

# Annals of Medical Research (AMR)

**SORC**  
STRESS OXYDANT REIN  
ET COMPLICATIONS ASSOCIEES

**N°01**

**MAI 2022**

N° ISSN 2830-8824

FACULTÉ DE MÉDECINE  
UNIVERSITÉ D'ALGER 1





## DÉDICACES

Je dédie ce 1<sup>er</sup> numéro de la revue à mon beau père, feu le Professeur : **Nourredine Toualbi Thaalibi** écrivain psychanalyste et ancien recteur de l'université d'Alger.

Que Dieu l'accueille en son vaste Paradis.

Aussi je rends hommage à mes chers parents pour leur soutien indéfectible durant mon cursus universitaire.

## SOMMAIRE

<b>EDITORIAL</b> .....	<b>04</b>
<b>PRESENTATION</b> .....	<b>05</b>
<b>INSTRUCTIONS AUX AUTEURS INTRODUCTION</b> .....	<b>06</b>
<b>AVANT DE COMMENCER</b> .....	<b>10</b>
<b>CLOSTRIDIODES DIFFICILE : REVUE DE LA LITTÉRATURE</b> .....	<b>11</b>
<b>STRESS OXYDANT ET INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE</b> .....	<b>18</b>
<b>LE STRESS OXYDANT</b> .....	<b>21</b>
<b>STRESS OXYDANT ET SEPSIS</b> .....	<b>27</b>
<b>OSTÉORADIONÉCROSE DE L'OS TEMPORAL</b> .....	<b>32</b>

## EDITORIAL

**Annals of Medical Research (AMR)** sera une revue scientifique d'accès libre et a comité de lecture national et international sur la recherche en médecine.

**Annals of Medical Research (AMR)** est une revue qui appartient au laboratoire de recherche stress oxydant, rein et complications associées de la faculté de médecine de l'université d'Alger 1.

**Annals of Medical Research (AMR)** aura pour mission de publier des textes en français ou en anglais dans les domaines des études et des travaux de la médecine, qu'il s'agisse d'actualisation des connaissances, de recommandations des pratiques cliniques, de publications originales, des mises au point, des cas cliniques, des notes techniques, des communications brèves, des lettres à l'éditeur ainsi que des articles de synthèse/revue dans le domaine des Sciences de la Santé.

L'éventail des thèmes qui seront publiés reflèteront l'étendue de la recherche de la médecine en Algérie; aspects fondamentaux, cliniques ,diagnostiques ou thérapeutiques.

A ses débuts, l'AMR sera une revue semestrielle. Le nombre d'édition de cette revue sera adapté en fonction de l'important écho qu'elle trouvera auprès des médecins, des spécialistes et des chercheurs.

Des numéros spéciaux seront publiés selon les évènements, les séminaires ou workshops organisés par le laboratoire stress oxydant ,rein et complications associées .

**Pr Azouaou Toulbi Aldjia Leila**

## PRESENTATION

### *Annals of Medical Research (AMR)*

#### **Aims and scope**

Annals of Medical Research (AMR) is an open access peer reviewed scientific journal intended to publish worldwide contributions on all aspects of research in medicine . All articles in French and English languages in all formats; Original Research, Review, Case Report, etc with outstanding scientific information or excellent clinical and research quality, will be considered.

At its beginning, AMR is seen as a semestrial journal. One Healthvision, high number of submissions will be expected and number of issues per year will be adapted accordingly.

Special issues are published according to events or seminars or workshops organized by the laboratory oxidative stress, kidney and associated complications .

## COMITÉ DE RÉDACTION

### *Rédactrice en chef*



Pr Azouaou Toualbi A. Leila - Néphrologue CHU parnet - Chef d'unité d'Hémodialyse Chronique - Directrice de laboratoire de recherche stress oxydant, rein et complications associées  
Faculté de Médecine Université Alger 1

### *Comité scientifique*

Pr Djaballah Hakim New York	Dr Baghdadi Imene
Pr Kezzal Kamel	Dr Mekarnia Alida
Pr Bouali Faycel	Pr Benrabeh Ouahiba
Pr Chabati Omar	Pr Braikia Sihem
Pr Adnane Mounir	Pr Ait Mouheb Tahar
Pr Kara Zoubir	Pr Ladjeroud Amel
Pr Benali Khoudja Hanifa	Pr Matouk Mohamed
Pr Arbouche Zakia	Pr Slimani Mohamed
Pr Chader Henni	Pr Benmouhoub Nacéra
Pr Touati Djamila	Pr Arab Medina
Pr Ghemri Nadia	Dr Nebti Numidia
Pr Mahrane Sadjia	Dr Slimani Nabila
Dr Toualbi Ahmed Chahine	Dr Benahmed Meriem
Dr Ghemri Sofiane	Dr Bencharif Nazim
Dr Silmi Farida	Dr Nebali Samia
Dr Rezgui Sonia	Dr Kouchkar Amel
Dr Abbou Adda Leila	Dr Deghima Sabrina
	Dr Allouache Lamia

**Conception & impression :**

**Inesconcept**

Tel : 023 37 03 08

e-mail : sb@inesconcept.com

## INSTRUCTIONS AUX AUTEURS INTRODUCTION

Les instructions ci-après sont en français.

For the English version of this guide for authors, please go to the journal's guide for authors.

### Types d'articles

#### Article original

- 4000 mots (soit 25 000 signes espaces inclus) maximum y compris les résumés en français et en anglais, mais sans compter les références, tableaux et figures.
- Le résumé est structuré selon le plan de l'article
- Au plus 30 références.
- Nombre de figures et/ou de tableaux limité à 6.

Il est possible cependant d'inclure des figures et/ou tableaux supplémentaires qui seront publiés en ligne uniquement (**annexes** : matériel complémentaire).

- Un formulaire des déclarations éthiques est requis.

Un article original rapporte des résultats originaux obtenus à partir d'une étude clinique ou de laboratoire.

Le manuscrit est organisé selon le plan Introduction, Patients (ou matériel) et méthodes, Résultats et Discussion, ..

**Introduction** : divisée en trois parties, la première définissant le problème, la deuxième présentant brièvement le contexte et ce qui est connu sur le sujet (avec des références) et le dernier paragraphe exposant clairement les objectifs selon ce qui a été indiqué dans les deux paragraphes précédents et proposant rapidement les moyens de les atteindre.

**Patients (ou matériels) et méthodes** : Cette section décrit précisément les critères de sélection des patients et des témoins, indique la composition des groupes, l'âge, le sexe, les symptômes, etc., ou pour les travaux non cliniques, les caractéristiques des animaux ou des appareils.

Les protocoles (techniques de laboratoire, méthodes d'analyse, critères spécifiques cliniques ou d'analyse, les références standards utilisées, les tests statistiques, etc.) doivent être détaillés, en ne retenant cependant que les informations utiles. Il convient de ne pas détailler les techniques ou critères d'évaluation ayant déjà été décrits mais de citer les publications correspondantes. Cette section ne donne pas de résultats et est rédigée au passé. S'il y a lieu, l'avis favorable donné par un comité d'éthique peut être indiqué le cas échéant.

**Résultats** : tous les résultats de l'étude sont donnés et exposés clairement et logiquement, y compris les résultats négatifs. Le texte ne doit pas répéter les résultats donnés dans les tableaux s'il y en a. Ce paragraphe est rédigé au passé.

**Discussion** : cette section discute le matériel et les méthodes et examine la validité des résultats. Le premier paragraphe de la discussion doit donc exposer les réponses que les auteurs ont apportées aux questions qu'ils ont posées et qui ont motivé la recherche. Les auteurs peuvent ensuite mettre ces résultats en relation avec les connaissances antérieures et les comparer avec les données de la littérature. Les performances, les limites, les pièges et les artefacts doivent être discutés ici, ainsi que les leçons de ces expériences et les solutions proposées aux problèmes.

Les instructions ci-après sont en français.

For the English version of this guide for authors, please go to the journal's guide for authors.

### **Types d'articles Article original**

- 4000 mots (soit 25 000 signes espaces inclus) maximum y compris les résumés en français et en anglais, mais sans compter les références, tableaux et figures.
- Le résumé est structuré selon le plan de l'article
- Au plus 30 références.
- Nombre de figures et/ou de tableaux limité à 6.

Il est possible cependant d'inclure des figures et/ou tableaux supplémentaires qui seront publiés en ligne uniquement (**annexes** : matériel complémentaire).

- Un formulaire des déclarations éthiques est requis.

Un article original rapporte des résultats originaux obtenus à partir d'une étude clinique ou de laboratoire.

Le manuscrit est organisé selon le plan Introduction, Patients (ou matériel) et méthodes, Résultats et Discussion.

**Introduction** : divisée en trois parties, la première définissant le problème, la deuxième présentant brièvement le contexte et ce qui est connu sur le sujet (avec des références) et le dernier paragraphe exposant clairement les objectifs selon ce qui a été indiqué dans les deux paragraphes précédents et proposant rapidement les moyens de les atteindre.

**Patients (ou matériels) et méthodes** : Cette section décrit précisément les critères de sélection des patients et des témoins, indique la composition des groupes, l'âge, le sexe, les symptômes, etc., ou pour les travaux non clinique, les caractéristiques des animaux ou des appareils.

Les protocoles (techniques de laboratoire, méthodes d'analyse, critères spécifiques cliniques ou d'analyse, les références standard utilisées, les tests statistiques, etc.) doivent être détaillés, en ne retenant cependant que les informations utiles. Il convient de ne pas détailler les techniques ou critères d'évaluation ayant déjà été décrits mais de citer les publications correspondantes. Cette section ne donne pas de résultats et est rédigée au passé. S'il y a lieu, l'avis favorable donné par un comité d'éthique peut être indiqué le cas échéant.

**Résultats** : tous les résultats de l'étude sont donnés et exposés clairement et logiquement, y compris les résultats négatifs. Le texte ne doit pas répéter les résultats donnés dans les tableaux s'il y en a. Ce paragraphe est rédigé au passé.

**Discussion** : cette section discute le matériel et les méthodes et examine la validité des résultats. Le premier paragraphe de la discussion doit donc exposer les réponses que les auteurs ont apportées aux questions qu'ils ont posées et qui ont motivé la recherche. Les auteurs peuvent ensuite mettre ces résultats en relation avec les connaissances antérieures et les comparer avec les données de la littérature. Les performances, les limites, les pièges et les artefacts doivent être discutés ici, ainsi que les leçons de ces expériences et les solutions proposées aux problèmes.

**Conclusion** : elle résume très brièvement les résultats de l'étude et leurs implications.

### **Revue générale**

- 8000 mots (soit 50 000 signes espaces inclus) maximum, y compris les résumés en français et en anglais, mais en dehors des références, tableaux et figures.

- Résumé : 250 mots maximum.
- Au plus 200 références.
- Nombre de figures et/ou tableaux limité à 8.
- Un formulaire des déclarations éthiques est requis.

Une revue peut être sollicitée par les rédacteurs en chef ou soumise spontanément par le ou les auteurs.

Les articles de revue détaillent le plus complètement possible l'état de l'art sur une technique ou la prise en charge d'une maladie ou d'une situation clinique particulière. Il consiste en une analyse critique des travaux publiés sur le sujet et le ou les auteurs peuvent proposer des conclusions ou des orientations de recherche futures. La revue doit suivre une approche systématique avec une introduction, une section sur le matériel et les méthodes, les résultats, la discussion et la conclusion. Le même plan s'applique au résumé.

### **Mise au point**

- 4000 mots (soit 25 000 signes espaces inclus) maximum, y compris les résumés en français et en anglais, mais en dehors des références, tableaux et figures.
- Résumé : 250 mots maximum.
- Au plus 50 références.
- Les figures et/ou tableaux sont limités à 6.
- Un formulaire des déclarations éthiques est requis. Une mise au point ne passe en revue que les résultats récents sur un sujet, publiés au cours des 5 dernières années. La mise au point doit suivre une approche systématique avec une introduction, une section sur le matériel et les méthodes, les résultats, la discussion et la conclusion. Le résumé suit le même plan.

### **Quel est votre diagnostic**

- Titre : 80 signes (espaces inclus), le titre est court et résume l'observation ; Présentation du cas clinique (page 1) : 370 mots (soit 2200 signes espaces inclus), la page se termine par la question : « Quel est votre diagnostic ? » ; Réponse et discussion (page 2) : 900 mots (soit 5400 signes espaces inclus).

Les références, le tableau ou la figure ne sont pas comptés dans le nombre de mots.

- 1 figure ou 1 petit tableau de 2 colonnes ne dépassant pas 10 lignes
- Il n'y a pas de résumé pour ce type d'article.
- Au plus 5 références.
- Un formulaire des déclarations éthiques est requis.

Ce type d'article offre aux lecteurs la possibilité de s'exercer à poser des diagnostics cliniques sur la base d'une image ou de données cliniques accompagnées de l'historique et de l'examen physique, qui seront tous sur la première page. La deuxième page comprendra les réponses, une brève discussion et toute autre image de suivi et données de laboratoire pertinentes. Ces instructions doivent être respectées strictement afin de permettre cette présentation. Au plus 3 auteurs peuvent signer ce type d'article.

### **Cas clinique**

- 3000 mots (soit 20 000 signes espaces inclus) maximum y compris les résumés en français et en anglais, mais sans compter les références, tableaux et figures.
- Le résumé est structuré selon le plan de l'article.
- Au plus 20 références.
- Nombre de figures limité à 3.
- Un formulaire des déclarations éthiques est requis.

Ce type d'article décrit un ou plusieurs cas cliniques originaux bien documentés, de valeur pédagogique, montrant des aspects d'une pathologie qui n'ont pas ou rarement été signalés.

L'introduction doit être brève, indiquant l'intérêt du cas.

La discussion doit être brève et centrée sur les nouveaux enjeux qui ont émergé.

### Recommandations

Cette rubrique est destinée à la publication de recommandations de bonne pratique clinique (conférences de consensus, référentiels, recommandations de l'HAS, etc.).

### Coordonnées pour la soumission

Les manuscrits sont adressés à la rédaction au moyen du site de soumission en ligne à l'adresse. La secrétaire de la rédaction, peut être contactée par e-mail à l'adresse suivante :

### Langue

Les articles seront habituellement rédigés en français. Toutefois, les auteurs non francophones pourront soumettre leurs travaux en anglais. Cependant, compte tenu du fait que la revue publie au maximum un ou deux articles dans cette langue par numéro, la priorité sera donnée aux mises au point et aux articles originaux.

Les articles rédigés en français comporteront en outre les informations suivantes en anglais : titre, et le cas échéant résumé, mots clé.

### Liste de vérification pour la soumission

Vous pouvez utiliser cette liste pour réaliser un dernier contrôle de votre article avant de le soumettre à la revue pour évaluation. Veuillez vérifier la section concernée des présentes instructions aux auteurs pour de plus amples détails.

**Vérifiez que les éléments suivants sont bien présents :**

Un auteur a été désigné comme auteur correspondant et ses coordonnées sont indiquées :

- Adresse électronique
- Adresse postale complète

Tous les fichiers nécessaires ont été téléchargés :

Manuscrit :

- • Inclure les mots-clés
- • Toutes les figures (y compris les légendes associées)
- • Tous les tableaux (y compris les titres, descriptions et notes de bas de page)
- • Veillez à ce que toutes les références aux figures et tableaux dans le texte correspondent bien aux fichiers fournis. Fichiers des résumés graphiques et points essentiels (Highlights) (le cas échéant) Fichiers complémentaires (le cas échéant) Autres dispositions
- Le manuscrit a été passé au correcteur orthographique et au correcteur grammatical.
- Toutes les références mentionnées dans la Liste de référence sont citées dans le texte, et inversement.
- L'utilisation de matériels protégés par un copyright provenant d'autres sources (y compris d'Internet) a été autorisée.
- Les déclarations d'intérêts pertinentes ont été effectuées.
- Les politiques de la revue détaillées dans le présent guide ont été consultées.
- Les suggestions et coordonnées de la personne pouvant vous servir de référent ont été fournies, en fonction des exigences de la revue.

Pour de plus amples informations, consultez notre Centre d'assistance (informations en anglais).

Les manuscrits ne respectant pas les consignes de ce guide seront retournés aux auteurs pour mise en conformité avant

l'envoi en expertise.

## AVANT DE COMMENCER

Considérations éthiques en matière de publication.

Consultez nos pages d'informations consacrées aux considérations éthiques en matière de publication et aux directives éthiques concernant la publication dans des revues. Un formulaire permettant de rassembler toutes les déclarations requises détaillées ci-dessous est disponible en téléchargement [ici](#).

L'auteur correspondant devra télécharger le formulaire et l'enregistrer sur son disque dur avant de le remplir au nom de tous les auteurs puis de le soumettre avec les autres fichiers composant le manuscrit.

### **Droits des sujets humains et animaux**

Si le projet porte sur des sujets humains, l'auteur doit s'assurer que le travail décrit a été effectué conformément au Code d'éthique de l'Association médicale mondiale (Déclaration d'Helsinki) applicable aux études portant sur des sujets humains.

Le manuscrit devra être conforme aux exigences uniformes pour les manuscrits présentés aux revues biomédicales.

Les auteurs doivent inclure, dans le manuscrit, une déclaration attestant qu'un consentement éclairé a été obtenu dans le cadre de l'expérimentation sur des sujets humains. Les droits à la vie privée des sujets humains doivent être respectés en permanence. Toutes les études portant sur des animaux doivent satisfaire aux directives ARRIVE et être conduites conformément à la loi britannique de 1986 sur les animaux intitulée Animals (Scientific Procedures) Act et aux directives associées, à la directive européenne 2010/63/UE relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques, ou du manuel des Instituts américains de la santé (NIH) intitulé Guide for the care and use of Laboratory animals (publication n° 8023 des NIH, révision en 1978) sur l'utilisation des animaux de laboratoire et les soins qui leur sont apportés.

En outre, les auteurs doivent indiquer clairement dans le manuscrit que ces directives ont été respectées.

### **Formulaire de consentement éclairé et données des patients**

Les études menées chez des patients ou des volontaires sains requièrent l'approbation du comité d'éthique ainsi qu'un consentement éclairé, lesquels devront être documentés dans l'article.

### **Déclaration d'intérêts**

Tous les auteurs doivent déclarer des liens financiers et personnels qu'ils entretiennent avec d'autres personnes ou organismes qui sont susceptibles d'influencer indûment leur travail.

Les conflits d'intérêts potentiels peuvent, par exemple, se traduire par des relations de travail, des expertises-conseils, la détention de participations financières, des honoraires, des expertises rémunérées, des demandes/enregistrements de brevets et des subventions ou autres financements. En l'absence de conflit d'intérêts, veuillez mentionner ce qui suit : « Conflicts of interest : none » (Conflits d'intérêts : aucun).

# Clostridioides difficile : Revue de la littérature

S. REZGUI, I. BAGHDADI, S. MAHRANE

Service de microbiologie de l'EHS Maouche Mohand Amokrane ex CNMS

mail : rezgui\_soni@yahoo.fr

## INTRODUCTION

Les infections à *Clostridioides difficile* sont devenues, ces deux dernières décennies, un véritable problème de santé publique.<sup>[1]</sup>

L'augmentation de l'incidence de ces infections et l'émergence de clones ayant une virulence accrue, ont entraîné un regain d'intérêt pour l'étude de cette bactérie à travers le monde.

Le diagnostic d'infection à *Clostridioides difficile* (ICD) doit être envisagé prioritairement chez des patients hospitalisés présentant une diarrhée aiguë et des facteurs de risque. Cependant, des cas d'ICD d'origine communautaire, chez des patients jeunes, sans antécédent d'antibiothérapie, sont de plus en plus souvent rapportés.<sup>[2]</sup>

*Clostridioides difficile* est le principal entéropathogène incriminé dans les diarrhées associées aux soins ; il est responsable de 20 à 25% des diarrhées associées aux antibiotiques et de 95% des cas de colite pseudomembraneuse.<sup>[3]</sup>

## ÉPIDÉMIOLOGIE

L'épidémiologie des ICD a considérablement changé au cours de ces vingt dernières années, ceci est dû à deux causes : émergence et dissémination de clones hyper virulents et hyper épidémiques, tel le clone PCR-Ribotype 027. Ce qui a conduit à l'augmentation du nombre de cas d'ICD ; et l'extension vers le milieu communautaire ainsi que l'augmentation du taux de formes graves ou récidivantes.

*Clostridioides difficile* est responsable de 20 à 25% des diarrhées associées aux antibiotiques, de la quasi-totalité des colites pseudomembraneuses (CPM). Le portage asymptomatique dans la population générale, quant à lui, est estimé à 3%.<sup>[3]</sup>

La mortalité imputable à l'infection par *Clostridioides difficile* varie de 0,6 à 3% mais peut atteindre 35 à 50 % en cas de complications de CPM (mégacolon, perforation).

Aux **États-Unis**, *Clostridioides difficile* est le **1<sup>er</sup>** agent responsable d'infections associées aux soins (IAS) (12,5%), il constitue une menace urgente (CDC).<sup>[4]</sup>

Le PCR ribotype 027 est responsable des épidémies majeures en Amérique du Nord (États-Unis, Canada) ainsi que le nord de l'Europe.

Tandis qu'en **Europe** le *Clostridioides difficile* représente le 8<sup>ème</sup> agent responsable d'IAS.<sup>[5]</sup>

L'incidence augmente en Europe <sup>[6]. [7]. [8]. [9]</sup>, ceci coïncide avec l'émergence du clone NAP1/027/B1. Certains pays voient leur incidence d'ICD et la prévalence du 027 diminuer, c'est le cas de l'UK et de la Belgique.<sup>[10]</sup>

En France, on note un sous diagnostic des ICD selon les résultats de l'étude EUCLID 2012/2013.<sup>[11]</sup>

Le PCR ribotype 027 est responsable d'épidémies majeures au nord de l'Europe.<sup>[12]</sup>

Le PCR ribotype 078 (= clone plus récent), est présent dans les élevages porcins, constituant un réservoir important, pouvant expliquer certaines épidémies dans les pays du nord de l'Europe.<sup>[12]</sup>

**En Afrique** peu de données existent, ceux qui ont été publiées concernent l'**Égypte** et l'**Algérie**.

Au cours de ces dix dernières années le monde des sciences biologiques et médicales est envahi par ce nouveau concept, c'est-à-dire d'une situation où la cellule ne contrôle plus la présence excessive de radicaux oxygénés toxiques. Les radicaux libres constituent des espèces extrêmement dangereuses susceptibles d'engendrer un nombre considérable de maladies tout en étant des espèces indispensables. Qu'en est-il exactement de ce phénomène dans la maladie rénale chronique ?

En Égypte plusieurs études ont été menées, en 2006 et 2014 avec un taux de positivité respectifs de 35% et 2.00 %.

L'étude publiée par Sherein G (2020) a porté sur des patients souffrant de diarrhée post-antibiothérapie, 95 enfants et 37 adultes. Les enfants étaient hospitalisés en gastro-entérologie et hépatologie, les adultes en médecine interne et hématologie (Assiut University Hospitals). Une recherche des toxines par technique immuno-enzymatique, une culture sur milieu spécifique et une mise en évidence des gènes *tcdA*, *tcdB* par PCR ont été réalisés.

Le taux de positivité (*Clostridioides difficile* +) était de 25.26% (24/95) et de 27% (10/37) chez les enfants, les adultes respectivement.

La PCR à la recherche des gènes des toxines est revenue positive à un taux de 17/24 chez les enfants et de 10/10 chez les adultes, ce sont les taux de souches de *Clostridioides difficile* toxigéniques.

Les tests de sensibilité aux antibiotiques des souches isolées, a révélé un taux de sensibilité à la vancomycine de 66.70% et au métronidazole de 48.20%.<sup>[13]</sup>

En Algérie très peu de travaux ont été réalisés, on rapporte ceux qui ont été publiés :

La **1<sup>ère</sup>** étude était celle menée par S. A. MERAD sur le portage de *Clostridioides difficile*, réalisé à l'institut Pasteur d'Algérie, au service des Bactéries anaérobies. Le taux d'isolement de *Clostridioides difficile* était de 7.60% (13 souches/171 selles), au niveau de trois services, la maternité du CHU Parnet, la sénologie et la chirurgie femmes du CPMC (centre Pierre et Marie curie). Le taux de portage chez les adultes hospitalisés était de 10.25% et chez les nouveau-nés de 8.73%.<sup>[3]</sup>

Une **2<sup>ème</sup>** étude plus récente, a été réalisée en 2017 par S. REZGUI et Z. I. LAGGOUNE, en collaboration avec S. A. MERAD. Il s'agit d'une étude préliminaire multicentrique qui a concerné différents services dans plusieurs structures hospitalières (CHU Mustapha, CHU Béni Messous, CPMC et HCA).

Sur 59 selles, 7 souches de *Clostridioides difficile* ont été isolées, soit un taux de positivité de 11.86%. Une PCR simplex réalisée sur 5 souches a révélé la présence du gène *tcdA* et du gène *tcdB* pour la totalité des souches testées.

Concernant la sensibilité aux antibiotiques, toutes les souches étaient sensibles à la vancomycine et au métronidazole.<sup>[15]</sup>

Une **3<sup>ème</sup>** étude réalisée dans deux hôpitaux de la wilaya de Chlef, par A. DJEBBAR et M. SEBAIHIA, durant une période de deux ans (2013-2015), a porté sur 159 échantillons fécaux. Les résultats obtenus montrent un taux de prévalence des ICD de 6.90%, l'identification de *Clostridioides difficile* a été faite par PCR multiplex ciblant les gènes *tcdA*, *tcdB*, *cdtA* et *cdtB*, l'ARN16S et *gluD*. La PCR ribotypage a identifié les PCR ribotypes 020, 014 pour les souches toxigènes (7/11) et le PCR ribotype 084 pour les souches non toxigènes. Tous les isolats étaient sensibles à la vancomycine et au métronidazole et résistant à la ciprofloxacine.<sup>[16]</sup>

La physiopathologie des ICD est liée à la colonisation par le germe et la production des toxines essentiellement.

Cette colonisation se fait par les spores qui résistent à l'acidité gastrique, prolifèrent et s'implantent

au sein du microbiote intestinal, elles germinent par la suite sous l'action des sels biliaires.<sup>[17]</sup> Clostridioides difficile, à la suite de la destruction du microbiote, se multiplie et produit des toxines pathogènes qui provoquent une destruction des jonctions serrées des entérocytes. Elles induisent, à côté, une cascade pro-inflammatoire, les signes cliniques apparaissent alors.

La réponse immunitaire de l'hôte dirigée contre les toxines joue un rôle important dans la symptomatologie et pourrait expliquer ainsi la diversité des présentations cliniques des ICD.<sup>[18]</sup>

Les manifestations cliniques<sup>[9]</sup> peuvent aller de la diarrhée simple à la colite pseudomembraneuse, voire le mégacôlon toxique et la perforation, pouvant mettre en péril le pronostic vital des patients<sup>[20], [21]</sup>.

Dans les formes simples type diarrhée, l'examen endoscopique révèle une muqueuse normale ou érosive. L'arrêt des antibiotiques prescrits entraîne, dans près de 25% des cas, une amélioration clinique en 2 à 3 jours. Les Colites pseudomembraneuses (CPM) représentent 7 à 9% des ICD. Elles sont plus bruyantes : elles débutent par une diarrhée liquide abondante (>7 selles/jours), faite de selles hétérogènes en général non sanglantes.

Elles sont souvent accompagnées de fièvre et de douleurs abdominales. La confirmation du diagnostic fait appel à l'endoscopie digestive, qui permet de visualiser des lésions aphtoïdes jaunâtres (pseudomembranes) éparses ou confluentes selon le stade de la maladie.<sup>[22], [23]</sup>

Les complications les plus redoutées de la CPM sont le choc septique et le mégacôlon toxique, qui peut entraîner une perforation colique et peut nécessiter une colectomie.<sup>[24], [25], [26]</sup>

Les récurrences d'ICD surviennent dans environ 20% des cas dans les 2 mois qui suivent un épisode initial, elles sont liées à la persistance, malgré un traitement efficace, de la souche initiale dans le tube digestif sous forme sporulée (on parle de rechutes), et dans l'autre moitié des cas à l'acquisition d'une nouvelle souche (on parle alors de réinfection), le plus souvent au cours d'une hospitalisation.<sup>[27], [28]</sup>

Les infections à Clostridioides difficile ne se limitent pas au côlon, quelques rares cas de manifestations extra-digestives ont été décrits, à savoir des arthrites réactionnelles, des bactériémies avec, dans la plupart des cas, des pathologies gastro-intestinales sous-jacentes.

D'autres types d'infections ont été décrits dans la littérature comme des ostéomyélites, des abcès viscéraux ou intra-abdominaux, des empyèmes, des cellulites ou des fasciites nécrosantes ; cependant ça reste des cas exceptionnels.

Si la très grande majorité des ICD sont nosocomiales, il est connu depuis longtemps qu'elles se rencontrent aussi dans la communauté.

L'utilisation importante des quinolones en pratique de ville pourrait potentiellement contribuer à sélectionner des clones de type 027, même dans des populations considérées comme à faible risque.<sup>[29], [30]</sup> Le diagnostic bactériologique<sup>[31]</sup> consiste à mettre en évidence les souches toxigènes (les seules à être pathogènes) et repose sur l'utilisation de plusieurs techniques, parmi lesquelles certaines permettent de détecter les toxines, d'autres permettent de détecter la bactérie ou ses composants tel que les enzymes (GDH), enfin certains mettent en évidence les gènes codant les toxines (méthodes moléculaires).<sup>[32]</sup> Les premiers tests permettent la mise en évidence des toxines dans les selles et sont représentés par :

- **Le test de cytotoxicité (CTA) : méthode de référence**

Le CTA est le gold standard « historique ». Il est toujours considéré comme une technique de référence pour le diagnostic d'ICD.<sup>[33]</sup>

Il consiste à mettre en évidence l'effet cytopathogène (caractérisé par une ballonnisation des cellules) d'un filtrat de selles sur culture cellulaire (principalement dû à la toxine B). Les cellules utilisées peuvent varier (CHO, HeP2, MRC5, Véro). Elle requiert une infrastructure adaptée à la culture cellulaire et elle est longue (24 à 48 heures) ; elle nécessite de neutraliser l'effet cytopathogène obtenu par des anticorps afin de s'assurer de la spécificité de cet effet et en plus elle n'est

pas standardisée.

- **Les méthodes immuno-enzymatiques (EIA) :**

Les premiers tests EIA détectaient soit la toxine A soit les toxines A et B ; ils ont été progressivement remplacés par les tests détectant simultanément les deux toxines.<sup>[34], [35]</sup>

Leur spécificité est en général élevée (> 97 %) mais leur sensibilité est faible, allant en moyenne de 72 à 82 % comparée au test de cytotoxicité (CTA) et de 52 à 66 % comparée à la culture toxigénique (CT).<sup>[33]</sup>

- **Les techniques de biologie moléculaire :**

- **Les techniques de PCR en temps réel**

La PCR en temps réel est une méthode à la fois sensible (avec une sensibilité moyenne de 92 % comparée au CTA et de 86 % comparée à la CT), et rapide.<sup>[39]</sup> Cependant elle présente un certain nombre d'inconvénients, son prix qui reste élevé, le risque de faux négatifs.<sup>[36]</sup> De plus, cette méthode ne détecte pas les toxines libres dans les selles mais leurs gènes, l'interprétation du résultat peut s'avérer délicate ; le portage asymptomatique d'une souche de Clostridioides difficile toxigène peut être fréquent et la diarrhée est un symptôme relativement courant, en particulier chez les personnes âgées.

- **La technologie LAMP**

Les performances de ce test sont comparables à celles des méthodes basées sur la PCR en temps réel (sensibilité 91,8 % et spécificité 99,1% comparativement à la culture toxigénique) (Lalande V., 50 th ICAAC, 12 à 15 septembre 2010, Boston). Les mêmes difficultés d'interprétation que la PCR en temps réel sont retrouvées. Cet essai a l'avantage d'être rapide et de ne pas recourir à un équipement coûteux.

**Le deuxième test** permet la mise en évidence de la **glutamate déshydrogénase (GDH)**, enzyme produite par les souches de Clostridioides difficile. La GDH représente donc une bonne méthode de dépistage avec une excellente valeur prédictive négative.<sup>[37], [38]</sup>

Quant aux **troisièmes tests**, ils permettent la mise en évidence de la bactérie elle-même, on cite :

- **La culture toxigénique (CT) :**

La CT est également considérée comme un gold standard.<sup>[39]</sup> C'est une technique qui comprend deux étapes, l'isolement de Clostridioides difficile, puis la détermination de son pouvoir toxigène.<sup>[40]</sup> La CT présente les mêmes inconvénients que le CTA à savoir la nécessité de disposer d'une infrastructure et d'une expertise appropriées, et d'un délai assez long (minimum 48 heures) avant d'obtenir un résultat. L'interprétation du résultat peut s'avérer délicate sachant que le pourcentage de porteurs asymptomatiques dans la population générale est de moins de 3% mais qu'il peut atteindre 20 à 30 % chez les patients hospitalisés.

La CT reste donc utile pour la validation de nouvelles méthodes diagnostiques et pour les études épidémiologiques. Quant à la sérologie, aucun test permettant le dosage d'anticorps sériques anti-toxines A et B n'est pour l'instant commercialisé.<sup>[41], [42]</sup>

En résumé, pour mettre en évidence Clostridioides difficile, il faut associer plusieurs tests sous forme d'algorithme, car aucun test, utilisé seul, ne peut poser le diagnostic d'une façon définitive. Concernant **les études sur le plan épidémiologique**.<sup>[43]</sup> : il faut savoir que l'épidémiologie mondiale requièrent des données de géotypages facilement comparables pour un grand nombre d'isolats bactériens.

Pour Clostridioides difficile, les techniques, communément utilisées sont : **la PCR-ribotypage++**, la PFGE, la REA, cependant ceux sont des méthodes laborieuses et nécessitant une grande main d'oeuvre et des ressources et ne sont pas adaptées au fort débit, elles sont réservées aux laboratoires de référence, tandis que la MLST est une méthode de typage moléculaire facilitant la discrimi-

nation entre les isolats.<sup>[44]</sup> La prise en charge des ICD comporte deux volets : le volet **thérapeutique** et le volet **préventif**.

Le traitement comprend : dans un **1<sup>er</sup>** temps l'arrêt de l'antibiotique inducteur ou son remplacement par un autre moins à risque de favoriser une ICD ; ensuite la gestion du risque infectieux dans les établissements de santé, en prenant des mesures de prévention (isolement géographique, lavage des mains, désinfection de la chambre du patient, gestion des excréta) ; et la prise en charge des troubles hydro-électrolytiques associés à la diarrhée, est plus qu'indispensable.<sup>[45]</sup>

Puis un traitement antibiotique est instauré uniquement aux patients symptomatiques : ayant une ICD confirmée microbiologiquement, en utilisant les deux principales molécules à savoir le métronidazole et la vancomycine. D'autres molécules peuvent être utilisées tel la fidaxomycine.

Les complications font appel à la chirurgie (la colectomie), ceci concerne moins de 5% des patients, qui ont développé une colite fulminante. L'intervention doit se faire avant que la maladie ne devienne sévère. (Recommandations européennes).<sup>[46]</sup>

L'une des nouvelles technologies proposées pour le traitement des ICD est la transplantation fécale (étudiée dans un certain nombre de travaux non comparatifs).<sup>[47]</sup>

D'autres approches thérapeutiques pour traiter les ICD ont été développés, à savoir :

- les anticorps monoclonaux antitoxines A et B qui ont été évalués dans des études, qui ont montré une diminution importante du taux de récurrence.<sup>[48]</sup>

- l'immunisation active : en 2005 un vaccin à anatoxines A et B a montré des résultats prometteurs. Quant à la **prévention**, elle repose avant tout sur le bon usage des antibiotiques, sur l'arrêt de la transmission croisée entre les patients, qui est obtenue grâce à un diagnostic rapide, permettant de mettre en place précocement les mesures d'hygiène, le bionettoyage, l'utilisation de petit matériel à usage unique... Il faut également privilégier l'information des patients et l'éducation du personnel.<sup>[49]</sup>

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] A. Dinh, F. Bouchand, A. Le Monnier. Actualités épidémiologiques et thérapeutiques des infections à Clostridium difficile. La Revue de médecine interne (2015), page 1-7.
- [2] Chantal Bertholom. Diagnostic et traitement des infections digestives à Clostridium difficile. Option Bio-vendredi 29 novembre 2013- n° 499. (Source : D'après une communication de F. Barbut (CHU Saint-Antoine, Paris). Journée de microbiologie clinique -Paris - septembre 2013.
- [3] Magill SS, Edwards JR, Bamberg W et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. N Engl J Med 2014 ; 370(13) : 1198-208.
- [4] Lessa , NEJM 2015, 372, 825; Magill SS, NEJM 2014; 370, 1198-208: 16es JNI, Nancy, du 10 au 12 juin 2015 <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-pps.pdf>
- [5] Magill SS, Edwards JR, Bamberg W et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. N Engl J Med 2014; 370(13) : 1198-208.
- [6] Lyytikäinen O. Turunen H. Sund R. Räsänen M. Kononen E. Ruutu P. et al. Hospitalizations and deaths associated with Clostridium difficile infection, Finland, 1996–2004. Emerg Infect Dis. 2009; 15: 761-765.
- [7] Vonberg RP, Schwab F, Gastmeier P. al. Emerg I .2007; Clostridium difficile in discharged in-patients, Germany. Emerg Infect Dis. 2007; 13:179–80.
- [8] Bauer, M. P., Notermans, D. W., van Benthem, B. H., Brazier, J. S., Wilcox, M. H., Rupnik, M, Kuijper, E. J. (2011). Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey. The Lancet, 377(9759), 63–73.
- [9] Davies, K. A., Longshaw, C. M., Davis, G. L., Bouza, E., Barbut, F., Barna, Z., ... Wilcox, M. H. (2014). Underdiagnosis of Clostridium difficile across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of Clostridium difficile infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). The Lancet Infectious Diseases, 14(12), 1208–1219.
- [10] Health Protection Agency. 2011; Health Protection Agency annual report and accounts 2011/12 - ISBN 9780102978131.
- [11] Barbut, F., Ramé, L., Petit, A., Suzon, L., de Chevigny, A., & Eckert, C. (2015). Prévalence des infections à Clostri-

dium difficile chez les patients hospitalisés avec une diarrhée : résultats d'une étude française prospective multicentrique. *La Presse Médicale*, 44(4), e75–e83. doi:10.1016/j.lpm.2014.09.021.

**[12]** Vivian G. Loo, M.D., Louise Poirier, M.D., Mark A. Miller, M.D., Matthew Oughton, M.D., Michael D. Libman, M.D., Sophie Michaud, M.D., M.P.H., Anne-Marie Bourgault, M.D., Tuyen Nguyen, M.D., Charles Frenette, M.D., Mirabelle Kelly, M.D., Anne Vibien, M.D., Paul Brassard, M.D., et al. A Predominantly Clonal Multi-Institutional Outbreak of *Clostridium difficile*-associated Diarrhea with High Morbidity and Mortality. *N Engl J Med* 2005; 353:2442-2449.

**[13]** Sherein G. Elgendy, Sherine A. Aly, Rawhia Fathy, Enas A. E. Deaf, Naglaa H. Abu Faddan, Muhamad R. Abdel Hameed. Clinical and microbial characterization of toxigenic *Clostridium difficile* isolated from antibiotic associated diarrhea in Egypt. *Iranian journal of microbiology*. Vol 12 Number 4 (August 2020), 296-304.

**[14]** S. A. MERAD, B. DJELLOUT. Etude épidémiologique préliminaire sur le portage de *Clostridium difficile* Preliminary epidemiologic study on conveyance of *Clostridium difficile*. *Archives Institut Pasteur Algérie*, 1992, 58 : 169-179.

**[15]** S. REZGUI, Z.I. LAGGOUNE, A.S. MERAD, D. BOUCHERIH, A. BENSLIMANI. Implication de *Clostridium difficile* dans les infections digestives nosocomiales - Alger - Algérie. *RICAI* 2017.

**[16]** Abba Djebbar, Mohammed Sebahia, Ed Kuijper, Celine Harmanus, Ingrid Sanders, Nadia Benbraham, Hocine Hacène. First molecular characterisation and PCR ribotyping of *Clostridium difficile* strains isolated in two Algerian Hospitals. *The Journal of Infection in Developing Countries* 12 (01), 015-021.

**[17]** A. Dinh, F. Bouchand, A. Le Monnier. Actualités épidémiologiques et thérapeutiques des infections à *Clostridium difficile*. *La Revue de médecine interne* (2015), page 1-7.

**[18]** Kyne L, Warny M, Quamar A, Kelly CP. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med* 2000; 342:390-7.

**[19]** Conduite à tenir : diagnostic, investigation, surveillance et principes de prévention et de maîtrise des infections à *Clostridium difficile*. Raisin - Document de travail – 26/05/2006. <http://www.invs.sante.fr/raisin/>

**[20]** Bartlett JG. *Clostridium difficile*: history of its role as an enteric pathogen and the current state of knowledge about the organism. *Clin Infect Dis* 1994 May;18 Suppl 4: S265-S272.

**[21]** Kelly CP, Pothoulakis C, Lamont JT. *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med* 1994 Jan 27; 330(4):257-62.

**[22]** Olson MM, Shanholtzer CJ, Lee JT, Jr., Gerding DN. Ten years of prospective *Clostridium difficile*-associated disease surveillance and treatment at the Minneapolis VA Medical Center, 1982-1991. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994 Jun;15(6):371-81.

**[23]** Barbut F, Giarizzo B, Bonnet L, Lalande V, Burghoffer B, Luiuz R, et al. Clinical features of *Clostridium difficile*-associated infections and molecular characterization of strains: results of a five year (2000-2004) retrospective study. 2006 (soumis pour publication).

**[24]** Pepin J, Valiquette L, Alary ME, Villemure P, Pelletier A, Forget K, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 2004 Aug 31;171(5):466-72.

**[25]** Miller MA, Hyland M, Ofner-Agostini M, Gourdeau M, Ishak M. Morbidity, mortality, and healthcare burden of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea in Canadian hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002 Mar;23(3):137-40.

**[26]** Dyer O. English trusts fail to follow guidance on infection control. *BMJ* 2006 Jan 7;332(7532):10-e.

**[27]** Barbut F, Richard A, Hamadi K, Chomette V, Burghoffer B, Petit JC. Epidemiology of recurrences or reinfections of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Microbiol* 2000 Jun;38(6):2386-8.

**[28]** Van den Berg RJ, Bruijnesteijn van Coppenraet LS, Gerritsen HJ, Endtz HP, van d, V, Kuijper EJ. Prospective multi-center evaluation of a new immunoassay and real-time PCR for rapid diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients. *J Clin Microbiol* 2005 Oct;43(10):5338-40.

**[29]** Riley TV, Cooper M, Bell B, Golledge CL. Community-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1995 Jun;20 Suppl 2:S263-5.:S263-S265.

**[30]** Beaugerie L, Flahault A, Barbut F, Atlan P, Lalande V, Cousin P, et al. Antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* in the community. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 Apr 1;17(7):905-12.

**[31]** C. Eckert, V. Lalande, F. Barbut. Diagnostic des infections à *Clostridium difficile*. *Journal des Antinfectieux* (2011).

**[32]** Bartlett JG, Gerding DN. Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008;46 (Suppl.1):S12-8.

**[33]** Crobach MJ, Dekkers OM, Wilcox MH, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI). *Clin Microbiol Infect* 2009;15(12):1053-66.

**[34]** Barbut F, Lalande V, Burghoffer B, et al. Prevalence and genetic characterization of toxin A variant strains of *Clostridium difficile* among adults and children with diarrhea in France. *J Clin Microbiol* 2002;40(6):2079-83.

**[35]** Drudy D, Fanning S, Kyne L. Toxin A-negative, toxin B-positive *Clostridium difficile*. *Int J Infect Dis* 2007;11(1):5-10.

**[36]** Knetsch CW, Bakker D, de Boer RF, et al. Comparison of real-time PCR techniques to cytotoxic culture methods for diagnosing *Clostridium difficile* infection. *J Clin Microbiol* 2011;49(1):227-31.

**[37]** Reller ME, Alcabasa RC, Lema CA, et al. Comparison of two rapid assays for *Clostridium difficile* Common antigen and a *C. difficile* toxin A/B assay with the cell culture neutralization assay. *Am J Clin Pathol* 2010;133(1):107-9.

- [38]** Ticehurst JR, Aird DZ, Dam LM, et al. Effective detection of toxigenic *Clostridium difficile* by a two-step algorithm including tests for antigen and cytotoxin. *J Clin Microbiol* 2006; 44(3):1145-9.
- [39]** Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for health care epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31(5):431-55.
- [40]** Nerandzic MM, Donskey CJ. Effective and reduced-cost modified selective medium for isolation of *Clostridium difficile*. *J Clin Microbiol* 2009;47(2):397-400.
- [41]** Kyne L, Warny M, Qamar A, et al. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med* 2000;342(6):390-7.
- [42]** Lowy I, Molrine DC, Leav BA, et al. Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *N Engl J Med* 2010; 362(3):197-205.
- [43]** Ludovic Lemée, Jean-Louis Pons - Les méthodes de typage appliquées à *Clostridium difficile* : principes et intérêts. RFL N°368 - Décembre 2004.
- [44]** David Griffiths, Warren Fawley, Melina Kachrimanidou, Rory Bowden, Derrick W. Crook, Rowena Fung, Tanya Golubchik, Rosalind M. Harding, Katie J. M. Jeffery, Keith A. Jolley, Richard Kirton, Tim E. Peto, Gareth Rees, Nicole Stoesser, Alison Vaughan, A. Sarah Walker, Bernadette C. Young, Mark Wilcox, and Kate E. Dingle. Multilocus Sequence Typing of *Clostridium difficile*. *Journal of Clinical Microbiology*, Mar. 2010, p.770-778.
- [45]** A. Dinh, F. Bouchand, A. Le Monnier. Actualités épidémiologiques et thérapeutiques des ICD. *La Revue de Médecine interne*. xxx (2015) xxx-xxx.
- [46]** Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European (ESCMID) : Update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (suppl. 2): s1-26.
- [47]** Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 994-1002.
- [48]** Clinical trial gov Ig ICD - A Study of MK-3415, MK6072, and MK-3415A in participants receiving antibiotic therapy of *Clostridium difficile* infection, 2010. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01241552>.
- [49]** Sougioultzis S, Kyne L, Drudy D, Keates S, Maroo S, Pothoulakis C, et al. *Clostridium difficile* toxoid vaccine in recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Gastroenterology* 2005 ; 128 : 764-70.

# Stress oxydant et insuffisance Rénale Chronique



Azouaou Toualbi Aldjia Leila

Maitre de Conférences A - Chef d'unité d'Hémodialyse chronique - Service de Néphrologie - CHU Hussein Dey ex Parnet  
Directrice de Laboratoire de recherche stress oxydant, rein et complications associées  
Faculté de médecine - Université Alger 1  
mail : azouaouliela@yahoo.fr

## ABSTRACT

Les complications cardiovasculaires sont fréquentes et souvent associées à une augmentation de la morbi-mortalité chez les patients en insuffisance rénale chronique (IRC). Les étiologies de ces complications cardio-vasculaires au cours de l'IRC sont diverses.

Le stress oxydant représente un des facteurs de risque non traditionnel de ces derniers.

Le stress oxydant regroupe l'ensemble des altérations moléculaires induites au sein d'un organisme par une production accrue de formes réactives de l'oxygène (FRO), non contrecarrée par les systèmes de défense du stress antioxydant.

Chez le patient urémique chronique le taux de stress oxydant est important en rapport avec déséquilibre entre les pro et anti oxydants créé par plusieurs facteurs.

Il est actuellement admis qu'il devient de plus en plus nécessaire de dépister précocement chez les patients en IRC le stress oxydant afin d'en limiter les complications.

L'étude de ce phénomène nous permettra de mieux comprendre la pathologie rénale chronique ainsi que sa prise en charge.

## INTRODUCTION

L'IRC représente un problème de santé publique de tout premier plan. Le nombre de patients atteints d'insuffisance rénale chronique continue d'augmenter dans le monde<sup>[1]</sup>.

Cela s'explique par le vieillissement de la population et l'augmentation des pathologies métaboliques (diabète) et vasculaires.

Les maladies cardio-vasculaires représentent la première cause de mortalité chez le patient en insuffisance rénale chronique (IRC). La mortalité cardio-vasculaire est de 10 à 30 fois plus élevée que dans la population générale.<sup>[2]</sup> Le stress oxydant représente un des Facteurs de risque non traditionnel des maladies cardio-vasculaires lors de l'insuffisance rénale chronique.<sup>[3]</sup>

## LE STRESS OXYDANT

Le stress oxydant est l'ensemble des lésions induites par les espèces réactives d'oxygènes ou les espèces oxygénées actives (ROS et EOA) qui résultent d'un déséquilibre entre la production des radicaux libres (oxydants) et les mécanismes de défense (antioxydants) au sein d'un même organisme définit par Helmut Sies.<sup>[4]</sup>



**Figure :** Le déséquilibre entre la production des radicaux libres (oxydants) et les mécanismes de défense (antioxydants) au sein d'un même organisme engendre le stress oxydant.  
D'après A.Favier. <sup>[6]</sup>

Au cours de ces dix dernières années le monde des sciences biologiques et médicales est envahi par ce nouveau concept, c'est-à-dire d'une situation où la cellule ne contrôle plus la présence excessive de radicaux oxygénés toxiques. Les radicaux libres constituent des espèces extrêmement dangereuses susceptibles d'engendrer un nombre considérable de maladies tout en étant des espèces indispensables. Qu'en est-il exactement de ce phénomène dans la maladie rénale chronique ?

## PLACE DU STRESS OXYDANT DANS L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE (L'IRC)

Le stress oxydatif est reconnu comme un composant du syndrome urémique et pourrait être impliqué dans des pathologies liées à la maladie rénale chronique et ses complications.

L'urémie chronique aggrave l'état inflammatoire chez les patients en IRC et représente une source de création des radicaux oxygénés. En hémodialyse il existe plusieurs facteurs qui sont responsables du déséquilibre entre les mécanismes pro et antioxydants. Les phénomènes de bio-incompatibilité des membranes au cours de la dialyse jouent un rôle critique dans la production d'espèces d'oxygène libre, contribuant ainsi à aggraver le statut pro-oxydant des patients urémiques.

### Deux facteurs contribuent largement à la stimulation de la NADPH oxydase :

l'hémo-incompatibilité de la membrane et les traces d'endotoxines alors que le système antioxydant est gravement altéré chez les patients urémiques et graduellement modifié avec le degré d'insuffisance rénale.<sup>[6]</sup> L'hémodialyse pourrait davantage nuire à ce système antioxydant principalement par des pertes des substances hydrophiles non liées à de faibles poids moléculaires telles que la vitamine C, des oligo-éléments et des composés enzymatiques-régulateurs.

Chez les patients hémodialysés, plusieurs études ont montré qu'il existe une élévation des marqueurs du stress oxydant tels que les marqueurs de la peroxydation lipidique, en particulier des aldéhydes comme les substances réagissant avec l'acide thiobarbiturique (TBARS pour thiobarbituric acid reactive substances)<sup>[7]</sup> ou le 4 hydroxynonéal (HNE).<sup>[8]</sup> Des marqueurs plus spécifiques de la peroxydation des acides gras polyinsaturés ont été aussi identifiés dans l'IRC comme les isoprostanes.<sup>[9]</sup> Des marqueurs d'altération des bases de l'ADN, tel le 8-hydroxy 2'-deoxyguanosine (8-OHdG) ont également été mis en évidence chez des sujets HD<sup>[10]</sup> ainsi que des marqueurs de

la peroxydation protéique tels que les AOPP (advanced oxidation protein products).<sup>[11]</sup> Au cours du stress oxydant chez l'IRC, les protéines oxydées vont réagir avec les produits d'oxydation des lipides ou des glucides et créent des dérivés carbonylés ou le stress carbonylé.

Les malades en IRC et hémodialysés présentent un état inflammatoire chronique aggravé et maintenu par le stress oxydant. Le déséquilibre oxydatif joue un rôle important dans le syndrome de malnutrition, inflammation et athérosclérose.<sup>[12]</sup>

## CONCLUSION

Le stress oxydant représente un des phénomènes majeurs des complications cardio-vasculaires des malades en insuffisance rénale chronique. Le fait de connaître le stress oxydant et comprendre mieux sa physiopathologie nous permettra de lutter contre ce dernier par des moyens préventifs afin d'éviter les complications cardio-vasculaires et la morbi-mortalité chez ces patients.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2019; 73: 291-332.
- [2] Weiner DE, Tabatabai S, Tighiouart H, et al. Cardiovascular outcomes and all-cause mortality: exploring the interaction between CKD and cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 392-401.
- [3] Tucker PS, Dalbo VJ, Han T, Kingsley MI. Clinical and research markers of oxidative stress in chronic kidney disease. *Biomarkers* 2013; 18: 103-15.
- [4] Sies H. In *Oxidative Stress*. Sies H, editor. Academic Press; London: 1985.
- [5] A.Favier. Stress oxydant et pathologies humaines : annales pharmaceutiques française ; 2006(64) :6 :390-396
- [6] Morena M, Cristol JP, Canaud B. Why hemodialysis patients are in a prooxidant state? What could be done to correct the pro/antioxidant imbalance. *Blood Purif.* 2000 ; 18(3) :191-9.
- [7] Mehryar Z, Omid S . Influence of Hemodialysis on Lipid Peroxidation, Enzymatic and Non-Enzymatic Antioxidant Capacity in Chronic Renal Failure Patients *Nephrourol Mon.* 2015 ; 7(4);12-15.
- [8] Wiswedel I, Peter D, Gardemann A, Carluccio F, Hampel H, Siems W. Serum Concentrations of F2-Isoprostanes and 4-Hydroxynonenal in Hemodialysis Patients in Relation to Inflammation and Renal Anemia *Biomark Insights.* 2008 27 ; 3:419-428.
- [9] Handelman GJ, Walter MF, Adhikarla R. Elevated plasma F2- isoprostanes in patients on long-term hemodialysis. *Kidney Int* 2001; 59: 60-6.
- [10] Tarnag DC, Huang TP, Liu TY, Chen HW, Sung YJ, Wei YH. Effect of vitamin E-bonded membrane on the 8-hydroxy 2'-deoxyguanosine level in leukocyte DNA of hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000 ; 58 : 790-9.
- [11] Witko-Sarsat V, Friedlander M, Nguyen Khoa T. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *Congrès de la société française de biochimie* 2000.
- [12] Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 953-60.

# Le stress oxydant



Ghemri Sofiane <sup>a</sup>, Bencharif Nazim <sup>a</sup>, Hamrouche Maha <sup>a</sup>  
<sup>a</sup> Service de cardiologie, CNMS, Faculté de médecine d'Alger  
 mail : ghemri7@hotmail.com

## INTRODUCTION

Au milieu des années 50, parmi les premiers, Gerschman montre que l'oxygène, molécule pourtant indispensable à la vie présente également une toxicité pour l'organisme.<sup>[1]</sup> Inspiré par ces travaux, le Pr Denham Harman (université du Nebraska) entre 1950 et 1956 propose la « free radical theory of ageing » ; la théorie du vieillissement par le stress oxydant<sup>[2]</sup>, selon laquelle l'accumulation des dommages moléculaires et cellulaires en raison du « stress oxydatif », sont engendrés par des atomes et molécules réactives (les radicaux libres : entités chimiques très instables et réactionnelles suite à la présence d'un électron libre dans leur structure) , centrés sur l'oxygène.

En 1969 McCord et Fridovich publient une très importante étude démontrant pour la première fois l'existence de la SuperOxyde Dismutase (SOD), enzyme capable d'éliminer l'anion superoxyde qui résulte de la réduction univalente de l'oxygène.<sup>[1]</sup>

Cette découverte fondamentale montre indirectement que des radicaux libres sont produits dans notre organisme. Ceci est alors le point de départ d'un nombre impressionnant de recherches sur les sources de production de l'anion superoxyde et sur ses rôles physiologique et pathologique.

Au début des années 1990, l'incertitude quant à l'existence réelle des radicaux libres et sur leurs effets in vivo est levée de façon irréfutable.

Pour se protéger des effets toxiques de l'oxygène, l'organisme a développé des systèmes de défense antioxydants composés d'enzymes (e.g. la glutathion peroxydase), de vitamines (A, C, E), d'oligoéléments (e.g. le sélénium), de protéines (e.g. la ferritine) Selon cette théorie, en diminuant le niveau des radicaux libres, ou en les neutralisant, il serait possible d'allonger la vie en bonne santé.

## L'OXYGÈNE, LE PREMIER POLLUANT TOXIQUE

Les radicaux libres sont des substances nocives inévitables dans notre organisme, générées par l'oxygène que nous respirons et qui ont la fâcheuse habitude d'endommager nos cellules saines.

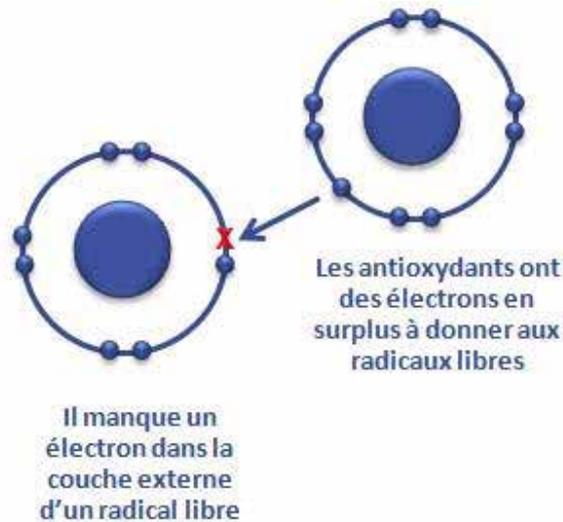
De nos jours, nombreux sont les processus biologiques qui ne pourraient pas avoir lieu sans oxygène moléculaire : O<sub>2</sub>, et beaucoup d'organismes meurent lorsqu'ils en sont privés. Mais d'autres organismes se passent très bien de l'oxygène, c'est même un poison violent pour certains d'entre eux. Pendant près de deux milliards d'années, il n'y avait pas d'oxygène dans l'atmosphère terrestre la vie s'est développée sur Terre sans oxygène, .3, En fait, la molécule d'oxygène est un sous-produit du métabolisme de certaines bactéries, les cyanobactéries, c'est ainsi que la vie a créé l'oxygène! Par la suite, elle a pu continuer son histoire en présence de ce puissant oxydant.<sup>[1]</sup>

### Les premiers organismes vivants anaérobies avaient trois possibilités :

1. Mort et Extinction de l'espèce.
2. Le retrait vers un environnement anaérobie.
3. Adaptation de leurs organismes dans un milieu devenu aérobique.

## OXYDATION ET RÉDUCTION

**Une réaction d'oxydoréduction** ou réaction redox est une réaction chimique au cours de laquelle se produit un transfert d'électrons entre deux espèces chimiques, l'espèce chimique qui capte les électrons est appelée « oxydant » et celle qui les cède, « réducteur », Exemple. Fe :  $Fe^{2+} + 2e^{-}$ .<sup>[4]</sup>



## LES RADICAUX LIBRES

Sur le plan biochimique, on peut définir un radical libre comme une espèce chimique (atome ou molécule) possédant un électron célibataire (non apparié) sur sa couche périphérique appelée aussi orbitale externe. La principale caractéristique de cette molécule est son instabilité, en effet un radical libre a une durée de vie très courte  $10^{-3}$  à  $10^{-6}$  secondes.<sup>[5]</sup> C'est aussi une substance très cytotoxique car il « oxyde » d'autres molécules en leur soustrayant un électron ce qui les rend à leurs tours instables.

## LES ESPÈCES RÉACTIVES DE L'OXYGÈNE : ROS

Dans son état le plus stable, l'oxygène existe sous forme de dioxygène :  $O_2$ , ce qui cause son éventuelle toxicité, c'est que cette molécule peut évoluer vers des espèces beaucoup plus dangereuses : les espèces réactives de l'oxygène (en anglais, reactive oxygen species, ROS).<sup>[6]</sup>

Paradoxe de l'oxygène

- Au sein de la mitochondrie, transformation de l' $O_2$  en deux molécules de  $H_2O$  et production d'ATP.
- 0,4 à 4% de l'oxygène ne seront pas correctement convertis en eau
- Production de ROS par réduction mono électronique de l'oxygène

Dans un premier temps l' $O_2$  peut capter un électron (dans des conditions physiologiques, il peut y avoir des fuites d'électrons), au cours du transfert des électrons,, une première espèce réduite est alors formée, l'anion superoxyde  $O_2^{\bullet-}$ . Parce qu'il comprend un électron non-apparié, cet anion est extrêmement réactif.

En situation physiologique, l'anion superoxyde ( $O_2^{\bullet-}$ ) est produit essentiellement par les NADPH oxydases (NOX) dont on connaît cinq isoenzymes, et le monoxyde d'azote ( $NO^{\bullet}$ ) par la famille des

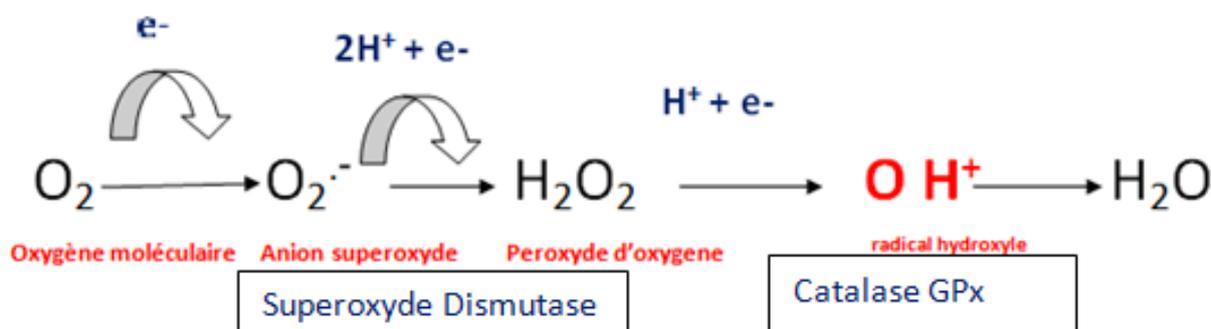
NO synthase 4.

Ces espèces peuvent être ou non des radicaux, exemple le peroxyde d'hydrogène est un composé chimique de formule  $H_2O_2$ , sa solution aqueuse est appelée eau oxygénée, n'est pas radicalaire.

### Formes réactives de l'oxygène (ROS)

Formes radicalaires (RLO)	Formes non radicalaires
Superoxyde $O_2^{\bullet-}$	Peroxyde d'hydrogène $H_2O_2$
Hydroxyl $OH^{\bullet}$	Acid hypochloreux $HOCl$
Peroxyde $ROO^{\bullet}$	Ozone $O_3$
Alkoxy $RO^{\bullet}$	Oxygène singulet $^1O_2$
Hydroperoxyde $HOO^{\bullet}$	Peroxynitrite $ONOO^-$

Pour le détruire, les êtres vivants actuels utilisent des enzymes spécifiques, les superoxydes dismutases (SOD), qui vont le transformer en eau oxygénée,  $H_2O_2$ . Mais cette eau oxygénée peut aussi conduire à une espèce contenant un électron non-apparié, le radical hydroxyle  $OH^{\bullet}$ .

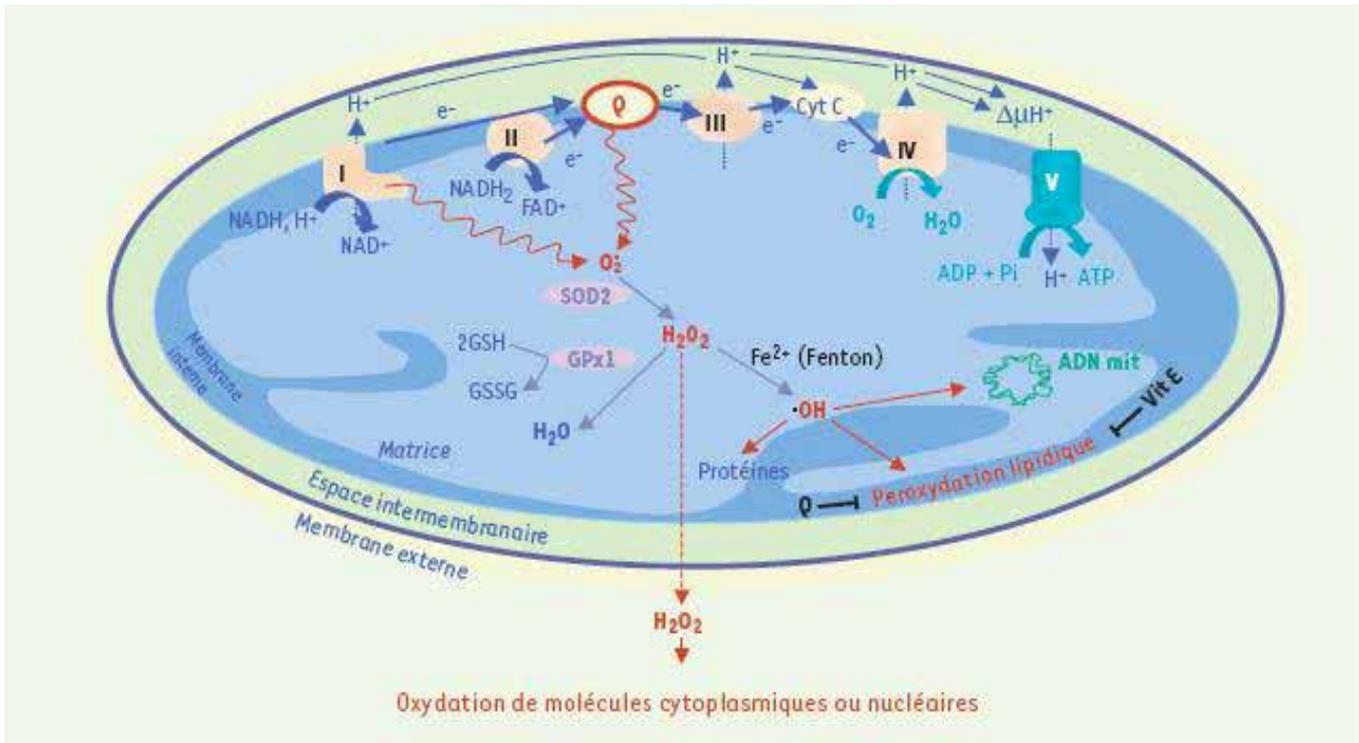


Les trois plus connues sont l'anion superoxyde ( $O_2^{\bullet-}$ ), le radical hydroxyle ( $HO^{\bullet}$ ) et le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) ; ce peroxyde d'hydrogène naturellement produit par le métabolisme cellulaire, en présence de fer (sous forme ionique, fer ferreux  $Fe^{2+}$ ) produit des radicaux hydroxyle (réaction de Fenton) intracellulaires très toxiques, mais dans une cellule saine il est neutralisé presque en temps réel par du glutathion (qui le transforme en eau).

## SOURCE DES ROS

S'il est largement admis que les rayons UV, le tabac une nutrition trop riche en graisse, la pollution, l'absorption d'alcool, l'exposition prolongée au soleil provoquent une surproduction de radicaux libres dans notre organisme, une intervention chirurgicale ou la pratique d'un exercice physique intense sont d'importantes sources exogènes d'ERO pour notre organisme, beaucoup ignorent que notre métabolisme cellulaire en est tout aussi responsable et c'est la mitochondrie qui représente le site majeur de production cellulaire d'espèces actives de l'oxygène ou EAO : dans les cellules non phagocytaires, 80 % de l'anion superoxyde proviennent du fonctionnement de la chaîne respiratoire.

Ces EAO mitochondriales, dont la production est dépendante du fonctionnement de la chaîne respiratoire, sont spécifiquement considérées comme des senseurs de l'environnement, permettant aux cellules de s'adapter à ses fluctuations, Les mitochondries produisent à elles seules près de 50% des ERO dans les cellules.<sup>[6]</sup>



Physiological and physiopathological consequences of mitochondrial reactive oxygen species : Audrey Carrière<sup>1</sup>, Anne Galinier<sup>1,2</sup>, Yvette Fernandez<sup>1</sup>, Maria-Carmen Carmona<sup>1</sup>, Luc Pénicaud<sup>1</sup> et Louis Casteilla<sup>1</sup>

## MÉCANISME D'ACTION DES ROS

Ce sont les sous-produits de respiration et du métabolisme formant des complexes instables qui provoquent la réaction d'oxydation.

De la même manière que le métal se couvre de rouille à cause du processus de l'oxydation, notre corps subit lui aussi une oxydation de notre organisme, qui est la cause principale de notre vieillissement prématuré.



### ADN

- une mutation inactivant une des enzymes du système de protection
- Oxydation de l'ADN



### Glucides

- Modification des récepteurs



### Protéines

- Diminution de l'activité enzymatique
- Oxydation massive irréversible des protéines



### Lipides

Dégâts membranaires et Oxydation

**Rides** : résultent de la dégradation des protéines de structure du derme. Cataracte : sous l'effet d'une exposition prolongée au soleil, les protéines du cristallin sont dénaturées et deviennent opaque.

**Empysème** : endommagées par les radicaux libres du tabac, les protéines du poumon perdent leur élasticité.

**Athérosclérose** : oxydé par les radicaux libres, le LDL cholestérol s'accumule dans les parois des artères.

**Cancer** : l'attaque cellulaire par les oxydants est responsable de lésions tissulaires qui ne sont plus réparées, car le code génétique est altéré, et ceci peut conduire au cancer.

## DÉTOXIFICATION DES ROS : LES ANTIOXYDANTS

La production de ROS est normale pour tous les organismes vivant en aérobie et ne constitue pas, en soi, une situation de stress oxydant. En effet, la cellule dispose d'un système complexe de lutte contre les ERO, comprenant plusieurs lignes de défense qui agissent de manière synergique<sup>[4]</sup> :

**1/** une première ligne de défense qui met en jeu des anti-oxydants endogènes agissant de manière préventive. Cette ligne comprend plus de 1 400 enzymes constitutives de type oxydoréductase (superoxyde dismutase, catalase, glutathion peroxydase, etc.) associées à leurs cofacteurs (zinc, sélénium, cuivre, manganèse), et des protéines liant des métaux de transition (albumine, transferrine, ferritine, ferroxidase...);

**2/** une seconde ligne de défense fait intervenir des molécules antioxydantes capables de piéger et d'inactiver les radicaux libres (« piégeurs » appelés « scavengers » — éboueurs — dans le langage de la biochimie). Elle est constituée de scavengers exogènes (apportés par l'alimentation, ce sont essentiellement la vitamine A, vitamine C, vitamine E, les caroténoïdes, les polyphénols dont les flavonoïdes et les tanins...) qui donnent des électrons aux radicaux très réactifs pour former d'autres radicaux beaucoup moins réactifs et qui sont recyclés ;

**3/** une troisième ligne de défense est constituée de systèmes de réparation de l'ADN (enzymes de réparation de l'ADN), de lipides (hydrolyse sélective des acides gras oxydés) ou de protéines oxydées (enzymes protéolytiques, protéines chaperons) et d'élimination des molécules altérées ;

**4/** une quatrième ligne de défense fait intervenir un mécanisme adaptatif, les ROS activant des voies de signalisation cellulaire via l'induction de la synthèse d'enzymes en (glutathion Stransférases, thiorédoxine réductases...).

## LE STRESS OXYDANT

Se définit par un déséquilibre entre la production d'espèces radicalaires (ou réactives) de l'oxygène (ERO) et les capacités cellulaires antioxydantes.<sup>[7]</sup> En cas de production d'EAO trop intense et maintenue dans le temps, les systèmes anti-oxydants sont dépassés, et un dérèglement chronique de l'équilibre provoque l'établissement d'un stress oxydant aboutissant à la survenue de situations physiopathologiques.

## LE STRESS OXYDANT

Le système immunitaire utilise la toxicité des ions hypochlorite ClO pour tuer nombre de microorganismes aérobies infectieux ou envahissants : les phagocytes produisent du superoxyde en quantité via l'enzyme NADPH oxydase et l'utilisent pour détruire les agents pathogènes phagocytés.

un déficit dans la fabrication des ERO exemple les mutations dans le gène codant la NADPH oxydase provoquent un syndrome d'immunodéficience dit Granulomatose septique, maladie caractérisée par une susceptibilité extrême aux infections, en particulier par des organismes positifs à la catalase.<sup>[7]</sup>

De même des microorganismes génétiquement modifiés pour ne pas synthétiser la superoxyde dismutase (SOD) perdent leur virulence. Par ailleurs, les macrophages produisent, à l'aide de l'enzyme myéloperoxydase, des ions hypochlorite ClO<sup>-</sup> qui causent la mort des bactéries pathogènes en provoquant une situation de stress oxydant au sein de celles-ci.

## CONCLUSION : UNE LUTTE PERMANENTE POUR LA SURVIE

Les radicaux libres ne sont pas uniquement toxiques: « Un paradoxe » : produits par divers mécanismes physiologiques de régulation des fonctions cellulaires Ils jouent entre autre un rôle indispensable dans la réaction immunitaire.



## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] <https://www.nutralica.eu/dossiers-scientifiques/antioxydants.html>
- [2] <https://www.vitamag.ch/fr/article/les-bienfaits-des-antioxydants/>
- [3] <https://www.encyclopedie-environnement.org/vivant/liaisons-dangereuses-oxygene->
- [4] (Source Wikipédia)
- [5] Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine – version 2022 <https://dictionnaire.academiemedecine.fr>
- [6] [planet-vie.ens.fr/thematiques/cellules-et-molecules/physiologie-cellulaire/stress-antioxydants-etmitochondries](http://planet-vie.ens.fr/thematiques/cellules-et-molecules/physiologie-cellulaire/stress-antioxydants-etmitochondries)
- [7] Med Sci (Paris) Volume 27, Number 4, Avril 2011.

# Stress oxydant et sepsis

Pr. T. Ait mouheb

Service de Réanimation du CHU Bab El Oued

mail : taitmouheb@gmail.com

## INTRODUCTION

Malgré l'amélioration des traitements modernes, La sepsis constitue un grand défi dans les unités de soins intensifs en raison de son taux de mortalité élevé.<sup>[1,2]</sup> De multiples facteurs contribuent au développement de cette situation, des mécanismes tant extrinsèques qu'intrinsèques sont impliqués dans la défaillance hémodynamique.<sup>[3]</sup> Les mécanismes extrinsèques impliquent des endotoxines, des virus, des champignons ou d'autres toxines, tandis que les mécanismes intrinsèques incluent des médiateurs pro-inflammatoires libérés par les cellules immunitaires de l'hôte. Ces deux mécanismes induisent une cascade complexe d'événements cellulaires, entraînant la libération de médiateurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. Les études actuelles ont montré que les médiateurs pro-inflammatoires et le stress oxydatif provoqueraient directement un dysfonctionnement des complexes enzymatiques de la chaîne respiratoire et ainsi des troubles du métabolisme des acides nucléiques, des protéines, des lipides et diverses altérations physiopathologiques.<sup>[4]</sup>

Normalement, il existe un équilibre entre les systèmes oxydant et antioxydant dans le corps ; le stress oxydatif se produit lorsque les niveaux d'oxydants dépassent ceux des antioxydants, ce qui contribue au processus septique et peut entraîner des défaillances d'organes. La réponse inflammatoire et le stress oxydatif persistant observés lors d'une défaillance d'organe secondaire à une septicémie induisent des changements dans les mitochondries qui conduisent à un dysfonctionnement mitochondrial et à la mort cellulaire. L'augmentation de la production de super-oxyde a contribué à la phase de rémission des dommages oxydatifs dans plusieurs organes ou tissus ischémiques, principalement dans les premières heures ou jours après le diagnostic de sepsis, provoquant un stress oxydatif élevé et une faible activité potentielle antioxydante. <sup>[5]</sup> La septicémie se développe après qu'une réponse initiale de l'hôte à une infection s'est amplifiée et s'est dysrégulée, ce qui va entraîner des modifications circulatoires et un choc septique. Les conséquences les plus fréquentes sont une altération de la perméabilité vasculaire, un dysfonctionnement cardiaque et un dysfonctionnement mitochondrial entraînant une altération de la respiration. <sup>[6]</sup> La pathogénèse des lésions myocardiques induites par le sepsis reste incertaine, mais le dysfonctionnement mitochondrial des cellules myocardiques joue un rôle très important dans le mécanisme physiopathologique.<sup>[7]</sup>

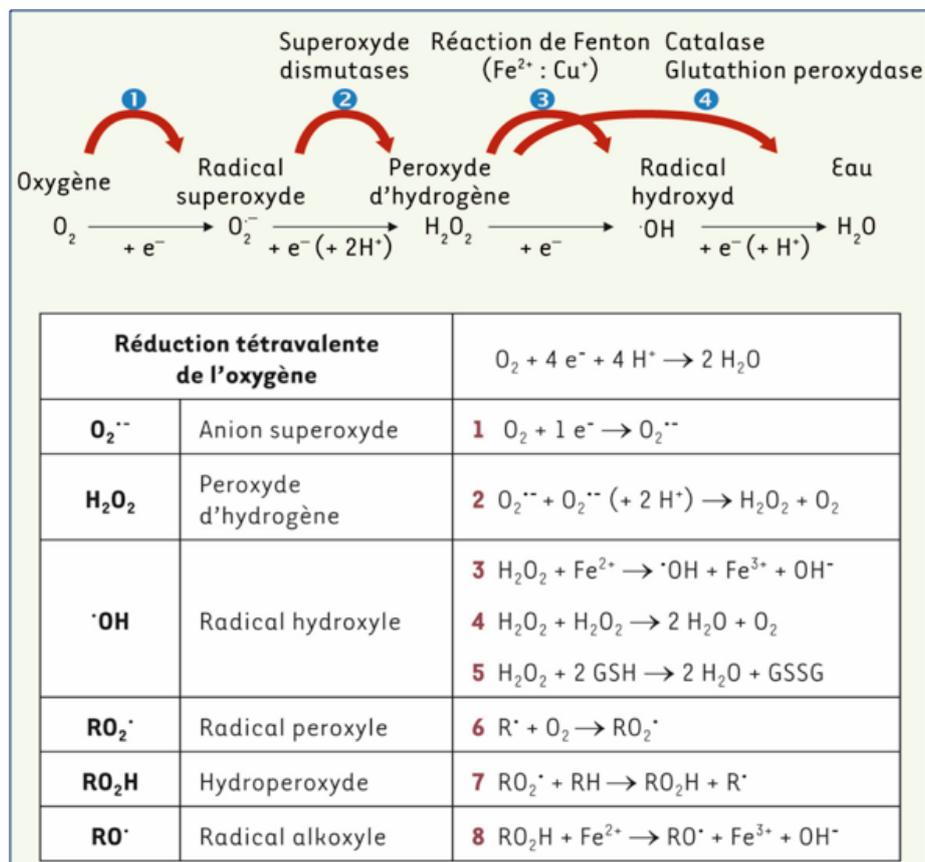
## Implication des dysfonctionnements mitochondriaux dans la pathogénèse du sepsis

La mitochondrie sert de source centrale d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) dans des conditions physiologiques normales. La phosphorylation oxydative (Phox) a lieu dans la membrane mitochondriale interne. La chaîne de transport d'électrons mitochondriale est présente dans la mitochondrie interne. La membrane est constituée de cinq complexes (Phox) (I-V). Les électrons sont transférés du complexe I au complexe II-IV, conduisant à la génération d'adénosine triphosphate (ATP) dans le complexe V (ATP synthase). Lorsqu'il y a une réduction défectueuse de O<sub>2</sub> en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, il en résulte une génération excessive de super oxyde généralement au niveau du complexe IV de la chaîne de transport d'électrons.<sup>[8]</sup> Le super oxyde est habituellement converti en peroxyde d'hy-

drogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) par la super oxyde dismutase contenant du manganèse (Mn-SOD) et ensuite en H<sub>2</sub>O par la catalase (CAT). Les différents marqueurs du stress oxydatif impliqués dans le processus de sepsis sont une augmentation du rapport SOD/CAT, qui se traduit par l'accumulation de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dans les cellules<sup>[9]</sup>, une diminution du taux de glutathion, une augmentation du taux de malondialdéhyde et une augmentation des protéines groupements carbonyles. Ainsi, toute modification du rapport SOD/CAT, comme une inhibition de CAT ou une surexpression de SOD, entraînera une augmentation des niveaux de stress oxydatif et de la morbidité dans le sepsis.<sup>[10]</sup> La glutathion peroxydase contenant du sélénium joue également un rôle dans la conversion catalytique de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en eau (H<sub>2</sub>O)<sup>[11]</sup> (Figure 1).

L'O<sub>2</sub> étant le récepteur final des électrons dans la chaîne de transport des électrons, la mesure de la consommation d'oxygène est une bonne option pour évaluer la fonction mitochondriale. Le sang périphérique des patients septiques montre des niveaux normaux de PO<sub>2</sub> même si la consommation d'oxygène par les cellules peut être réduite.<sup>[12]</sup> Ce phénomène, appelé « hypoxie cytopathique », est une condition dans laquelle les cellules septiques sont incapables d'utiliser l'oxygène.<sup>[13]</sup> Il a été précédemment démontré que, lors d'un sepsis, une défaillance énergétique cellulaire due à un dysfonctionnement mitochondrial est la principale raison des mauvais résultats des patients gravement malades<sup>[14]</sup>, l'amélioration de la biogenèse des mitochondries peut entraîner une augmentation de la survie des patients <sup>[15]</sup> Les effets pathologiques du dysfonctionnement mitochondrial résultent de la production excessive de ERO, de la déplétion d'ATP, de la libération de protéines pro-apoptotiques et d'une perturbation de l'homéostasie du Ca<sup>2+</sup>.<sup>[16]</sup> Les cellules présentent également des réponses inflammatoires qui sont déclenchées par le stress oxydatif via l'activation des voies redox.

Une augmentation des niveaux de molécules d'adhésion intracellulaire I et IV, ainsi qu'une élévation de la protéine chimiotactique des monocytes sont considérées comme des marqueurs inflammatoires importants du sepsis.



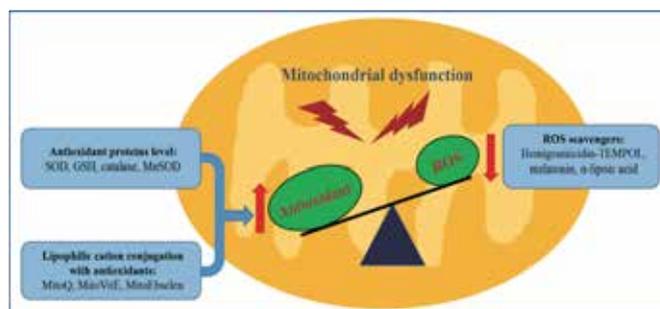
**Figure 1 :** Origine des espèces réactives de l'oxygène.

Les quatre étapes de la réduction de l'oxygène et la formation des intermédiaires partiellement réduits sont détaillées.

## Cible thérapeutique

Bien que des niveaux modérés de ERO soient nécessaires au bon fonctionnement des cellules, en particulier dans les cellules immunitaires, un stress oxydatif mitochondrial excessif est la principale cause d'un certain nombre de pathologies cellulaires, dont la septicémie. Par conséquent, cibler les antioxydants sur les mitochondries peut être une méthode thérapeutique utile pour traiter la septicémie. Les stratégies visant à délivrer des antioxydants aux mitochondries ou à accélérer le piégeage des ERO par les antioxydants augmentent la capacité des défenses antioxydantes des mitochondries en augmentant l'expression des enzymes antioxydantes endogènes (Figure 2).

Un nombre croissant de preuves indique que la pathogenèse de la septicémie implique une incapacité de la cellule à consommer de l'oxygène. Étant donné que la consommation d'oxygène moléculaire mitochondrial ( $O_2$ ) représente 90% de l'utilisation d' $O_2$  par le corps, une utilisation altérée de l' $O_2$  et un dysfonctionnement mitochondrial peuvent jouer un rôle clé dans la pathogenèse de la septicémie. De plus, un stress oxydatif excessif est une caractéristique du sepsis, et l'homéostasie redox peut donc être impliquée ; par conséquent, les thérapies ciblant les anomalies redox pourraient être utiles pour améliorer la prise en charge des patients septiques.



**Figure 2 :** Vue d'ensemble du processus d'élaboration d'antioxydants et d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) vers les mitochondries dans la septicémie. La production de ROS dans les mitochondries détruit le système redox de sorte que les antioxydants existants sont insuffisants pour éliminer toute surproduction de ROS. La fourniture d'antioxydants aux mitochondries et le nettoyage des ROS sont des aspects bénéfiques du traitement de la septicémie. SOD : superoxyde dismutase ; GSH : glutathion ; MnSOD : superoxyde dismutase contenant du manganèse ; TEMPOL : 4-hydroxy-2,2,6,6,-tétraméthylpipéridine-1-oxyle ; MitoQ : bromure de 10-(6'-ubiquinonyl) décyl triphényl phosphonium ; MitoVitE : antioxydant ciblé sur les mitochondries.

## Conclusion

Il est largement admis que le stress oxydatif est impliqué dans la pathogenèse du sepsis. De nombreux processus oxydatifs concourent à amplifier la production radicalaire au cours du sepsis : découplage des phosphorylations oxydatives mitochondriales et activation des enzymes de type oxydases. La mise en jeu rapide de l'induction des NO synthases conduit à une production intense de NO qui, au contact de l'anion supéroxyde, forme un composé non radicalaire mais très oxydatif : le peroxy-nitrite, les défenses endogènes antioxydantes sont alors dépassées et les dégâts cellulaires se produisent, touchant initialement les endothéliums vasculaires. Un processus délétère irréversible s'installe conduisant à la mort cellulaire, puis à une dysfonction généralisée organique. Il est largement admis que le stress oxydatif est impliqué dans la pathogenèse du sepsis. Il est bien connu que le dysfonctionnement mitochondrial, un déficit énergétique des cellules et un tonus vasculaire réduit sont les principaux facteurs impliqués dans la défaillance multiviscérale. De nombreuses thérapies du sepsis ont été testées cliniquement au fil des ans. Plusieurs sources de données suggèrent que les antioxydants sont bénéfiques pour le traitement du sepsis. En particulier, les antioxydants ciblant les mitochondries qui semblent prometteurs, car ils s'accumulent à l'intérieur de la membrane interne des mitochondries. Cependant, les résultats des essais cliniques ne sont pas suffisants pour la mise en œuvre de ces thérapies en milieu clinique car les modèles animaux ne correspondent pas complètement au sepsis humain. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour comprendre complètement le mécanisme sous-jacent à la septicémie.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1]** Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34:344-53.
- [2]** Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303-10.
- [3]** De Kock I, Van Daele C, Poelaert J. Sepsis and septic shock: pathophysiological and cardiovascular background as basis for therapy. *Acta Clin Belg* 2010; 65:323-9.
- [4]** Kaymak C, Basar H, Sardas S. Reactive oxygen species (Ros) generation in sepsis. *FABAD J Pharm Sci* 2011; 36:41-7.
- [5]** Karapetsa M, Pitsika M, Goutzourelas N, et al. Oxidative status in ICU patients with septic shock. *Food Chem Toxicol* 2013; 61:106-11.
- [6]** Motoyama T, Okamoto K, Kukita I, et al. Possible role of increased oxidant stress in multiple organ failure after systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 2003 ;31 :1048-52.
- [7]** Katundu KGH, Hill LT, Davids LM, et al. An observational study on the relationship between plasma vitamin C, blood glucose, oxidative stress, endothelial dysfunction and outcome in patients with septic shock. *South Afr J Crit Care* 2016 ;32 :21-7.
- [8]** Chance B, Sies H, Boveris A. Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiol Rev* 1979; 59:527- 605.
- [9]** Brealey D, Karyampudi S, Jacques TS, Novelli M, Stidwill R, Taylor V, et al. Mitochondrial dysfunction in a long-term rodent model of sepsis and organ failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004 ;286:R491-7.
- [10]** Flohe L, Günzler WA, Schock HH. Glutathione peroxidase: a selenoenzyme. *FEBS Lett* 1973; 32:132-4.
- [11]** Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. The antioxidant role of selenium and seleno-compounds. *Biomed Pharmacother* 2003;57:134-44.
- [12]** Boekstegers P, Weidenhöfer S, Pilz G, Werdan K. Peripheral oxygen availability within skeletal muscle in sepsis and septic shock: comparison to limited infection and cardiogenic shock. *Infection* 1991; 19:317- 23
- [13]** Crouser ED. Mitochondrial dysfunction in septic shock and multiple organ dysfunction syndrome. *Mitochondrion* 2004 ;4:729-41.
- [14]** Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 2002 ;360:219-23.
- [15]** Carré JE, Orban JC, Re L, Felsmann K, Iffert W, Bauer M, et al. Survival in critical illness is associated with early activation of mitochondrial biogenesis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 ;182 :745-51.
- [16]** Kozlov AV, Bahrami S, Calzia E, Dungenl P, Gille L, Kuznetsov AV, et al. Mitochondrial dysfunction and biogenesis: do ICU patients die from mitochondrial failure? *Ann Intensive Care* 2011 ;1:41.

# Ostéoradionécrose de l'os temporal

Hanane IDJAHNINE<sup>1</sup>, Salim AHNIA<sup>2</sup>, Samir BENYAHIA<sup>3</sup>  
 service ORL et CCF, CHU MUSTAPHA, Alger, Algérie  
 mail : idjahnine.orl@gmail.com

## INTRODUCTION

La radiothérapie est le traitement de base pour le carcinome du nasopharynx (NPC). Malgré une grande amélioration de la technique de radiothérapie grâce à l'avènement de l'IMRT, l'ostéoradionécrose (ORN) de la base du crâne reste l'une des complications les plus graves de la radiothérapie du NPC. Cependant, l'ostéoradionécrose de la base du crâne (ORN) a rarement été bien décrite. Dans la littérature, on ne dispose pas de données suffisantes concernant le diagnostic et le traitement de cette complication. Cependant un diagnostic correct et un traitement précoce de l'ORN, éviteront les complications tardives telles que la rupture de l'artère carotide interne et la méningite.<sup>[1]</sup>

## MATERIELS ET METHODES

Il s'agit de la patiente B.N âgée de 48 ans qui présente un UCNT classé initialement **T3N3M0**, traitée il y'a 21 ans par chimiothérapie néoadjuvante à base de 5-FU, CDDR et Bléomycine, suivi de radiothérapie externe loco-régionale type cobaltothérapie en 02 dimensions, avec rémission complète. 20 ans après la fin d'irradiation, la patiente a présenté des otorrhées chroniques droites avec dysphonie chronique, raideur du cou, trismus et installation d'une paralysie faciale périphérique du même côté (Fig.1). L'examen otoscopique sous microscope retrouve un conduit auditif externe sténosé, après aspiration des sécrétions, on constate un séquestre osseux de la partie antéroinférieure du conduit auditif externe et une perforation tympanique sub-totale. La nasofibroscopie retrouve un cavum libre d'aspect post-radique, un larynx post-radique avec luxation crico-arythénoïdienne responsable d'une fuite glottique postérieure lors de la phonation. L'IRM du cavum retrouve un cavum libre, un épaississement muqueux régulier fibreux du repli ary-épiglottique gauche comblant le sinus piriforme, avec une oto-mastoidite droite associée à des signes d'ostéite compliquée d'une rupture des parois et des lésions dénudant le facial. La TDM du rocher (Fig.2) objective une ostéoradionécrose de l'os temporal avec lyse du canal du facial dans sa portion tympanique et mastoïdienne, lyse du canal du sinus sigmoïde, du tegmen tympani, et lyse de la tête du marteau et de la courte apophyse de l'enclume.

## RESULTATS

Devant ce tableau clinique, un traitement médical conservateur a été instauré en milieu hospitalier pendant un mois ; à base d'antibiotiques (claforan 1 g en IV toutes les 8h et ciprolan 400 mg en IV toutes les 12h), d'anti-mycosique (fluconazole cp 50 mg par jour), et de corticoïdes par voie générale à doses dégressives (solumedrol 80 mg/j pendant 15 jours, puis 40 mg/jour pendant 10 jours, puis 20 mg /jour pendant 5 jours). Suite à ce traitement, on constate le tarissement de l'otorrhée avec persistance de la paralysie faciale périphérique ; l'oxygénothérapie hyperbare n'étant pas disponible, on propose un traitement conservateur en ambulatoire par le protocole PENTOCLO pendant un mois ; ce protocole comprend : la Pentoxyfylline à raison d'un comprimé de 400 mg deux fois par jour, le Tocophérol (vit E) à raison d'un comprimé de 500 mg deux fois par jour, le Clodronate à raison d'un comprimé de 800 mg deux fois par jour (5jours/7jours). Ce protocole a été associé à des corticoïdes par le solupred à raison d'un comprimé à 20 mg 2jours/7jours, et des IPP. La fin de ce traitement a été couronnée de succès, avec disparition totale de l'otorrhée ainsi que de la paralysie faciale périphérique avec un recul de 10 mois sans récurrence.

## DISCUSSION

L'ostéoradionécrose a été décrite initialement par Ewing en 1926, comme une nécrose avasculaire aseptique du tissu osseux.<sup>[2]</sup> Malgré l'amélioration des techniques de radiothérapie préventive, comme la radiothérapie modulée en intensité (IMRT), l'incidence d'ORN reste aussi élevée avec un taux de 15%, survenant plus fréquemment au niveau de la mandibule.<sup>[1]</sup> L'ostéoradionécrose de l'os temporal (ORNTB) a été documentée pour la première fois en 1952, c'est une maladie rare avec une incidence de 8,5%<sup>[3]</sup>, se présentant souvent des années après l'exposition initiale aux rayonnements. Le temps de latence moyen entre la radiothérapie et les symptômes d'ORN est de 7,9 ans.<sup>3</sup> L'ORN de l'os temporal peut se manifester par : une otorrhée purulente (33,3%), une perte auditive (29,1%) et otalgie (17%).<sup>[3]</sup> L'évolution de la maladie va vers les complications type : perforation tympanique (63,8%) et otite moyenne chronique (10%) qui peuvent altérer la qualité de vie.<sup>[3]</sup> La progression de la maladie peut conduire à des neuropathies crâniennes et de graves complications intracrâniennes avec conséquences potentiellement mortelles.<sup>[3]</sup> La prise en charge thérapeutique n'est pas codifiée dans la littérature, cependant l'objectif du traitement des ORN localisées doit être orienté vers le contrôle des symptômes plutôt que la résection de l'os nécrotique<sup>[5]</sup>, Les auteurs proposent un traitement médical conservateur pour les patients jeunes, et un débridement chirurgical pour tous les patients âgés de plus de 60 ans avec ORNTB symptomatique.<sup>[3]</sup> En cas d'absence de réponse symptomatique ou si présence de douleurs invalidantes, d'atteinte des paires crâniennes ou présence de cholestéatome, un débridement chirurgical est proposé.<sup>[6]</sup> L'oxygénothérapie hyperbare est une option thérapeutique, cependant, son efficacité reste difficile à évaluer.<sup>[3]</sup> Une option conservatrice peut être proposée avant la chirurgie : le protocole PENTOCLO, une étude randomisée par Delanian et al.<sup>[7]</sup> a suggéré un traitement par pentoxifylline, vitamine E, clodronate et antibiotiques (PENTOCLO) comme une modalité pour l'ORN mandibulaire. Glicksman et al.<sup>[8]</sup> ont rapporté un cas d'ORN de l'os temporal traité par le protocole PENTOCLO avec succès.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] X.-M. Huang et al., « Diagnosis and Management of Skull Base Osteoradionecrosis After Radiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma », *The Laryngoscope*, vol. 116, no 9, p. 1626-1631, sept. 2006, doi: 10.1097/01.mlg.0000230435.71328.b9
- [2] Ewing J, « Radiation osteitis. *Acta Radiol* 1926;6:399-412.E ».
- [3] B. T. Yuhan et al., « Osteoradionecrosis of the Temporal Bone: An Evidence-Based Approach », *Otol. Neurotol.*, vol. 39, no 9, p. 1172-1183, oct. 2018, doi: 10.1097/MAO.0000000000001925.
- [4] J. M. Bedwinek, L. J. Shukovsky, G. H. Fletcher, et T. E. Daley, « Osteonecrosis in patients treated with definitive radiotherapy for squamous cell carcinomas of the oral cavity and naso-and oropharynx », *Radiology*, vol. 119, no 3, p. 665-667, juin 1976, doi: 10.1148/119.3.665.
- [5] D. J. Phillips, I. U. Njoku, K. D. Brown, et S. H. Selesnick, « Radiation-Induced Necrosis of the Temporal Bone: Diagnosis and Management », *Otol. Neurotol.*, vol. 36, no 8, p. 1374-1377, sept. 2015, doi: 10.1097/MAO.0000000000000812.
- [6] J. D. Sharon, S. S. Khwaja, A. Drescher, H. Gay, et R. A. Chole, « Osteoradionecrosis of the Temporal Bone: A Case Series », *Otol. Neurotol.*, vol. 35, no 7, p. 1207-1217, août 2014, doi: 10.1097/MAO.0000000000000321.
- [7] S. Delanian, C. Chatel, R. Porcher, J. Depondt, et J.-L. Lefaix, « Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): a phase II trial », *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 80, no 3, p. 832-839, juill. 2011, doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.03.029.
- [8] J. T. Glicksman, S. Khalili, K. Fung, L. S. Parnes, et S. K. Agrawal, « Pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination: A novel treatment for osteoradionecrosis of the temporal bone », *Head Neck*, vol. 37, no 12, p. E191-193, déc. 2015, doi: 10.1002/hed.24057.
- [9] A. Dissard et al., « Efficacy of pentoxifylline-tocopherol-clodronate in mandibular osteoradionecrosis », *The Laryngoscope*

# PROGRAMME DE LA 1<sup>ÈRE</sup> JOURNÉE SORC STRESS OXYDANT ET COMPLICATIONS POST COVID-19

11 Juin 2022  
Marriott Hôtel Bab Ezzouar

## Thème principal : stress oxydant et complications post covid-19

08:00 - 09:00 Accueil des invités et participants

09:00 - 09:15 Ouverture **L. Azouaou K. Kezzal**

### 1<sup>ère</sup> Séance : STRESS OXYDANT

Modérateurs : Pr Benabadji, Pr Aouffane, Pr Arbouche, Pr Benali Khodja, Pr Cherifi.

09:15 - 09:30 Stress oxydant, IRC et intérêt de la prise de la vitamine E **L. Azouaou**

09:30 - 09:40 Stress oxydant et athérosclérose **S. Ghemri**

09:40 - 09:50 Stress oxydant et pré éclampsie **T. Ait Mouheb**

09:50 - 10:00 Particularités du stress oxydatif chez les nouveau-nés **O. Benrabah**

10:00 - 10:20 Discussion

10:20 - 10:40 Pause-café

### 2<sup>ème</sup> Séance : STRESS OXYDANT ET COUT DE LA SANTE

Modérateurs : Pr Kezzal, Pr Bouzid, Pr Ait Messaoudene, Pr Ghemri, Pr Sebba.

10:40 - 11:00 Présentation de MYACUTECASE, application IVD pour accompagner les cliniciens dans la prise de décision et le suivi des patients aux urgences et en soins intensifs. Symposium Biomérieux

11:00 - 11:10 Pouvoir photoprotecteur du thé (Camelia sinensis L) : étude in vitro. **H. Chader**

11:10 - 11:20 Lait maternel et développement psycho-visuel. **N. Ghemri**

11:20 - 11:35 Promotion de la santé à l'aune de l'évaluation économique en santé : enseignements et perspectives. **N. Menaceria**

#### Organisation Mondiale de la Santé / OMS-Algérie

11:35 - 11:45 Pharmaco-économie dans le cancer broncho-pulmonaire : étude algérienne. **S. Braikia**

11:45 - 12:10 Discussion

12:10 - 12:30 Inauguration **Pr R. Djidjik, Pr M. Gharnaout, Pr K. Kezzal, Pr S. Ait Messaoudene, Pr F. Bouali, Pr H. Boudis.**

12:30 - 14:00 Pause déjeuner

### 3<sup>ème</sup> Séance : COVID-19

Modérateurs : Pr Derrar, Pr Djnouhat, Pr Ait Abdelkader, Pr Bouali, Pr Touati

14:00 - 14:30 La pandémie COVID : leçon apprise et sommes-nous prêts pour la prochaine ? **H. Djaballah**

14:30 - 14:40 Impact de la COVID-19 sur : la résistance aux antibiotiques. **S. Mahrane**

14:40 - 14:50 Les animaux de compagnie peuvent-ils attraper ou transmettre le COVID ? **M. Adnane**

15:10 - 15:30 Pause-café

14:50 - 15:10 Discussion

### 4<sup>ème</sup> Séance : COMPLICATION POST-COVID

Modérateurs : Pr Kara, Pr Ben Mouhoub, Pr Meziani, Pr Chader.

15:30 - 15:40 Complication Post-COVID en diabétologie. **N. Nebti**

15:40 - 15:50 Thromboses artérielles des membres et COVID-19. **R. Nemmar**

15:50 - 16:00 Immunosuppresseurs et COVID-19 : point de vue de l'interniste. **N. Slimani**

16:00 - 16:20 Discussion





**SORC**  
STRESS OXYDANT REIN  
ET COMPLICATIONS ASSOCIEES