à une consommation excessive d'alcool, de tabac, aux mauvaises habitudes alimentaires, au manque d'activité physique, etc.

Dans cette étude, une consommation de plus d'une fois par jours des produits de boulangerie à la farine blanche (baguette, croissant, etc.) était notée contre une consommation limitée ou bien rare des produits céréaliers faits de grains entiers, ce qui démontre que les malades ne bénéficient pas de fibres alimentaires des céréales. L'effet protecteur des fibres alimentaires est caractérisé par la dilution des composés cancérogènes en favorisant la diminution du temps de contact entre les substances mutagènes et l'épithélium intestinal. La capacité des fibres de séquestrer des substances mutagènes comme les acides biliaires secondaires diminuerait leur effet nocif sur la muqueuse intestinale. La fermentation de certaines fibres par la flore colique produit des acides gras à courte chaîne, qui auraient des effets protecteurs directs, par contrôle de la prolifération et de la différenciation cellulaire, et des effets indirects, par abaissement de Ph intestinal et stimulation de la motricité.

La consommation du lait est fréquente chez les malades de CCR. Elle est quotidienne chez la grande majorité des patients, 58 % des

patients le consomment une fois par jour et 36% plus d'une fois par jour. Quant aux produits laitiers (yaourt et fromages), leurs consommations, est beaucoup plus rare ou consommé une fois par mois (tableau 1). Dans la littérature, le lait et les produits laitiers jouent un rôle protecteur contre le cancer colorectal en raison de leur richesse en calcium, mais surtout en vitamine D. Selon le rapport du WCRF et de l'AICR (2010) [9], il y'a probablement une association inverse entre la consommation de laitages et le risque de cancer colorectal. Une analyse publiée, de 10 cohortes, a mis en évidence une diminution de risque de cancer du côlon distal de 27 % et du rectum de 20 % chez les buveurs de plus de 250 g de lait par jour comparés à ceux buvant moins de 70 g/j [10]. De même, une méta analyse d'études prospectives a mis en évidence une diminution significative de risque de 17 % par incrément de 400 g de produits laitiers par jour, et de 9 % par incrément de 200 g de lait, ces associations sont similaires dans les deux sexes étant limitées au côlon. La relation dose-effet pour le lait était non linéaire, avec une association inverse marquée pour les fortes consommations [11]. Dans ce travail, cette hypothèse semble être confirmée pour les produits laitiers (yaourt et fromages), mais montre le contraire pour la consommation du lait (tableau 1).

Les résultats de l'enquête alimentaire menée pour cette étude, montrent que la grande majorité des patients ne mangeaient pas fréquemment les fruits frais et secs. En effet, leur consommation est rarement ou une fois par mois, et très peu des patients mangeaient une à trois fois par semaine, avec une consommation quotidienne nulle. Les légumes secs sont aussi consommés majoritairement une à trois fois par semaine (56%) (tableau 1). La consommation des légumes frais est ainsi, moins notée chez nos patients, les exemples pris dans notre sélection montrent que la pomme de terre, source d'amidon, est la plus consommée: soit une à trois fois par semaine (44%) ou une fois par jour (40%). Dans notre série d'étude, nous avons constaté que la grande majorité des patients ont une consommation peu fréquente des fruits et légumes, donc sont loin de la consommation journalière de 400gr de fruits et légumes recommandée par l'étude épidémiologique «European Prospective Investigation into Cancer and nutrition» qui permet selon cette dernière de réduire l'incidence des cancers du

système digestif de 25% [12]. La principale raison, est les prix élevés des fruits et légumes presque toute l'année dans la zone d'étude notamment hors saison, et le pouvoir d'achat modeste de la plupart des patients.

Dans la littérature, les fruits et surtout les légumes ; par leurs richesses en antioxydants naturels ; ont un effet protecteur contre le cancer colorectal, leur consommation journalière en quantité importante assure une réduction du risque de développer un cancer colorectal, comme il a été mis en évidence depuis quelques décennies par de très nombreuses études épidémiologiques [12]. Les légumes non amidonnés, en particulier les crucifères, sont protecteurs du CRC [7]. L'ail est consommé dans la semaine et défois par mois avec des taux respectivement de 74% et 16%. L'ail protège contre le risque du cancer colorectal vu sa richesse en sélénium qui piège les radicaux libres, Le même effet protecteur de l'ail a été signalé, mais probablement en raison de ses composés sulfurés [13], cette étude reste néanmoins peu claire quant aux modes d'action et aux composés protecteurs qui peuvent être des fibres, des caroténoïdes, des flavonoïdes, des polyphénols ou d'autres composés mineurs ou même encore inconnus.

Dans notre étude aucun effet protecteurs du café n'a été observé, pour les 56% des patients qui boivent le café quotidiennement, cela peut être expliqué par l'association de café avec de la cigarette sans perdre de vue que la plupart des patients qui consomment de café étaient des hommes fumeurs et sont exposés à d'autres facteurs de risques (alcool, charcuteries, fast-food...).

6. Références

1. Faivre, J.; Vicari, F.; Gay, G. *Epidémiologie et prévention du cancer colorectal*. Springer digest, 2001 ; p.287-97.
2. Fabre, E.; Spano, J.P.; Atlan, D.; Braud, A.C.; Mitry, E.; Panis, Faivre, J. *Cancer of the colon: an update*. Bulletin du cancer, 2000 ; Volume 4, p. 5-20.
3. Silvestri, G.A.; Gonzalez, A.V.; Jantz, M.A.; Margolis, M.L.; Gould, M.K.; Tanoue, L.T.; Harris, L.J.; Detterbeck,

- F.C. *Methods for Staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer*. 3rd Ed. ; American College of Chest Physicians Evidence-based clinical practice guidelines, 2013 ; Volume 5, pp. 211-250.
4. Reik, K.; Alexander, J.; Don, M.; Grimm, S.; Christine, F.; Lei furumoto, K.; Phyllis, H. *Advances in patient-derived tumor xenografts: from target identification to predicting clinical*

Sur le plan clinique et anatomopathologique, le cancer colorectal est symptomatique dans 56,7% des cas (constipation, rectorragie, douleur abdominales ...), la grande majorité de ce cancer siège au sigmoïde suivi par le rectum. Les résultats montrent que le stade III est le plus fréquent et sont majoritairement des adénocarcinomes bien différenciés, avec des principales atteintes métastatiques hépatiques et pulmonaires.

5. Conclusion

Le cancer peut être un problème métabolique, alors il faut diminuer l'apport du sucre qui reste le coupable numéro un de cette maladie. Il faut manger autre chose que les sucres en augmentant des régimes céto-gène et l'apport des laitages riches en protéines apoptotiques telle que l' α -lactalbumine. Comme remède il y a lieu d'essayer d'améliorer la combustion de la mitochondrie par des traitements métaboliques à base d'antioxydants et réduire la chimiothérapie couteuse et destructrice. Le cancer doit rester une maladie pour les générations qui vont suivre, mais plus le drame que nous avons connu.

Remerciements

Chimbo et Medjkouh remercient l'EPH de Bouira pour l'acceptation et l'accord de stage pratique. Son service Oncologie médical et à sa tête Dr. Maarfi, pour le suivi pratique et l'appui professionnel. Son service Epidémiologie et à sa tête Dr Zaidi pour son aide dans l'analyse statistique.

- response. *Rates in Oncology*, 2006 ; Volume 14, p. 6- 29.
5. Ross J.S.; Slodkowska, E.A.; Symmans, W.F.; Puszt, L.; Ravdin, P.M.; Hortobagyi. *The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted*. Clinical Cancer Research, 2009 ; Volume 4, p. 320-368.
6. Barth, X.; Leclercq, T.; *Cancer du côlon*. Epidémiologie, anatomie pathologique, stades de Dukes, physiopathologie, diagnostic, évolution,

- principes du traitement et prévention. *Revue du Praticien*, 1997 ; Volume 47, p. 75-81.
7. WCRF/AICR. Food, Nutrition Physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. *Systematic Literature Review*, 2007.
 8. Saldmann, F. *Vital! Votre Bible Santé*. Edition Abin Michel, 2019 ; pp. 288.
 9. WCRF/AICR. Continuous Update Project Report: The association between Food, Nutrition and Physical Activity and the Risk of Breast Cancer. *Systematic Literature Review*, 2010.
 10. Cho, E.; Smith-Warner, S.A.; Spiegelman, D.; Lawrence Beeson, W.; Giovannuci, E. Dairy Food, Calcium and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *Journal of the National Cancer Institute*, 2004 ; Volume 96, p. 15-22.
 11. Aune, D.; Lau, R.; Chan, D.S.; Vieira, R.; Greenwood, D.C.; Kampman, E.; Norat, T. Dairy products and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies.
 12. *Annals of Oncology*, 2012 ; Volume 23, p. 37-45.
 13. Gerber, M. ; Bouton-Ruault, M.C. ; Hercberg, S. ; Riboli, E. ; Scalbert, A. ; Siess, M.H. *Actualités en cancérologie : fruits, légumes et cancer, une synthèse du réseau Nacre*. *Bulletin du Cancer* 52, 2002 ; Volume 2, p. 286-289.
 14. Ross, S.A.; Finley, J.W.; Milner, J.A. Allyl sulfur compounds from garlic modulate aberrant crypt formation. *Journal of Nutrition* 136, 2006 ; Volume 3, p. 852-854.

Article Original

Pharmaco économie des stratégies thérapeutiques de la maladie de Crohn active Analyse coût-utilité de l'Infliximab vs adalimumab.

Pharmaco economics of therapeutic strategies for active Crohn disease: Cost-utility analysis of Infliximab vs adalimumab.

Benbachir. H^{1,2}, Guellil.S^{1,2}, El mir .Y³, bouhaddadja^{1,2}, Tighazza. N^{1,2}, Fetati. H^{1,2}, Mekaouche.NFZ^{1,2}, Memou. A^{1,2}, Boudia. F^{1,2}, Toumi. H^{1,2}.

¹ Service de pharmacovigilance, EHU d'Oran

² Laboratoire de Recherche et de Développement Pharmaceutique LRDP

³ Service d'hépatologie - gastroentérologie

RESUME

La maladie de Crohn (MC) est une affection chronique, caractérisée par l'inflammation du tube digestif. Son évolution est marquée de périodes de rechute et de remission. Les patients résistants au traitement classique (*Corticoïdes, Immunosuppresseurs*), présentent une altération de la qualité de vie et un séjour prolongé au niveau des établissements de santé publique. La mise au point des thérapies ciblées « anticorps monoclonal dirigé contre le facteur de nécrose tumorale (TNF a) dont l'infliximab et l'adalimumab », marque une nouvelle ère dans la prise en charge de la MC, mais est également à l'origine d'une problématique liée à la pharmaco-économie « médicaments coûteux / ressources financières limitées ». **L'objectif** : était d'évaluer le coût différentiel lié à l'amélioration de la qualité de vie de l'infliximab par rapport à l'adalimumab dans la prise en charge de la MC active. **Méthodes** : Il s'agit d'une étude rétrospective allant de 01 janvier 2018 au 31 décembre 2018. Deux groupes de patients atteints de MC active ont été sélectionnés à partir des dossiers médicaux de service d'hépatologie-gastro-entérologie. Le premier groupe correspond à la stratégie A (infliximab + immunosuppresseur « azathioprine »), le deuxième correspond à la stratégie B (Adalimumab). Pour l'analyse des données, 62 patients atteints de la MC active, suivis au niveau de service d'hépatologie-gastro-entérologie de l'EHUO ont été inclus dans un modèle statistique de Markov, les données sur l'utilité et l'espérance de vie ainsi que les probabilités liées avec l'évolution de la pathologie sont basées sur les résultats des deux essais cliniques CHARM et de ACCENT I. Les données sur les coûts et les modalités d'utilisation des médicaments ont été collectées à partir du système de traçabilité de la pharmacie centrale. **Résultats**: Les patients recevant un traitement d'entretien d'infliximab avaient une QALY de 0,731, contre 0,865 pour l'adalimumab. Cela correspond à une diminution incrémentielle de 0,134 en utilité. Les patients recevant un traitement d'entretien d'infliximab ont engagé des coûts médicaux directs supérieurs de 380 000 DA à ceux recevant une thérapie d'adalimumab, sur une période de 12 mois. Le coût différentiel lié aux années de vie pondérées à la qualité de vie correspond à 2,84 millions DA/ QALY. **Conclusion** : Selon le diagramme coûts-utilité, l'utilisation de l'adalimumab a montré une amélioration significative de la qualité de vie liée à l'état de santé chez les patients par rapport à l'infliximab. En plus du gain estimé à 2.84 millions DA pour chaque unité de QALY ajoutée.

Mots clés : Coût-utilité, Maladie de Crohn, Infliximab, Adalimumab, Thérapies, conventionnelles.

Abstract

Crohn disease (CD) is a chronic condition, characterized by inflammation of the digestive tract. Its evolution is marked by periods of relapse and remission. Patients resistant to conventional treatment (corticosteroids, immunosuppressants), have an impairment in quality of life and a prolonged stay in public health establishments. The development of targeted therapies "monoclonal antibody directed against tumor necrosis factor (TNF a) including infliximab and adalimumab" marks a new era in the management of CD, but is also at the origin of a problem linked to the pharmaco-economy "expensive drugs / limited financial resources". The objective was to assess the incremental cost related to improving the quality of life of infliximab compared to adalimumab in the management of active CD. The objective was to assess the incremental cost related to improving the quality of life of infliximab compared to adalimumab in the management of active CD. Methods: This is a retrospective study from January 01, 2018 to December 31, 2018. Two groups of patients with active CD were selected from the medical records of hepato-gastroenterology service. The first group corresponds to strategy A (infliximab + immunosuppressant "azathioprine"), the second corresponds to strategy B (Adalimumab). For data analysis, 62 patients with active CD, followed at the service level of hepatogastro enterology of UUS were included in a Markov statistical model, the data on utility and the life expectancy as well as the probabilities linked to the evolution of the pathology are based on the results of the two clinical trials CHARM and ACCENT I. The data on the costs and the methods of use of the drugs were collected from the traceability system of the central pharmacy. Results: Patients receiving maintenance therapy with infliximab had a QALY of 0.731, compared to 0.865 for adalimumab. This corresponds to an incremental decrease of 0.134 in utility. Patients receiving maintenance therapy with Infliximab incurred direct medical costs over DA 380,000 than those receiving therapy with Adalimumab, over a 12-month period. The incremental cost linked to the years of life weighted with the quality of life corresponds to 2.84 million DA / QALY. **Conclusion**: According to the cost-utility diagram, the use of Adalimumab has shown a significant improvement in the quality of life related to the state of health in patients compared to Infliximab. In addition to an estimated gain 2.84 million DA for each unit of QALY added.

Keywords: Cost-utility, Crohn disease, Infliximab, Adalimumab, Therapies, conventional

* Corresponding author. Tel.: +0-000-000-0000 ; fax: +0-000-000-0000.
E-mail Address: : benbachir_01@outlook.fr

Article received on:
Article accepted on:



1. Introduction

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique qui peut toucher n'importe quelle partie du tractus gastro-intestinal. Les symptômes gastro-intestinaux dépendent de l'emplacement, de l'étendue et de la gravité de la maladie. Les symptômes communs sont les douleurs abdominales, l'anorexie, la diarrhée, les nausées et la perte de poids. La MC réfractaire est définie comme «une maladie symptomatique aiguë persistante malgré un traitement anti-inflammatoire ou comme une maladie chronique active nécessitant un traitement continu pour le soulagement des symptômes».

Les patients atteints de MC ont généralement besoin de médicaments en continu et d'un suivi à long terme. La prise en charge médicale de la MC implique un traitement aigu de tous les symptômes inflammatoires, suivi du maintien de la rémission. Les traitements les plus couramment utilisés incluent les agents 5-ASA, la thérapie immunomodulatrice et la thérapie biologique. Une prise en charge chirurgicale peut être nécessaire dans les cas de MC aigus mal contrôlés ou récurrents.

L'introduction de traitements anti-TNF- α a modifié l'approche thérapeutique de la MC, en particulier chez les patients atteints de maladies graves et réfractaires. Deux traitements anti-TNF- α , l'infliximab et l'adalimumab, ont été approuvés pour le traitement de la MC. Il a été démontré que l'infliximab et l'adalimumab induisaient et maintenaient une réponse clinique et une rémission chez les patients atteints de MC réfractaire.

Compte tenu de ces coûts élevés et des contraintes budgétaires des plans de santé publique, il convient de prendre en compte le rapport qualité-prix de ces traitements. Cette étude utilise une évaluation économique pour évaluer le rapport coût-utilité du traitement d'induction et d'entretien de l'infliximab et de l'adalimumab à l'EHU d'Oran.

2. Méthodes

2.1. Vue d'ensemble

Un modèle de Markov a été utilisé pour estimer les coûts attendus et les années de vie ajustées en fonction de la qualité sur 12 mois des traitements suivants pour les patients atteints de la maladie de

Crohn réfractaire: 1) les soins habituels; 2) induction et maintenance par infliximab; et 3) induction et maintenance de l'adalimumab.

Les soins habituels font référence à une variété de produits conventionnels non anti-TNF : Le traitement comprenant des corticostéroïdes et d'autres immunosuppresseurs.

Selon la pratique actuelle, on supposait que le traitement d'induction à l'infliximab comprenait des perfusions de 5 mg / kg aux semaines 0, 2. Le traitement d'entretien à l'infliximab était supposé comprendre des perfusions de 5 mg / kg toutes les 8 semaines.

On a supposé que le traitement d'induction par l'adalimumab comprenait une injection sous-cutanée de 80 mg à la semaine 0. On supposait que le traitement d'entretien comprenait des injections sous-cutanées de 40 mg toutes les 2 semaines.

La population entrant dans le modèle était composée de patients adultes atteints de MC réfractaires au traitement conventionnel non anti-TNF, avec un indice d'activité de la maladie de Crohn (CDAI) N = 200. La cohorte modèle est supposée être âgée de 37 ans et peser 73 kg.

L'analyse a été réalisée du point de vue d'un système de santé financé par l'État. Un horizon temporel de cinq ans a été retenu pour l'analyse de base.

2.2. La structure du modèle

Les figures 1 et 2 fournissent une représentation graphique de la structure du modèle et du mouvement entre les états de santé. Comme le montre la figure 1, tous les patients entrent dans le modèle dans un état de santé réfractaire au médicament. Les cycles de modèle suivants durent 8 semaines.

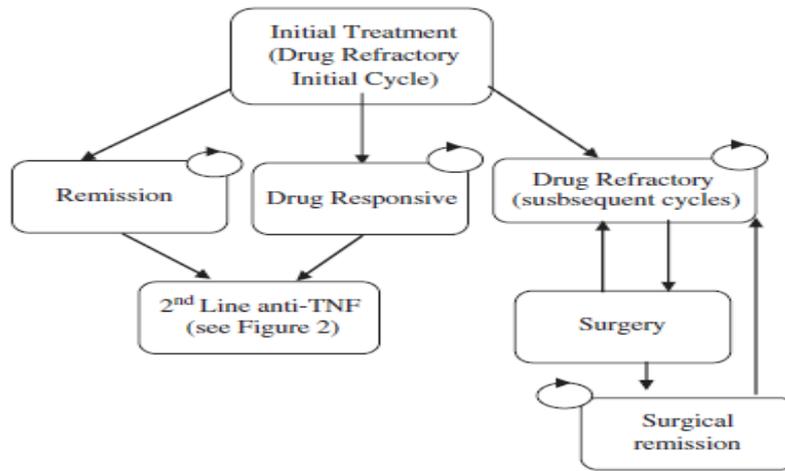


Figure 1 : Représentation graphique de la structure du modèle de la maladie de Crohn et du mouvement entre les états de santé après le traitement de 1ère ligne.

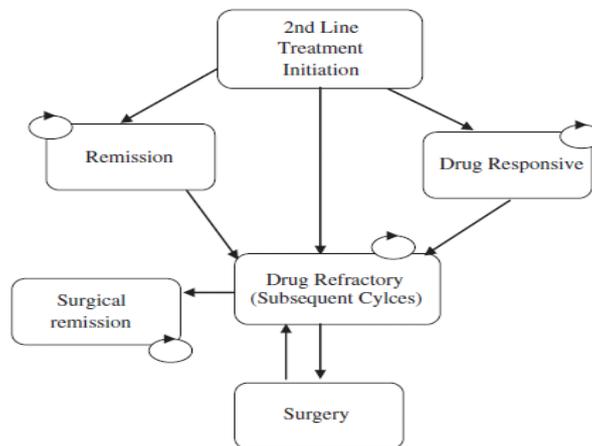


Figure 2 : Représentation graphique de la structure du modèle de la maladie de Crohn et du mouvement entre les états de santé après le traitement de 2ème ligne.

Après le traitement initial, les patients passent à l'état de santé en rémission (CDAI_b = 150), à l'état de santé sensible au médicament (amélioration du CDAI N = 70) ou à l'état de santé réfractaire au médicament (cycles suivants). Les patients qui restent pharmaco-réfractaires après un traitement initial le sont toujours au cours des cycles suivants ou subissent une intervention chirurgicale. Après la chirurgie, une proportion de patients obtiendra une rémission chirurgicale, le reste revenant à l'état de santé réfractaire au médicament. Les patients dans l'état de santé de rémission chirurgicale peuvent rester dans l'état de santé de rémission chirurgicale ou passer à l'état de santé réfractaire au médicament en raison d'une rechute. Les patients qui obtiennent une rémission ou répondent à un traitement initial

restent dans ces états de santé lors des cycles suivants ou rechutent.

Les patients en état de rémission ou dans un état de santé sensible aux médicaments sont présumés recevoir un traitement d'entretien anti-TNF- α . Les patients qui rechutent après une réponse initiale à un traitement anti-TNF- α sont supposés commencer le traitement par l'autre thérapie anti-TNF- α . Par exemple, on suppose que les patients qui répondent initialement à l'infliximab, puis qui rechutent au cours du traitement d'entretien, commencent le traitement par l'adalimumab. Dans le groupe « soins habituels », il n'existe aucun traitement d'entretien ni aucun traitement de deuxième intention.

Comme le montre la figure 2, les transitions après l'initiation du traitement anti-TNF- α de deuxième

ligne sont presque identiques à celles qui ont suivi l'initiation du traitement anti-TNF- α de première ligne. La seule différence est que les patients qui rechutent après avoir répondu au traitement de deuxième intention ne passent pas à un autre traitement anti-TNF- α .

Les événements indésirables tels que les réactions à la perfusion et les infections au point d'injection n'ont pas été pris en compte dans le modèle en raison de leur impact relativement faible sur les coûts de la qualité de vie.

2.3. Entrées du modèle clinique

Une revue systématique de la littérature a été entreprise pour identifier les études rapportant les résultats cliniques des traitements d'induction et d'entretien avec traitement anti-TNF- α chez les patients atteints de la maladie de Crohn réfractaire. Les détails de cette revue systématique sont fournis dans une récente évaluation des technologies de la santé.

Un certain nombre de paramètres d'entrée de modèle clinique différents ont été utilisés pour renseigner le modèle et estimer le nombre de QALY attendus pour chaque stratégie de traitement. Ceux-ci comprennent: les taux de réponse initiale et de rémission; taux de rechute; taux de chirurgie; et les valeurs d'utilité. Ces paramètres sont discutés ci-dessous.

Pour l'infliximab, les taux de réponse initiale et de rémission ont été dérivés des résultats sur 12 semaines du groupe à 5 mg / kg rapportés dans Targan et al. Pour l'adalimumab, ces taux étaient dérivés des résultats sur 4 semaines du groupe à 160 mg / 80 mg du traitement classique. 1 essai.

La probabilité de rechute sous infliximab était basée sur les données de l'essai ACCENT I, qui indiquait que 0,37 patiente restait répondeur après 52 semaines de traitement d'entretien. La probabilité de rechute sous adalimumab provenait de l'essai CHARM, selon lequel 0,43 des patients restaient répondeurs après 52 semaines de traitement d'entretien à l'adalimumab. Ceux qui ne sont pas restés répondeurs ont été supposés avoir rechuté. Les taux de rechute du groupe «soins habituels» ont été calculés à partir des données regroupées des groupes placebo des essais ACCENT I et CHARM. Les taux de rechute à 52 semaines ont été transformés en probabilités à huit

semaines en supposant un taux de risque constant. Les taux de rechute de 8 semaines pour les «soins habituels», l'infliximab et l'adalimumab ont été estimés à 0,24, 0,14 et 0,12, respectivement. Une moyenne des probabilités de rechute de huit semaines d'infliximab et d'adalimumab (0,13) a été supposée pour le traitement d'entretien de 2e ligne anti-TNF- α .

2.4. Entrées du modèle d'utilité

Les valeurs d'utilité pour les divers états de santé dans le modèle ont été basées sur des données de Gregor et al. qui a estimé les utilités moyennes pour les patients MC classés comme ayant une atteinte légère (0,82), modérée (0,73) ou grave (0,54).). Pour notre modèle, des utilités de 0,82, 0,73 et 0,54 ont été attribués aux états de santé de rémission, de réponse au médicament et de statut de réfractaire au médicament, respectivement. La valeur d'utilité. Les valeurs d'utilité variaient dans l'analyse de sensibilité.

2.5. Entrées du modèle de coûts de ressources

Les coûts pris en compte dans le modèle incluent ceux liés au traitement initial anti-TNF, traitement, entretien anti-TNF, traitement non anti-TNF, médicaments en consultation externe et coûts de la chirurgie. Le coût unitaire de l'infliximab utilisé dans le modèle était de 62 600 DA par flacon de 100 mg. Ce prix a été fourni par le fabricant. Le prix unitaire utilisé pour l'adalimumab était de 56 600 DA par flacon de 40 mg, sur la base du système de traçabilité de la pharmacie centrale. Les patients devaient assumer le coût d'un e radiographie pulmonaire, d'un test cutané de l'atuberculose et d'un test sanguin de l'hépatite B avant leur premier traitement anti-TNF. Le coût total de ces tests s'est élevé à 9000 DA.

2.6 Analyse de sensibilité

La variabilité des résultats coût-efficacité en fonction des caractéristiques du patient a été évaluée à l'aide d'analyses de sensibilité unidirectionnelles. Plus précisément, le modèle a été exécuté en supposant différents poids de patients. Le poids du patient influe sur la posologie de l'infliximab et, par conséquent, sur les coûts.

L'incertitude structurelle du modèle a également été évaluée à l'aide d'une analyse de sensibilité unidirectionnelle.

Des analyses de sensibilité unidirectionnelles ont été effectuées sur la durée du modèle, les valeurs d'utilité et les coûts de l'infliximab et de l'adalimumab.

Les distributions normales ont été utilisées pour les différences de rémission et les taux de réponse de l'infliximab et de l'adalimumab par rapport aux soins habituels.

3. Résultats

Les résultats coût-utilité de base sont présentés dans le tableau 2. Comme indiqué, la stratégie infliximab avait les coûts attendus les plus élevés, alors que la branche de soins habituelle avait les coûts les plus bas. Les coûts des stratégies d'adalimumab et d'infliximab étaient respectivement de **2 003 200 DA**, **1 641 400 DA**. L'adalimumab avait les QALY attendues les plus élevées, bien que les QALY pour l'infliximab et l'adalimumab soient presque identiques. Les QALY estimées pour les stratégies de soins habituels, d'adalimumab et d'infliximab étaient respectivement de **0.521**, **0.865**, **0.731**.

Tableau 01 : Les couts médicaux directs des deux stratégies

Stratégie médicamenteuse		Protocole A	Protocole B
DCI		Infliximab	Adalimumab
Forme galénique		Poudre pour perfusion	injection pré-remplie
Dosage		100 mg	40 mg
Posologie	Traitement d'induction	J1, J15 : 5 mg/kg	J1 : 80 mg
	Traitement d'entretien	5mg/ kg / 8 semaines	40 mg/ 2 semaines
Coûts engagés			
Prix unitaire du traitement		62600 Da	56600 Da
Nombre de cure par an		9	29
Nombre de flacons consommés		32	29
Prix total du traitement		2 003 200 Da	1 641 400 da
Coût du traitement associé (Azathioprine 150 mg/j)		15802 DA	
Coût du consommable		3015 DA	
Coût total engagé		2 022 017 DA	1 641 400 DA

Tableau 02 : Calcule du ratio coût / utilité incrémentiel

Stratégies	Coût (DA)	Coût incrémentiel	QALYs*	QALYs incrémentiels	ICUR* Infliximab vs Adalimumab
A : Infliximab	2 022 017 DA	380 617 DA	0.731	- 0.134	- 2 840 425 DA/QALY
B : Adalimumab	1 641 400 DA		0.865		

QALYs : qualité de vie pondérée aux années de vie
 ICUR : le ratio coût/ utilité incrémentiel,
 $ICUR = (Coût\ stratégie\ A - coût\ stratégie\ B) / (utilité\ stratégie\ A - utilité\ stratégie\ B)$

4. Discussion

La différence dans les QALY entre l'adalimumab et l'infliximab peut être surprenante étant donné que l'infliximab avait des taux de rémission et de réponse initiaux plus élevés. Cependant, l'adalimumab avait des taux de rechute plus faibles, ce qui signifie que les patients retenus bénéficiaient plus longtemps du médicament par rapport à l'infliximab.

La colonne 7 du tableau 2, présente les ratios coûts / utilité incrémentiels (ICUR) des trois stratégies basées sur la frontière Utilité coût / Utilité. Le coût-

utilité de l'adalimumab par rapport à l'infliximab est estimé à - 2 840 425 DA par QALY.

Sur la base de ces résultats, l'adalimumab est la stratégie la plus rentable sur un plan clinique et économique.

5. Conclusion : Selon le diagramme coûts-utilité, l'utilisation de l'Adalimumab a montré une amélioration significative de la qualité de vie liée à l'état de santé chez les patients par rapport à l'Infliximab, En plus d'un gain estimé à 2.84 millions DA pour chaque unité de QALY ajoutée.

6. Références :

1. Friedman S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, 17th ed. New York: McGraw-Hill Health Professions Division; 2008.
2. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2006.
3. Remicade. Notices of compliance. Ottawa: Health Canada; 2008.
4. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56(9)
5. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, ACCENT ISG. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002.
6. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, Pollack P. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006.
7. Assasi N, Blackhouse G, Xie F, Gaebel K, Marshall J, Irvine EJ, et al. Anti-TNF- α drugs for refractory inflammatory bowel disease: clinical and cost-effectiveness analyses. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
8. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004.
9. Feagan BG, Panaccione R, Sandborn WJ, D'Haens GR, Schreiber S. Effects of Adalimumab Therapy on Incidence of Hospitalization and Surgery in Crohn's Disease: Results from the CHARM Study. *Gastroenterology* 2008.

Original Article

تقييم فعالية إصلاحات المنظومة الصحية الجزائرية

Evaluation de l'efficacité des réformes appliquées au système de santé algérien.

Evaluation of the effectiveness of the reforms applied to the Algerian health system

د. مفيدة فرطافي¹، أ.د. إبراهيم براهيمية²

¹ جامعة قسنطينة-3

² جامعة قسنطينة-3

ملخص:

تشهد المنظومة الصحية الجزائرية تكاليف متنامية ناجمة عن التحولات الصحية والديموغرافية الجارية. ولقد أصبحت هذه النفقات عبءاً أمام تمويل المنظومة الصحية، وخاصة مع ارتفاع الفئة المسنة الأكثر عرضة للأمراض والأكثر استهلاكاً للعلاج. ومن هنا برزت أهمية ترشيد الموارد المالية المخصصة للصحة، وتقادي الاحتفاظ الذي يلزم الهياكل الصحية والذي له أثر بالغ على مستوى فعاليتها ونوعية خدماتها. ولهذا كان من بين الأهداف الرئيسية للإصلاحات المعتمدة احتواء النفقات وتكييف المنظومة الصحية مع عبء الأمراض الجديدة. نتناول في هذا المقال التحديات التي تواجه المنظومة الصحية نظراً للتحولات الجارية ومدى فعالية التدابير المتخذة التي تهدف إلى تكييفها مع الطلب الجديد على الخدمات وترشيد النفقات الصحية؛ أصبحت هذه النفقات تشكل حاجزاً بالنسبة للأسر محدودة الدخل المعرضة إلى الإقصاء من العلاج. بعد استعراض آثار العبء الجديد للأمراض غير المعدية وتطورها، سنقوم بتقديم اقتراحات لتحسين الخدمات الصحية والتحكم في النفقات.

الكلمات المفتاحية: المنظومة الصحية الجزائرية، التحولات الصحية والديموغرافية، النفقات الصحية، التوازنات المالية، الضمان الاجتماعي.

RESUME

Le système de santé algérien se caractérise par l'accroissement des dépenses dans un contexte de transition démographique et sanitaire dans laquelle les maladies non transmissibles constituent la principale cause de mortalité.

Cette augmentation des dépenses de santé pose le problème du financement dans la mesure où la population âgée, exposée aux maladies chroniques et dégénératives qui nécessitent des traitements coûteux et de longue durée, est en accroissement constant et représente de nos jours près de 9 % de la population totale. La rationalisation de l'emploi des ressources allouées à la santé s'est imposée ; des mesures adéquates ont été entreprises par les pouvoirs publics en vue d'enrayer les dysfonctionnements et distorsions qui entachent la performance du système de santé. Des réformes ont été engagées dans ce sens, afin de maîtriser les dépenses et d'adapter des services de santé à la nouvelle charge de morbidité. L'accroissement de ces dépenses risquait de constituer un facteur d'exclusion de l'accès aux soins pour les détenteurs de faibles revenus. Nous traiterons dans ce papier de la nouvelle charge de morbidité induite par la transition sanitaire et son évolution ; nous nous intéresserons également à l'accroissement des dépenses de santé dont le poids sur les ménages détenteurs de faibles revenus risque de constituer un facteur d'exclusion de l'accès aux soins. Au terme de ce papier nous présenterons des propositions visant l'amélioration des prestations sanitaires meilleure maîtrise des dépenses.

Mots clés : système de santé algérien, transition sanitaire et démographique, dépenses de santé, équilibres financiers, sécurité sociale.

* Corresponding author. Tel.: +0-000-000-0000 ; fax: +0-000-000-0000.
E-mail Address:

Article received on:
Article accepted on: