

ISSN 2392-5078

LA REVUE MÉDICALE DE L'HMRUO



Docteur Amir Mohamed BENAÏSSA



V3N°:03/2016



2392-5078-01

LA REVUE MÉDICALE DE L'HMRUO

Un journal Médical trimestriel Open Access Indépendant disponible en ligne sur www.atriss.dz et sur www.mdn.dz. Financé exclusivement par le Gouvernement Algérien (Ministère de la Défense Nationale). Il est Edité par la Revue Médicale de l'HMRUO, Algérie. Publié par l'Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran, Algérie. Doté d'une politique éditoriale écrite claire y compris celle du processus de l'Evaluation par les pairs et d'une réglementation écrite sur l'éthique des publications. Il adopte les recommandations de Vancouver et celles de l'Index Medicus en matière de publication. Il vise les académiciens, chercheurs, praticiens, étudiants et décideurs en Santé Militaire et Civile.

CRÉATION DE LA REVUE MÉDICALE DE L'HMRUO

LA REVUE MÉDICALE DE L'HMRUO a pour but d'encourager les études cliniques et enseignements universitaires,

et de favoriser la recherche scientifique fondamentale et appliquée notamment au diagnostic, à la thérapeutique et à la prévention. Elle participe à la promotion de l'image de la médecine algérienne à l'échelle nationale et internationale.

MISSIONS

LA REVUE MEDICALE DE L'HMRUO est un périodique trimestriel, qui publie des articles en français et également en anglais. Elle publie particulièrement toute étude originale ayant trait aux connaissances de la médecine, la chirurgie, la pharmacie, la médecine dentaire, la génétique, la radiologie, la nutrition, la physiopathologie métabolique, la biotechnologie et bioinformatique, mais aussi des revues générales, des mises au point, des communications brèves et des «libres opinions» ou des lettres à la rédaction se rapportant à des sujets d'actualité traités.

ACTIVITÉS ET RÉALISATIONS

LA REVUE MÉDICALE DE L'HMRUO a pour but principal de promouvoir le développement de la médecine algérienne. De publier les résultats des travaux scientifiques des différents praticiens du pays dans le but d'échanger les expériences médicales dans les différents domaines de la médecine militaire et civile.

- De contribuer au développement de la médecine, de développer la formation continue et de promouvoir la recherche
- Encourager les publications et promouvoir LA REVUE MÉDICALE DE L'HMRUO "
- Etablir et renforcer les liens de coopération avec les sociétés savantes à l'échelle Nationale, Maghrébine, Internationale.
- Accompagner les projets de recherche nationaux en sciences de santé militaire et civile.

Bureau

Directeur de la publication

Le Général Professeur
Rachid KOUDJETI

REDACTEUR EN CHEF KHERROUBI M

COMITE D'EDITION

F.HAIBA-
A.BELGACEM-
A.ABDI-
T.BASSAID-
M.RABIA-
R.SAHBATOUC -
F.ATBI-
Dj MAMMARI-
Z.SELMANI-
M.BAGHDADI-

COMITE SCIENTIFIQUE

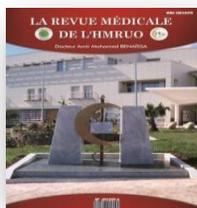
N.GHROUD-
B.KRELIL-
MA.BENAHMED-
D.ADNANE-
A.TALEB-
M.KACI-
M.MEDJAMIA-
D.OULHACI-
S.MEKHAILIA-
S.ZATIR -
L.BENMEHDI.

SECRETAIRE DE LA REVUE

S. HARZOUZ
T.YACHKOUR
ECA DIB I

Administration et Finance
Colonel GUEDOUAR SM
Lt Colonel BELMOKEDDEM M
Commandant BELAL M

L'Editeur
La Revue Médicale de l'HMRUO



Le Publisher



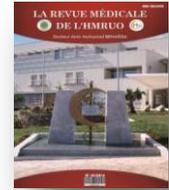
Hôpital Militaire Régional
Universitaire d'Oran Docteur Amir Mohammed
BENAISSA LA REVUE MÉDICALE DE L'HMRUO
ISSN 2392-5078

Dépôt Légal : 6059.2014
B.P 35 AHMED MEDAGHRI ORAN
Tel: 041.24.81.14-28/33/34/35 Fax: 041.24.78.39

Email: conseil_scientifique_hmruo@mdn.dz



SAVE TIME AND KEEP INFORMED HAVE ACCESS



TO THE PREVIOUS ISSUES **THE**
MEDICAL REVIEW **OF**
THE REGIONAL MILITARY UNIVERSITY
HOSPITAL OF ORAN/ALGERIA

Utilize our Quick Response code (QR) to get in our journal's electronic version
To make this simple you can enter now via your Smartphone or Tablet

OPEN ACCESS



**FOLLOW THESE
THREE EASY SPETS:**

1. Download a free QR reader from your handset's app store
2. Hold your Smartphone over the QR code
3. You will then be forwarded to the electronic page

WHY SIGN UP?
A quick and simple way
to keep updated with
development in your
speciality



Sommaire

EDITORIAL 448

ARTICLES ORIGINAUX

ÉVALUATION DU PROTOCOLE VELCADE - THALIDOMIDE - DEXAMETHASONE (VTD) + AUTOGREFFE DE CELLULES SOUCHES PÉRIPHÉRIQUES (CSH) DANS LE TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE DU MYELOME MULTIPLE DES SUJETS JEUNES MOINS DE 65 ANS..... 449

Bachiri.A, Abderrahmani.S, Yachekour.T, Hadji S, Talhi.S, Bekadja.M.A

ÉTUDE DES EFFETS BIOLOGIQUES DES EMULSIONS MULTIPLES À BASE D'INSULINE APRÈS ADMINISTRATION ORALE CHEZ DES RATS NORMAUX ET DIABÉTIQUES 458

MOUSSAOUI Nassima, MEKAOUCHE Nadjat, FETTATI Habiba, SALAH Essma, H. TOUMI, R. DENINE

TRAITEMENT CHIRURGICAL DES UROPATHIES MALFORMATIVES DE DÉCOUVERTE POST-NATALE : A PROPOS DE 15 CAS..... 468

R.ADJERID, N.OTSMANE, M.ALLOUNE, M.ABDESSLAM, S.BERRADJA, K.MELICE, R.HAMLAT4, N.MERZOUGUI, F.ATTBI, R.SAHBATOU.

ORGANISATION D'UNE ACTIVITÉ D'IRM PÉDIATRIQUE SOUS ANESTHÉSIE GÉNÉRALE : RESULTATS D'UNE ÉTUDE À L'EHS CANASTEL ORAN..... 473

N. Aouffen, L. Hammad, N. Tabel Aoul, Z. Addou, K. Abdelouahab, K. Belhabich, M. Moussati, S. Mir, S. Abada.

CARCINOME RENAL À CELLULES CLAIRES AVANCÉ « LA RÉVOLUTION THÉRAPEUTIQUE »..... 479

B. Larbaoui- B. Krelil - G.N. Bettache - F.Z. Boudinar - K. Rekaï - A. Zemour - N. Azouz C. Belalia - S. Zeroual - F. Louala - N. Sadjî - K. Bouzid

COMMUNICATIONS BRÈVES

APOPLEXIE HYPOPHYSAIRE : EXPÉRIENCE DU SERVICE..... 484

AMAR SETTI. M, DAHMANI. M, OUANZAR. I, CHENAK. I, KHERROUBI. M/ HMRUO.

POSITION DU DISQUE DE L'ARTICULATION TEMPORO-MANDIBULAIRE APRÈS PORT D'UN ACTIVATEUR ASSOCIÉ À DES FORCES EXTRA-ORALES : UNE ÉTUDE IRM 487

NADIRA BENKHERFALLAH ,LILA STOF, SAFIA LARABA, BOUDJEMAA MANSOURI.

DOSSIERS MÉDICAUX

UN ENORME KYSTE HYDATIQUE DU FOIE OUVERT DANS LA VÉSICULE BILIAIRE : « À PROPOS D'UN CAS » 494

A.Bedjaoui , H.Tahraoui , C.Abi-Ayad, M.Benkalfat , C.Abi-Ayad

MISES AU POINT

CELLULES TUMORALES CIRCULANTES ET CANCER DU SEIN 498

K .Rekaï - B. Krelil- O. Boualga- B. Larbaoui

CANCER DE LA VÉSICULE BILIAIRE 500

Krelil Bouabdellah

MÉDECINE MILITAIRE

PRISE EN CHARGE D'UNE INTOXICATION AIGUË À UNE SUBSTANCE XÉNOBIOTIQUE EN MILIEU MILITAIRE 506

A.Abdaoui, K.Chérifi , L.Belmahdi.

HISTORIQUE DE L'HMRUO 508

M.BELAL

ISSN 2392-5078
Dépôt Légal :
6059.2014

EDITORIAL

Pour ce numéro, Le cancer considéré dans le passé comme une maladie grave et incurable est en train de devenir de nos jours une maladie curable du fait des progrès considérables réalisés dans la compréhension de sa genèse.

L'amélioration notable des moyens de dépistage et de diagnostic précoce, combiné à des moyens thérapeutiques de plus en plus innovants et efficaces, permettent actuellement une augmentation des chances de guérison de nos patients.

Ce dernier numéro de la revue de l'HMRUO de l'année 2016 est dédié en grande partie aux nouveautés et aux travaux réalisés par nos confrères inhérents à ce fléau.

C'est le cas des biopsies liquides effectuées sur un échantillon sanguin afin de rechercher des cellules cancéreuses ou des fragments d'ADN, permettant ainsi une éventuelle détection de la maladie métastatique à un stade infra-clinique et d'anticiper l'apparition de résistances aux thérapeutiques afin d'ajuster le traitement.

Une meilleure compréhension des mécanismes de biologie moléculaire, ainsi que l'avènement de nouvelles drogues et surtout de la thérapie ciblée ont révolutionné la thérapeutique anticancéreuse, plusieurs articles de ce numéro vont aborder avec beaucoup plus de détails ce chapitre important de la prise en charge de la maladie cancéreuse.

M.MEDJAMIA
MAITRE DE CONFERENCES A
ANATOMIE ET CYTOPATHOLOGIE /HMRUO/2^{EME}RM



ARTICLE ORIGINAL

ÉVALUATION DU PROTOCOLE VELCADE –THALIDOMIDE –DEXAMETHASONE (VTD) + AUTOGREFFE DE CELLULES SOUCHES PERIPHERIQUES (CSH) DANS LE TRAITEMENT DE PREMIERE LIGNE DU MYELOME MULTIPLE DES SUJETS JEUNES MOINS DE 65 ANS

Bachiri.A¹, Abderrahmani.S¹, Yachekour.T¹, Hadji S¹, Talhi.S², Bekadja.M.A²

-1-Service d'Hématologie/Hôpital militaire régional universitaire d'Oran

2-Service d'Hématologie et thérapie cellulaire/EHU d'Oran

Résumé:

Introduction : La prise en charge de myélome multiple (MM) s'est considérablement améliorée ces dernières années. Les résultats obtenus par l'autogreffe de CSH en première ligne et l'avènement des nouvelles molécules ont permis des progrès importants dans le traitement du MM des patients jeunes, âgés de moins de 65 ans. Les schémas thérapeutiques actuels comportant un traitement d'induction associant un inhibiteur du protéasome, un immunomodulateur et des corticoïdes, une intensification thérapeutique avec perfusion de CSH, un traitement post-greffe (consolidation et entretien) ont permis d'augmenter les taux de réponse (RC et TBRC) ainsi que la durée de survie. Dans le cadre d'un travail prospectif et multicentrique, nous avons évalué cette stratégie de prise en charge du MM à Oran, au niveau de deux centres d'Hématologie.

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude prospective et multicentrique, portant sur l'évaluation, chez des patients âgés de moins de 65 ans et atteints d'un MM de novo, d'un protocole de traitement basé sur un schéma comportant une induction de type VTD (bortézomib, 1,3 mg/m², J1-J4-J8-J11, Thalidomide 100 mg/m² J1-J21 et Dexaméthasone 40 mg/j J1-J4 ; J8-J11), un cycle tous les 21 jours, pour un total de 3 à 4 cycles. Après une évaluation et obtention soit d'une RC ou TBRC ou RP, une mobilisation à base de G-CSF seul, 15 µg/kg/ jour de J1 à J5 est réalisée, suivie d'un recueil des CD34+ par cytophérèse et injection des CSH à J0, 24 heures plus tard. Une phase de consolidation est entamée deux mois plus tard avec le même protocole de type VTD et enfin un traitement d'entretien comportant de la Thalidomide 50 mg/j durant 12 mois.

Résultats : Cette étude a porté sur une période de 6 années (Janvier 2010- Décembre 2015). 50 patients ont été inclus provenant de deux centres d'Hématologie (HMRU Oran, EHU Oran) dont 19 femmes et 31 hommes (sex ratio=1,63). L'âge médian au diagnostic est de 53 ans (32 -64). La majorité des patients est de stade III A (80%) et 38% ISS III. Durant la phase d'induction, une réponse objective a été obtenue dans 100% des cas, dont 38 % de RC, 52 % de TBRC et 10 % de RP. Pendant la phase d'intensification, le taux de CD34+ médian est de 3,88x10⁶/kg (1,41-11) ; la durée de la phase d'aplasie est de 10 jours (7-14 jours) et aucun cas d'échec de prise de greffe n'a été relevé. Un seul patient est décédé des suites de la procédure (TRM). En post autogreffe, à J100, le taux de conversion des réponses partielles (TBRC + RP) en réponse complète est de 30% (RC + TBRC = 98 %). Après un suivi médian de 33 mois (8 - 79 mois), la survie sans maladie (DFS) est de 66 % à 43 mois, la survie sans progression (PFS) de 66,5 % à 78 mois et la survie globale (OS) de 82 % à 79 mois. La recherche de facteurs pronostics, selon le stade clinique, ou l'insuffisance rénale ou le type du composant monoclonal s'est avérée négative. Le profil de toxicité hématologique et extra hématologique est acceptable. À la date de point du 30/9/2016, 7(14%) patients sont décédés et 43(86%) patients sont vivants dont 4(8%) patients en rechute.

Conclusion : Le protocole thérapeutique (VTD + autogreffe+consolidation+entretien) utilisé en première intention chez des patients jeunes âgés de moins de 65 ans, atteints de MM est une option thérapeutique intéressante du point de vue efficacité et tolérance. Nos résultats thérapeutiques rejoignent ceux de la littérature et notre travail mérite d'être poursuivi pour inclure un nombre plus important de patients.

Mots clés : Myélome multiple, Bortézomib-Thalidomide-Dexaméthasone, autogreffe, consolidation, entretien.

Summary:

Introduction: The management of multiple myeloma (MM) has considerably improved in these recent years. The results of the first-line CSH autograft and the advent of new molecules have enabled significant progress in the treatment of MM of young patients, aged under 65 years. Current therapeutic schematics comprising an induction treatment associating a proteasome inhibitor, an immunomodulator and corticosteroids, a therapeutic intensification with perfusion of CSH, Post-transplant treatment (consolidation and maintenance) allowed to increase the response rates (RC and VGPR) as well as the duration of survival. In a prospective and multicenter study, we evaluated this strategy of management of the MM in Oran, at two hematology centers.

Patients and methods: This is a prospective, multicenter study of a treatment protocol based on an induction regimen in patients less than 65 years of age and with de novo MM. Type VTD (bortezomib, 1.3 mg / m², J1-J4-J8-J11), Thalidomide 100 mg / m² J1-J21 and Dexamethasone 40 mg / d J1-J4; J8-J11), one cycle every 21 days, for a total of 3 to 4 cycles. After an evaluation and obtaining either a CR or VGPR or RP, mobilization based on G-CSF alone, 15 µg / kg / day from D1 to D5 is performed, followed by a collection of CD34 + by cytopheresis and injection of CSH at D0, 24 hours later. A consolidation phase began two months later with the same VTD protocol and finally a maintenance treatment with Thalidomide 50 mg / d for 12 months.

Results: This study covered a period of 6 years (January 2010 - December 2015). 50 patients were included from two Hematology Centers (HMRU Oran, n = 10) and EHU Oran, n = 40) including 19 women and 31 men (sex ratio = 1.63). The median age at diagnosis is 53 years (32 -64). The majority of patients are stage III A (80%) and 38% ISS III. The monoclonal component is of the IgG type in 56% of the patients. During the induction phase, an objective response was obtained in 100% of cases, including 38% CR, 52% VGPR and 10% PR. During the intensification phase, the median CD34 + level was 3.88x10⁶ / kg (1.41-11); The duration of the phase of aplasia is 10 days (7-14 days) and no case of failure of transplantation was noted. Only one patient died as a result of the procedure (TRM). In post autograft, at J100, the conversion rate of partial responses (VGPR + PR) in complete response is 30% (CR + VGPR = 98%).

After a median follow-up of 33 months (8-79 months), disease-free survival (DFS) was 66% at 43 months, progression-free survival (PFS) was 66.5% at 78 months, and overall survival (OS) is 82% to 79 months.

The search for prognostic factors, according to the clinical stage, or the renal insufficiency or the type of the monoclonal component was negative. The haematological and extra hematological toxicity profile (neurological toxicity) is acceptable.

At the point date of 30/9/2016, 7 (14%) patients died and 43 (86%) patients were alive including 4 (8%) patients relapsed.

Conclusion : The therapeutic protocol (VTD + autograft + consolidation + maintenance) used as first-line treatment in patients younger than 65 years, with MM is a therapeutic option interesting from the point of view of efficacy and tolerance. Our therapeutic results are in line with those of the literature and our work deserves to be continued to include a larger number of patients.

Key words: Multiple myeloma, Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone, autograft, consolidation, maintenance.

©2016.HMRUO.MDN|Tous Droits Réservés.

INTRODUCTION

Le myélome multiple (MM) ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne, caractérisée par une prolifération plasmocytaire envahissant la moelle osseuse avec sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale complète ou d'une chaîne légère dans le sang et/ou les urines. Le tableau clinique est dominé par les manifestations osseuses avec un risque de fractures pathologiques et de compression médullaire.

La prise en charge des patients jeunes de moins de 65 ans atteints de MM s'est considérablement améliorée ces dernières années grâce à plusieurs avancées thérapeutiques majeures dont la première a été le développement de la chimiothérapie intensive suivie d'une autogreffe des cellules souches hématopoïétiques (CSH) qui est devenue par la suite, le traitement de référence de première ligne [1] et secondairement, l'avènement d'agents innovants, tels les inhibiteurs du protéasome et les

immunomodulateurs, dans le traitement de première ligne et/ou en rechute [2]. Actuellement le protocole de référence du sujet jeune éligible à l'autogreffe de CSH, comporte trois phases :

-une phase dite d'induction, portant sur l'utilisation d'un protocole thérapeutique associant un immunomodulateur, un inhibiteur du protéasome et un corticoïde, visant à réduire la masse tumorale.

-une phase d'intensification par une chimiothérapie à haute dose, et dont la toxicité hématologique est limitée par l'autogreffe des CSH.

-une phase de consolidation et d'entretien post greffe, visant à renforcer et maintenir la réponse obtenue. L'objectif principal de notre étude est donc l'amélioration de la prise en charge, en termes de survie, des patients jeunes âgés de moins de 65 ans et atteints de MM, par un traitement optimal comportant les différentes séquences sus citées.

PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude prospective non randomisée portant sur une période de six années, à partir du 1er janvier 2010 jusqu'au 31 décembre 2015. Durant cette période, nous avons colligé 50 patients atteints de MM nouvellement diagnostiqué et remplissant les critères d'éligibilité à une intensification thérapeutique plus autogreffe de CSH. Le diagnostic de MM est retenu selon les critères d'IMWG (International Myeloma Working Group) [3] et les patients sont classés selon la classification de Durie et Salmon [4] et la classification pronostic ISS (International Staging System) [5].

Le schémathérapeutique comporte une induction de type VTD (bortézomib, 1,3 mg/m², J1-J4-J8-J11), Thalidomide 100 mg/m² J1-J21 et Dexaméthasone 40 mg/j J1-J4 ; J8-J11), un cycle tous les 21 jours, pour un total de 3 à 4 cycles. Après une évaluation et obtention soit d'une rémission complète (RC) ou très bonne réponse partielle (TBRC) ou réponse partielle (RP), une mobilisation à base de G-CSF seul, 15 µg/kg/ jour de J1 à J5 est réalisée, suivie d'un recueil des CD34+ par cytophèrese et injection des CSH à J0, 24 heures plus tard. Une phase de consolidation est entamée deux mois plus tard avec le même protocole de type VTD et enfin un traitement d'entretien comportant de la Thalidomide 50 mg/j durant 12 mois. La recherche de signes d'intolérance et/ou de toxicité, se fait durant toutes les étapes du traitement (induction, intensification + autogreffe, consolidation et entretien). Les effets secondaires sont classés selon l'échelle de l'OMS.

L'évaluation de la réponse au traitement est établie selon les critères de l'IMWG [6], à la fin du traitement d'induction, puis en post-greffe, à la date de J100.

Le bilan de surveillance est réalisé tous les 3 mois comprenant un examen physique complet à la recherche des signes cliniques de rechute et un bilan biologique comprenant : une numération formule sanguine, une fonction rénale avec urée et créatininémie, un bilan phospho-calcique, une électrophorèse des protéines sériques et urinaire avec immunofixation, un dosage des chaînes légères libres sériques et urinaire. Les signes de rechute, cliniques et biologiques sont appréciés selon les critères de rechute de l'IMWG [6].

La collecte des données est réalisée sur le dossier médical et répertoriée sur des fiches techniques. La saisie et l'exploitation des données est réalisée sur micro-informatique (sur tableau Excel), le logiciel utilisé est de type SPSS (Statistical Package for the

Social Science) version 18. Les courbes de survie sont établies en utilisant la méthode de Kaplan Meier.

RÉSULTATS

Durant une période de 6 années (Janvier 2010-Décembre 2015). 50 patients ont été inclus provenant de deux centres d'Hématologie (EHU Oran, HMROU Oran) dont 19 femmes et 31 hommes (sex ratio=1,63). L'âge médian au diagnostic est de 53 ans (32-64). La majorité de nos patients ont un bon état général au diagnostic (PS1 : 66%). Les symptômes cliniques majeurs au diagnostic sont les douleurs osseuses (90 %) et l'anémie (54 %). Les signes radiologiques sont dominés par les lésions ostéolytiques (86%). La présence du pic monoclonal est retrouvée dans 82 % des cas. Le composant monoclonal est de type : IgG chez 28 patients (56%), IgA chez 11 patients (22%), à chaînes légères chez 10 patients (20%), et IgM chez un seul patient. La majorité des patients sont de stade IIIA : 40 patients (80%), 08 patients sont de stade IIIB (16%), 02 patients de stade IIA (4%). La répartition des patients selon le score ISS retrouve 38% (n=19) de score ISS III, 26% (n=13) de score ISS II, 24% (n=12) de score I, chez 06 patients le score ISS n'est pas précisé (12%). Le nombre moyen des cycles d'induction est de 3,8 avec des extrêmes allant de 3 à 6 avec une médiane de 04 cycles par patient, 15 patients ont reçu 03 cycles (30%), 32 patients ont reçu 04 cycles (64%), 03 patients ont reçu 06 cycles (6%).

TABLEAU I : CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

Caractéristiques	Nombre	Pourcentage
Nombre des patients	50	
Age		
Moyenne	53 ans	
Médiane	53,3 ans	
Valeurs extrêmes	32-64ans	
Sexe ratio (H/F)	1,63	
Masculin	31	62
Féminin	19	38
Statut de performance		
PS 1	33	66
PS 2	9	18
PS 3	4	8
PS 4	4	8
Comorbidité		
HTA	19	38
Diabète	7	14
HTA + Diabète	5	10
Hypothyroïdie	3	6
Asthme	3	6
	1	2

Classification de Salmon et Durie		
Stade IIIA	40	80
Stade IIIB	8	16
Stade IIA	2	4
Classificaion ISS		
Score ISS I	12	24
Score ISS II	19	38
Score ISS III.	13	26
Score ISS non précisé	6	12
Le nombre moyen des cycles d'induction	3,8 (3-6)	
- 03 cycles VTD	15	30
- 04 cycles VTD	32	64
-06 cycles VTD	3	6

TABLEAU II : CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES PATIENTS AU DIAGNOSTIC

Signes cliniques	Nombre de patients	pourcentage (%)
Douleurs osseuses	45	90
Syndrome anémique	27	54
Fractures pathologiques	8	16
Signes neurologiques	7	14
Tumeurs osseuses	6	12
Syndrome infectieux	5	10
Signes d'hyperviscosité	3	6

TABLEAU III : CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES DES PATIENTS AU DIAGNOSTIC

Paramètre	Valeur moyenne	Intervalle
Taux d'hémoglobine	10 g/dl	(5,20-13,70)
Taux de globules blancs	7266/mm ³	(2610-16070)
Taux de plaquettes	257540/mm ³	(75000-511000)
Plasmocytose médullaire	35,8 %	(10-90)
Vitesse de sédimentation (1H)	77,64 mm	(2-146)
Taux urée sérique	0,83 g/l	(0,15-17,90)
créatinine sérique	16,18 mg/l	(5,40-72)
Taux de calcémie	99,37 mg/l	(69-189)
protidémie	94,50 g/l	(50-148)
Composant monoclonal	44,33 g/l	(4,28-85,40)
β2 microglobuline	6,20 g/l	(1,35-20,70)

TABLEAU IV : SIGNES RADIOLOGIQUES AU DIAGNOSTIC

Signes Radiologiques	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Lésions ostéolytiques	43	86
Tassement vertébral	14	28
Fracture pathologique	8	16
Masse plasmocytaire	6	12
Déminéralisation osseuse	6	12
Compression médullaire	4	8

Durant la phase d'induction, une réponse objective a été obtenue dans 100% des cas, dont 38 % de RC, 52 % de TBRC et 10 % de RP. Pendant la phase d'intensification, le taux de CD34+ médian est de 3,88x10⁶/kg (1,41-11) ; la durée de la phase d'aplasie est de 10 jours (7-14 jours) et aucun cas d'échec de prise de greffe n'a été relevé. Un seul patient est décédé des suites de la procédure (TRM).

En post autogreffe, à J100, le taux de conversion des réponses partielles (TBRC + RP) en réponse complète est de 30% (RC + TBRC = 98 %). Après un suivi médian de 33 mois (8 - 79 mois), la survie sans maladie (DFS) est de 66 % à 43 mois, la survie sans progression (PFS) de 66,5 % à 78 mois et la survie globale (OS) de 82 % à 79 mois. La recherche de facteurs pronostics, selon le stade clinique, ou l'insuffisance rénale ou le type du composant monoclonal s'est avérée négative.

TABLEAU V : PROCEDURE DE L'AUTOGREFFE DE CSH

Paramètre	Valeur moyenne
Qualité du greffon	
Taux médian des cellules souches CD34+	3,88 x 10 ⁶ /kg (1,41-11)
Durée d'aplasie (jour)	10 jours (7-14)
Durée remontée du taux de PNN (jour)	10 jours (7-14)
Durée remontée du taux de plaquettes (jour)	13 jours (9-19)
Besoins transfusionnels	
-Nombre moyen de culots globulaires	1,5 (0-9)
-Nombre moyen des culots d'aphérèse plaquettaires	2 (0-8)
TRM (en rapport avec la procédure)	1 (2%)

hématologique de l'autogreffe est dominée par la mucite (80%) et les troubles digestifs de type, nausées et vomissements dans 74% des cas et des diarrhées dans 52% des cas. À la date de point du 30/9/2016, 7(14%) patients sont décédés et 43(86%) patients sont vivants dont 4(8%) patients en rechute.

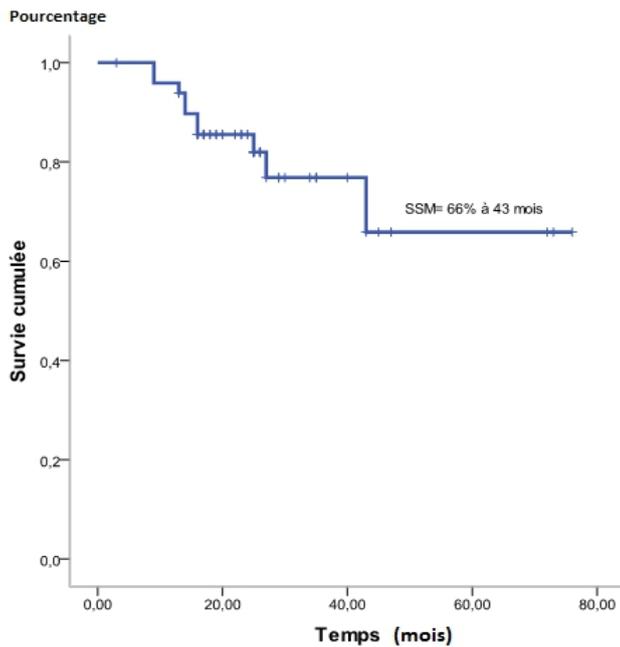


FIGURE 1 : SURVIE SANS MALADIE (DFS).

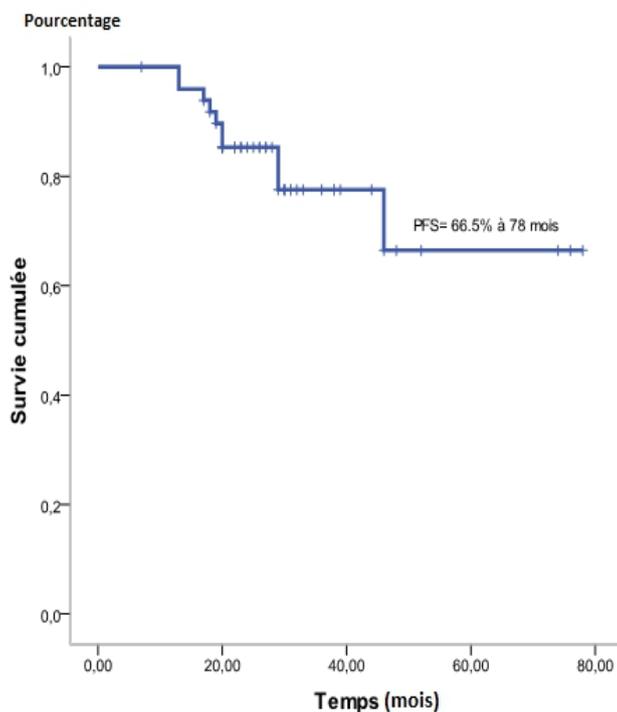


FIGURE 2 : SURVIE SANS PROGRESSION (PFS)

-La toxicité du traitement d'induction est dominée par les neuropathies périphériques qui sont retrouvées chez 64% (n=32) des patients. Toutes les neuropathies périphériques sont de grade I-II (64%).

-Tous les patients ont présenté une toxicité hématologique grade III-IV en rapport avec le conditionnement de l'autogreffe. La toxicité non

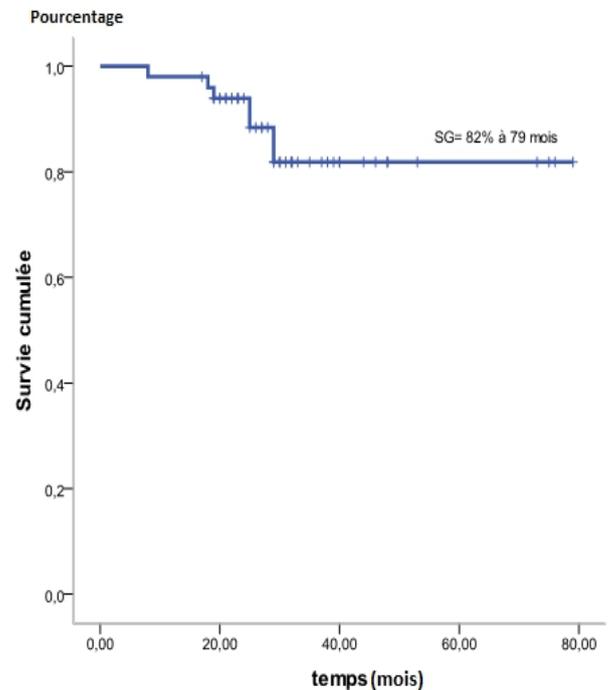


FIGURE 3 : SURVIE GLOBALE (OS)

TABLEAU VI : LA REPONSE POST-INDUCTION + POST-AUTOGREFFE

	Post – induction (%)	Post-autogreffe (%)
Réponse complète (RC)	38 (n = 19)	72 (n= 36)
Très bonne réponse partielle (TBRC)	52 (n= 26)	26 (n= 13)
Réponse partielle (RP)	10 (n= 5)	-
Réponse globale	100	98

TABLEAU VII : REPARTITION DES PATIENTS SELON LE STATUT AUX DERNIERES NOUVELLES (DDN)

Statut	Nombre	Pourcentage
Réponse complète (RC)	27	54 %
Très bonne réponse partielle (TBRC)	12	24 %
Rechute	4 (vivants)	8 %
Décès	7	14 %

DISCUSSION

LES CARACTERISTIQUES DESCRIPTIVES DES PATIENTS

Sur le plan des données anthropologiques ; l'âge moyen au diagnostic est de 53 ans, ce qui correspond aux deux grandes séries nationales (CPMC-Alger et EHU-Oran) qui trouvent un âge moyen de 52 ans et 55 ans respectivement chez les patients ayant subi une autogreffe de CSH [7-8]. La prédominance masculine est également retrouvée, identique à celles des études épidémiologiques nationales [9-10]. De point de vue clinique ; une comorbidité est retrouvée chez 38% des patients, cet état de fait semble être lié au caractère jeune de la population de notre étude (moins de 65 ans). L'analyse des caractéristiques cliniques au diagnostic fait ressortir la prédominance des douleurs osseuses (90 %) et de l'anémie (54%), ce qui est rapporté dans la plus part des séries publiées [11].

Sur le plan biologique ; le taux d'hémoglobine est inférieur à 10 g/dl dans 50% des cas, alors que dans l'étude internationale de P. Greipp, on retrouve un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl dans 40 % des cas au diagnostic [5]. L'hypercalcémie est retrouvée dans 10% des cas dans notre étude, taux relativement inférieur à celui rapporté dans les séries internationales où on retrouve une hypercalcémie dans 20 à 30 % des cas au diagnostic [12]. Concernant l'insuffisance rénale, qui est retrouvée chez 16 % des patients, il n'y a pas de différence par rapport aux données de la littérature, où l'on retrouve une créatinémie > 20 mg/l dans 20% des cas au diagnostic [13]. Le composant monoclonal est de type IgG dans 56% des cas, IgA dans 22% des cas et à chaînes légères dans 20% des cas, ce qui correspond aux données de la littérature en terme de fréquence [14]. En ce qui concerne l'imagerie dans le MM : il n'existe pas de différence entre les données de notre étude et celles des séries étrangères, où l'on retrouve la même prédominance des lésions ostéolytiques, dans plus de 80 % des cas [15].

Concernant la stadification ; la fréquence des stades avancés IIIA/IIIB (96%) comme cela est rapporté dans l'étude épidémiologique nationale [9-10], peut être expliqué par le retard au diagnostic. La fréquence des stades ISS III (38%), nous permet de conclure que la majorité de nos patients ont une forme agressive de MM. La classification pronostique cytogénétique à la recherche des facteurs pronostics cytogénétiques t (4 ; 14), t (14 ; 16) et del (17p), n'a pas été réalisée en raison du manque de réactifs de cytogénétiques.

Sur le plan thérapeutique ; Le nombre médian des cycles d'induction est de 4/patient avec des extrêmes de 3 à 6, la majorité des patients (64 %) ont reçu 4 cycles d'induction de type VTD ce qui est prévue dans

le protocole thérapeutique, 15 patients ont reçu 3 cycles, car la réponse a été obtenue rapidement avant l'autogreffe (évaluation faite après 3 cycles VTD). 3 patients ont reçu 6 cycles de VTD en raison d'une réponse tardive ou d'un retard de programmation à l'autogreffe. L'évaluation de la viabilité des CSP non cryopréservées dans notre étude n'a pas montré de différence significative en termes de prise de greffon et de toxicité par rapport aux études publiées utilisant des CSP cryopréservées [8-16-17].

ANALYSE DES RESULTATS

Le groupe IFM a été le premier groupe coopératif à démontrer la supériorité de l'autogreffe de CSH par rapport à la chimiothérapie conventionnelle en termes de réponses, de survie sans progression et de survie globale [1].

Ces résultats ont été confirmés par plusieurs essais randomisés et contrôlés montrant effectivement un bénéfice de l'autogreffe [18]. Malgré l'avènement des nouveaux agents (Imids, inhibiteurs de protéasomes) l'intensification thérapeutique reste le traitement de référence chez les patients éligibles à l'autogreffe [19]. Ainsi, l'autogreffe demeure le traitement de référence de première ligne chez les sujets jeunes moins de 65 ans et atteints de MM symptomatique. Dans notre travail, nous avons utilisé les nouveaux agents en induction afin d'obtenir la meilleure réponse avant l'autogreffe, et en post greffe (consolidation-entretien) afin de renforcer et maintenir cette réponse. De nombreuses études randomisées et contrôlées ont montré la supériorité des protocoles d'induction associant un imid et/ou un inhibiteur de protéasome (thalidomide - bortézomib) par rapport à la chimiothérapie d'induction de type VAD [20-21-22-23].

Trois essais thérapeutiques randomisés ont comparé une induction à 3 drogues de type VTD par rapport à une induction à 2 drogues (TD ou VD) [24-25-26].

Dans ces trois essais, l'association VTD était significativement la meilleure (Tableau VIII). Le protocole thérapeutique VTD est ainsi devenu le protocole d'induction de référence avant l'autogreffe. Par la suite, de nombreuses études ont montré la supériorité du VTD par rapport au VCD en induction avant l'autogreffe [27-28-29]. L'étude de l'IFM 2013-04 a comparé le VTD au VCD. Le taux de réponse globale était de 92,3% dans le bras VTD, dont 13% de RC et 66,3% de TBRC, versus 84% dont 8,3% de RC et 56,2% de TBRC dans le bras VCD. Ces résultats montrent clairement que le VTD est significativement supérieur au VCD en induction avant autogreffe en termes de RC et de VGPR (Tableau IX).

TABLEAU VIII : ÉTUDES RANDOMISÉES COMPARANT LE PROTOCOLE VTD AUX PROTOCOLES VD ET TD

	VTD vs TD	vTD vs VD	VTD vs TD
Auteur	Cavo et al Lancet 2010	Moreau et al Blood 2011	Rosinol et al Blood 2012
Réponse post induction (%)	RC : 19 vs 5 ≥ TBRC 62 vs 28 P < 0,001	RC : 13 vs 12 ≥ TBRC 49 vs 36 P = 0,05	RC : 35 vs 14 ≥ TBRC 60 vs 29 P = 0,001
Réponse post greffe (%)	RC : 42 vs 30 ≥ TBRC : 82 vs 64 P < 0,001	RC : 29 vs 31 ≥ TBRC : 74 vs 58 P = 0,02	RC : 46 vs 24 ≥ TBRC : 65 vs 40 P = 0,001

TABLEAU IX : ETUDES PROSPECTIVE COMPARANT LE PROTOCOLE VTD ET LE PROTOCOLE VCD EN INDUCTION

Auteur	Moreau et al Blood 2016	Leiba et al Br J Haematol 2014
Nombre des patients	340	672
≥ RC (%)	13 vs 8,3 (P = 0,22)	34 vs 6 (P = 0,002)
≥ TBRC (%)	66,3 vs 56,2 (P = 0,05)	62 vs 27 (P < 0,0001)
≥ RP	92,3 vs 83,4 (P = 0,01)	-

ANALYSE DE LA REPONSE AU TRAITEMENT D'INDUCTION

Dans notre série de patients, une réponse objective a été obtenue dans 100% des cas, dont 38% de réponse complète (19 patients), 52% de TBRP (26 patients) et 10% de réponse partielle (5 patients). Nos résultats sont identiques à ceux retrouvés dans les séries étrangères en termes de réponse post induction (Tableau X) [24-25-26-27-31].

ANALYSE DE LA REPONSE POST-AUTOGREFFE

L'autogreffe a permis d'augmenter les taux de réponse complète de 38 % à 72%. Le taux de conversion des réponses partielles (TBRP + RP) en réponse complète est de 30 % (RC + TBRP = 98 %). Nos résultats en termes de réponse post greffe sont comparables à ceux publiés dans la littérature (Tableau XI) [24-25-26-30-31].

ANALYSE DES COURBES DE SURVIE

La comparaison des courbes de survie montre que nos résultats sont similaires à ceux publiés dans les séries étrangères en termes de survie sans progression (PFS) et de survie globale (OS) (Tableau XII) [25-26-30-31]. En termes de recherche de facteurs pronostics, l'analyse de l'impact du type de composant monoclonal, ou le type de score ISS ou bien la présence ou l'absence d'une insuffisance rénale au diagnostic, n'a pas montré de relation de façon significative sur les survies aussi DFS que PFS ou OS. Ceci peut être expliqué par l'effet bénéfique de l'autogreffe de CSH associée aux traitements de consolidation et d'entretien, qui effacent le caractère péjoratif de l'IgA ou du score III ou de l'insuffisance rénale au diagnostic.

TABLEAU X : COMPARAISON DES RESULTATS DE NOTRE SERIE AVEC D'AUTRES ESSAIS RANDOMISES EN TERMES DE REPONSE POST INDUCTION.

Auteur	≥ RC (%)	≥ TBRP (%)	Réponse globale (%)
Cavo et coll Lancet 2011	19	62	93
Moreau et coll Blood 2011	13	49	88
Rosinol et coll Blood 2012	35	60	85
Moreau et coll Blood 2016	13	66,3	92,3
Ludwig et al Br J Haematol 2015	29	98	100
Notre série-2016	38	90	100

TABLEAU XI : COMPARAISON DES RESULTATS DE NOTRE SERIE AVEC D'AUTRES ESSAIS RANDOMISES EN TERME DE REPONSE POST GREFFE.

Auteur	≥ RC (%)	≥ TBRP (%)
Cavo et coll -Lancet 2011	42	82
Moreau et coll -Blood 2011	29	74
Rosinol et coll -Blood 2012	46	65
Leuleu X et coll -Leukemia 2013	30	74
Ludwig et al -Br J Haematol 2015	85	-
Notre série -2016	72	98

TABLEAU XII : RESULTATS DES ESSAIS CLINIQUES ETUDIANT LE PROTOCOLE VTD-AUTOGREFFE

Auteur	PFS	OS
Cavo et coll Lancet 2011	68% à 3 ans	86% à 3 ans
Rosinol et coll -Blood 2012	médiane 56 mois	74% à 4 ans
Ludwig et al Br J Haematol 2015	-	80% à 3 ans 69% à 5 ans
Leuleu X et coll- Leukemia 2013	62% à 4 ans	91% à 4 ans
Notre série -2016	66,5% à 6,5 ans	82 à 6,5 ans

ANALYSE DE LA TOLERANCE

Dans notre série de patients, la principale toxicité rencontrée est la neuropathie périphérique liée à la thalidomide et au bortézomib. Elle est retrouvée dans 64 % des cas de grade I et II. On n'a pas enregistré une neurotoxicité plus grave de grade III ou IV. Dans l'étude IFM 2007-02, la neurotoxicité est retrouvée dans 56% des cas dont 14% de grade III et IV [24].

La toxicité de l'intensification thérapeutique est dominée par la toxicité hématologique (anémie, neutropénie et thrombopénie) et la toxicité digestive, de type mucite, nausées, vomissements et diarrhées. Dans l'ensemble, le profil de tolérance est acceptable, et nous n'avons enregistré qu'un seul décès en rapport avec la procédure de l'autogreffe (TRM à 2%).

CONCLUSION

Le MM a connu, ces dernières années, des progrès majeurs. En premier lieu, le développement des nouvelles molécules et classes thérapeutiques ayant un mécanisme d'action différent des drogues cytotoxiques, il s'agit des immunomodulateurs qui ont une activité anti-angiogénique importante, les inhibiteurs du protéasome et les anticorps monoclonaux (anti-CD38, anti-SLAMF7) permettant d'obtenir des réponses profondes et durables. Secondairement, l'introduction des nouvelles techniques d'évaluation de la maladie résiduelle (CMF, NGS, TEP-Scanner) permettant de mesurer la profondeur de la réponse qui est corrélée à la survie.

Tous ces progrès ont permis d'améliorer la prise en charge des patients qui se traduit par un allongement majeur de la survie. Les résultats obtenus dans ce travail, montrent des taux de réponse, des survies sans progression, sans maladie et globale, similaires à ceux

publiés dans la littérature dans les essais randomisés et contrôlés.

Nos résultats, nous permettent de conclure que le protocole thérapeutique (VTD + autogreffe) utilisé chez des patients jeunes, âgés de moins de 65 ans, en première intention, est une option thérapeutique intéressante du point de vue efficacité et tolérance. L'apport de la consolidation et du traitement d'entretien, ont permis, un faible taux de rechute.

En perspective, l'introduction de technique d'évaluation de la maladie résiduelle dans le MM en phase de RC, permettra de dépister les rechutes précocement et donc d'intervenir rapidement avec les traitements de rattrapage.

REFERENCES

- [1]Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Inter-groupe français du myelome. N Engl J Med 1996; 335 (2):91-7.
- [2]Kyle RA, Multiple myeloma: an odyssey of discovery. Br J Haematol 2000; 111(4):1035-44.
- [3]Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et coll. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014 Nov; 15 (12) : 538-48.
- [4]Duri BG, Salmon SE, A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer 1975; 36 (3): 842-54.
- [5]Greipp PR, San Miguel J, Duri BG, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005; 23 (15) : 3412-20.
- [6]Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. Blood 2011;117 (18): 4691-5.
- [7]RM Hamladji et coll. Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques après intensification thérapeutique dans le myélome multiple à propos de 176 cas (1999-2011). Revue algérienne d'Hématologie n° 08/09 septembre 2013/2014.
- [8]MA Bekadja et coll. Non-Cryopreserved Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma. a Single Center Experience in Oran (ALGERIA). Blood 2015 126:1990.
- [9]Bekadja MA Approche épidémiologique nationale. Revue algérienne d'hématologie Mars 2009.
- [10]M.Saïdi. Groupe d'Etude et de Traitement du Myélome en Algérie. Xème Congrès Maghrébin d'Hématologie Oran, mai 2013.
- [11]Riccardi A, Gobbi PG, Ucci G, Bertoloni D, Luoni R, Rutigliano L et al. Changing clinical presentation of multiple myeloma. Eur J Cancer 1991; 27 : 1401-1405.
- [12]Manier S, Leuleu X. Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'IMWG; Immuno-analyse et biologie spécialisée (2011) 26,125-136.
- [13]Blade J, Fernandez-Llama P, Bosch F, Montoliu J, Lens XM, Montotos et al. Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. Arch Intern Med 1998; 158:1889-1893.
- [14]Charlot-Lambrecht, J H Salmon, L Gagneux-Lemoussu, P Brochot, J P Eschard. Myélome multiple. Mise à jour de l'EMC Hématologie 2011.14-027-B-10.
- [15]Touzeau, P. Moreau; Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle (2013) 94, 196—198

- [16] Brahimi M, Bekadja M A , Autologous Stem Cell Transplant with Non-Cryopreserved Grafts. *J HematolThrom Dis* 1: 1. 2013.
- [17] Wanesson L, Panzarella T, Mikhael J , et al. Feasibility and safety of auto transplants with non cryopreserved marrow or peripheral blood stem cells: a systematic review. *Ann Oncol* 2007. 18(4): 623: 632.
- [18] Koreth J, Cutler CS, Djulbegovic B, et al. High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007 ; 13 : 183-96.
- [19] Michel Attal, Valerie Lauwers-Cances, Cyrille Hulin, Thierry Facon, Denis Caillot, Martine Escoffre, Bertrand Arnulf, Margaret Macro, Karim Belhadj, Laurent Garderet, Murielle Roussel, Claire Mathiot, Herve Avet-Loiseau, Nikhil C. Munshi, Paul G. Richardson, Kenneth C. Anderson, Jean Luc Harousseau, Philippe Moreau. Autologous Transplantation for Multiple Myeloma in the Era of New Drugs: A Phase III Study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM/DFCI 2009 Trial) ASH Meeting 2015. Abstract 391.
- [20] Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine doxorubicin dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005 ; 106 : 35-9.
- [21] Macro M , Divine M, Uzunban Y, et al . Dexamethasone + Thalidomide compared to VAD as pre-transplant treatment in newly diagnosed multiple myeloma a randomized trial. *Blood* 2006 ; 108 : 22a.
- [22] Harousseau JL , Attal M, Avet -Loiseau H . Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. Result of the IFM 2005-01 phase III trial . *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 4621-9.
- [23] Sonneveld P, van der Holt B, Schmidt-Wolf IGH, et al. First analysis of HOVON-65/GMMG-HD4 randomized phase III trial comparing bortezomib, adriamycin, dexamethasone (PAD) vs VAD as induction treatment prior to high dose melphalan in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2008 ; 112:653.
- [24] Moreau P, Avet-Loiseau H , Facon T , et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose Bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2011; 118 : 5752-8.
- [25] Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomized phase 3 study. *Lancet* 2011 Nov 26; 378(9806):1846.
- [26] Rosinol L, Oriola A , Teruel Al , et al. Superiority of bortezomib , thalidomide , and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma a randomized phase 3 PETHMA/GEM study . *Blood* 2012 ; 120 : 1589-96.
- [27] Moreau P et al . VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma : results of the prospective IFM 2013-04 trial . *Blood* May 2016. 26; 127(21):2569-74
- [28] Cavo M. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD) is superior to Bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone (VCD) as induction therapy prior to autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Leukemia* 2015.
- [29] Leiba M1, Kedmi M, Duek A, Freidman T, Weiss M, Leiba R, Nagler A, Avigdor A. Bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone (VCD) versus bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD) -based regimens as induction therapies in newly diagnosed transplant eligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *Br J Haematol*. 2014 Sep; 166(5):702-10.
- [30] Leuleu X, Fouquet G , Hebraud B , et al . Consolidation with VTd significantly improves the complete remission rate and time to progression following VTd induction and single autologous stem cell transplantation in multiple myeloma *Leukemia* 2013
- [31] Ludwig et al . Bortezomib, thalidomide and dexamethasone, with or without cyclophosphamide, for patients with previously untreated multiple myeloma: 5-year follow-up. *Br J Haematol* Nov 2015. 171(3):344-54.



ARTICLE ORIGINAL

ETUDE DES EFFETS BIOLOGIQUES DES EMULSIONS MULTIPLES A BASE D'INSULINE APRES ADMINISTRATION ORALE CHEZ DES RATS NORMAUX ET DIABETIQUES

MOUSSAOUI Nassima¹, MEKAOUCHÉ Nadjét², FETTATI Habiba², SALAH Essma²,
H. TOUMI, R. DENINE

¹Maitre de conférences en Pharmacie Galénique

²Maître-Assistante en pharmacologie

Laboratoire de pharmacie galénique- Département de pharmacie- Faculté .Médecine d'Oran

Courriel : nassima_moussaoui2000@yahoo.fr

Résumé :

Introduction : Pour développer de l'insuline administrable par voie orale, il est nécessaire de lui permettre de franchir les barrières chimiques gastro-intestinales (pH, enzymes) et physiques (épithélium intestinal).

L'objectif de ce travail : a été de formuler une émulsion multiple hydrophile-lipophile- hydrophile (H/L/H) caractérisée par une stabilité physique et chimique maximale et ce, dans le but d'évaluer l'effet protecteur de ce type de système vis-à-vis de l'insuline lors d'une administration orale.

Matériel et méthode ; Il a été procédé à l'évaluation de l'efficacité thérapeutique de l'émulsion multiple à base d'insuline (EM1) qui a été mise au point avec de l'huile de maïs et des tensioactifs lipophile (Abil® EM 90) et hydrophile (Tween® 80). La préparation a été réalisée par le procédé à deux étapes d'émulsification à $15 \pm 1^\circ\text{C}$ pour éviter la dégradation de l'insuline.

L'absorption de l'insuline a été étudiée après administration de EM1 et EM2 (sans insuline : contrôle négatif) par gavage intra-gastrique à des rats rendus diabétiques et à des rats normaux. En parallèle, une solution d'insuline (contrôle positif) et une solution tampon sans insuline (contrôle négatif) ont été administrées par voie sous-cutanée à d'autres groupes de rats normaux et diabétiques.

Des prélèvements sanguins sont effectués avant et après administration des quatre échantillons précités ; les dosages biologiques ont été effectués sur sang total pour la glycémie (lecteur Accu-Chek® Performa) et sur plasma pour l'insulinémie par une technique immunoenzymatique chimioluminescente. La saisie et l'analyse statistique des données a été réalisée par le Logiciel Epi info 6, le Test t de Student a été appliqué pour la comparaison statistique des résultats.

Résultat et discussion : Le système mis au point se caractérise par une grande stabilité dans le temps, plus de 30 mois.

Les essais in vivo, ont permis d'observer d'une diminution de la glycémie d'environ 20% de manière très significative ($p < 0,0001$) après administration de EM1 ; toutefois, ce résultat s'est avéré non significatif ($p > 0,05$) comparativement à celui obtenu pour le contrôle positif (S/C). Par ailleurs, l'insuline humaine a bien été détectée dans le plasma des rats diabétiques et normoglycémiques ; Cependant, seule la valeur détectée chez le groupe d'animaux normoglycémiques s'est avérée significative ($p < 0,01$).

Conclusion : Les études biologiques ont montré que l'émulsion multiple qui a été formulée est capable de conserver en partie l'activité biologique de l'insuline la rendant détectable dans le plasma des rats.

Mots clés : Emulsion multiple H/L/H, insuline, voie orale, stabilité, rats, glycémie, insulinémie.

Veuillez adresser la correspondance à :

MOUSSAOUI Nassima

Téléphone : 0772 05 10 75 / 0557 33 27 23

E-mail : nassima_moussaoui2000@yahoo.fr

INTRODUCTION

Selon la nouvelle classification de 1998 initiée par un comité d'experts sous la responsabilité de l'Association Américaine du Diabète (ADA), le diabète a été classé en quatre grands groupes, dont les deux principaux sont le diabète de type 1 et le diabète de type 2 [1]. Jusqu'à présent, le seul traitement ayant prouvé son efficacité thérapeutique pour le diabète de type 1, est l'administration d'insuline par voie parentérale ; outre son caractère parfois désagréable, cette voie d'administration présente plusieurs inconvénients notamment :

Une reproductibilité imparfaite du profil normal des concentrations d'insuline endogène au cours de la journée, suite à une dissémination systémique de l'insuline injectée dans le système veineux périphérique (contrairement à la sécrétion pancréatique normale dans le système de la veine porte) [2].

Un hyperinsulinisme périphérique et un risque de lipodystrophie à long terme [3].

Une observance thérapeutique faible en raison de la complexité du traitement (Multi-injections, adaptation des doses d'insuline) [4].

- Des obstacles d'ordre psychologique : phobie des injections [5].

L'administration orale de l'insuline est plus naturelle, permettant ainsi de reproduire la délivrance physiologique de cette dernière après l'effet du premier passage hépatique ; cette voie d'administration est de plus, moins envahissante, pratique et facile : le médicament peut être auto-administré par le patient ne nécessitant aucun matériel spécialisé, elle est par conséquent moins coûteuse.

Cependant de nombreux problèmes peuvent être rencontrés lors du développement de systèmes de livraison orale des principes actifs polypeptidiques telle que l'insuline ; les principaux obstacles sont [3,6] :

La dégradation naturelle dans le tractus gastro-intestinal en raison de l'environnement acide de l'estomac combiné à l'action des enzymes protéolytiques.

La faible absorption de l'insuline par l'épithélium intestinal en raison de son hydrophilie et de son haut poids moléculaire (6 KDa). Parmi les nouvelles stratégies qui ont pour objectif l'administration orale d'insuline, les émulsions multiples (EM) de type Hydrophile/Lipophile/Hydrophile (H/L/H), sont apparues comme des systèmes très intéressants pour l'encapsulation de substances hydrophiles et fragiles [7, 8,9].

Une EM H/L/H est constituée d'une phase aqueuse interne dispersée sous forme de fines gouttelettes dans des globules huileux, eux-mêmes dispersés dans une phase aqueuse externe.

L'objectif de ce travail a été de formuler une EM H/L/H, encapsulant de l'insuline dans la phase aqueuse interne, le but étant d'évaluer l'effet protecteur de ce type de système vis-à-vis de cette hormone lors d'une administration orale. Ainsi, l'absorption de l'insuline a été étudiée après administration par gavage intra-gastrique d'EM à des rats diabétiques et à des rats normoglycémiques.

MATERIEL ET METHODES

MATERIEL

Les substances suivantes ont été utilisées pour la formulation des EM : huile de maïs raffinée (Fluka Biochemica, Suisse) ; agent de surface (ADS) lipophile de nature polymérique : cetyl diméthicone copolyol ou Abil® EM 90 (Goldschmidt, France). L'ADS hydrophile utilisé était de nature monomérique : le mono-oléate de sorbitane polyoxyéthyléné ou Tween®80 (Panreac, Espagne) ; Insuline humaine recombinante (28,4 UI/mg) (Sanofi Aventis, Allemagne) ; Chlorure de sodium (Prolabo, France) ; solution tampon phosphate (pH 7,4), elle-même composée de Potassium dihydrogénophosphate ou KH₂PO₄ (Prolabo, France) et de di-Sodium hydrogénophosphate (Na₂HPO₄) (Prolabo, France) ; Eau distillée (Saidal, Algérie).

Des rats mâles de souche Wistar issus de l'animalerie de la Faculté de Médecine d'Oran et de l'Institut Pasteur d'Alger, ont été utilisés pour mener cette étude. Le diabète expérimental a été induit après injection d'une solution de streptozotocine (STZ) (Sigma-Aldrich), obtenu par dissolution de STZ dans un tampon citrate pH 4,5 composé d'acide citrique monohydrate (Panreac, Espagne) et citrate trisodique dihydraté (Merck, Allemagne).

Les principaux critères retenus pour cette étude ont été les dosages respectifs de la glycémie au moyen d'un lecteur de glycémie Accu-Chek performa (Roche, USA) et de l'insuline Humaine absorbée, par une technique immunoenzymatique chimioluminescente, test Access® ULTRASENSITIVE INSULIN (BECKMAN COULTER TM, USA).

METHODES

PREPARATION DES EMULSIONS

MULTIPLES

Des EM H/L/H avec ou sans insuline (EM1 et EM2) ont été préparées selon le procédé faisant appel à deux étapes d'émulsification [10]. Dans un premier temps, une émulsion primaire H/L contenant l'ADS lipophile est réalisée ; puis, l'émulsion obtenue est-elle même dispersée dans une phase aqueuse externe renfermant l'ADS hydrophile.

Le mélange au cours des deux étapes de préparation de l'E.M, a été assuré par un agitateur « Turbo test 33/300P » (Rayneri groupe VMI). Pendant toutes les opérations, la température est maintenue à $15 \pm 1^\circ\text{C}$ pour éviter la dégradation de l'insuline.

La phase aqueuse interne de l'E.M a été préparée après dissolution de l'insuline dans de l'acide chlorhydrique dilué, ensuite addition de 180 mg de NaCl puis, ajustement du volume de la solution à 100 mL avec le tampon phosphate pH 7,4.

Les différentes E.M ont été préparées en lots de 100 g selon la formule optimisée qui figure sur le **Tableau I**.

Composition		Formule de référence N°1 [7]	Formule de référence N°2 [8]	Formule optimisée	
EMULSION PRIMAIRE	Phase lipophile	Huile de Soja ou TCM 45% Soit 33% dans EM	TCM ou Huile de poisson 25% Soit 20% dans EM	Huile de maïs 45% Soit 36% dans EM	
	ADS lipophile	Abil® EM 90 5%	Abil® EM 90 4%	Abil® EM 90 4%	
	Phase aqueuse interne	50% Insuline 2 mg/mL NaCl 1,7%	71 % Insuline 2,8 mg/mL NaCl 0,7%	51% Insuline 3 mg/mL NaCl 1,8%	
EMULSION MULTIPLE (EM)	Emulsion primaire	75%	80%	80%	
	Phase aqueuse externe	Eau distillée	21%	19%	19%
		ADS Hydrophile	Tween® 80 4%	Tween® 80 1%	Tween® 80 1%

TABLEAU I- FORMULE OPTIMISEE DE L'EMULSION MULTIPLE H/L/H EN COMPARAISON AVEC LES DEUX FORMULES DE REFERENCE [7, 8]

CARACTERISATION DES EMULSIONS MULTIPLES

Pour évaluer la stabilité des E.M H/L/H mises au point, les tests suivants ont été pris en compte : l'observation

macroscopique et microscopique (Fig. 1), l'analyse granulométrique par la mesure du diamètre des globules huileux, les essais conductimétriques et enfin l'analyse rhéologique (données non représentées dans la présente publication).

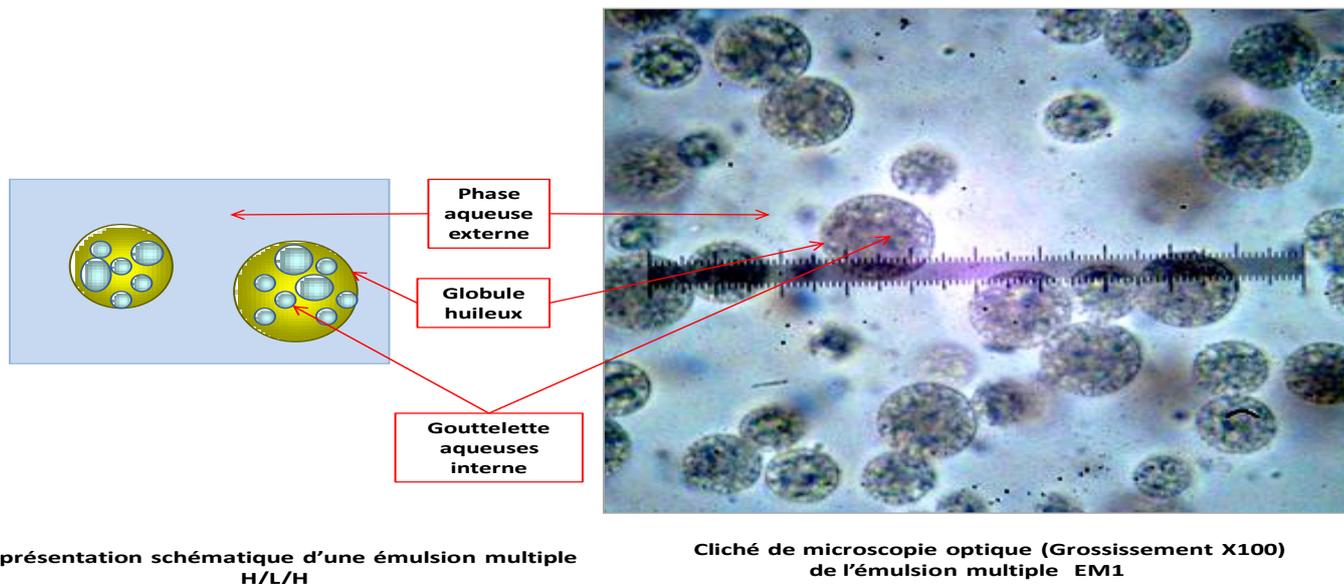


FIG. 1- REPRESENTATION D'UNE EMULSION MULTIPLE H/L/H

ETUDE DES EFFETS BIOLOGIQUES DES EMULSIONS MULTIPLES INDUCTION DU DIABETE EXPERIMENTALE

Dans notre étude, 33 rats ont été sélectionnés pour l'induction du diabète suite à une injection unique de STZ par voie intra péritonéale (I/P) à la dose de 65 mg /Kg. La solution de STZ a été conservée dans la glace, le temps de procéder aux injections de l'ensemble des rats [11].

Avant induction du diabète à J0, les animaux ont été individuellement pesés et leurs glycémies mesurées sur sang total prélevé sur le bout de la queue.

Afin de mimer le stress subi lors de l'injection de STZ chez les rats sélectionnés pour l'induction du diabète, 18 rats normaux de sexe mâle et de souche Wistar (groupe témoin) ont reçu par voie I/P un tampon citrate pH 4,5 sans STZ. Ces rats ont également été pesés et leurs glycémies mesurées.

CONTROLE DE L'ETAT DIABETIQUE

Lors de cette étude, les critères retenus pour évaluer l'état diabétique ont été, la variation du poids des animaux et l'hyperglycémie à jeun. Une glycémie de 250 mg/dL a été choisie comme valeur limite au-dessus de laquelle un rat est considéré comme diabétique [11, 12,13].

Au final, 5 jours après confirmation d'un état diabétique stable, 15 rats diabétiques pesant entre 150 et 250g étaient répartis aléatoirement en 3 groupes de 5, ainsi que 18 rats normoglycémiques pesant entre 150 et 190g étaient répartis aléatoirement en 3 groupes de 6. L'ensemble de ces rats ont été sélectionnés pour les études des effets biologiques des E.M mises au point.

ADMINISTRATION DES EMULSIONS MULTIPLES PAR VOIE ORALE

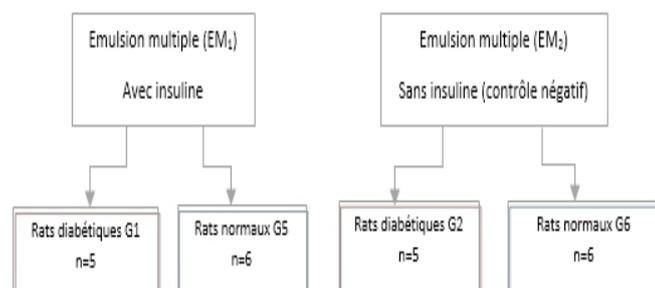
Le schéma du protocole suivi pour réaliser cette étude in vivo, est illustré par Fig.2 :

1- Induction du diabète (injection de STZ par voie I/P).

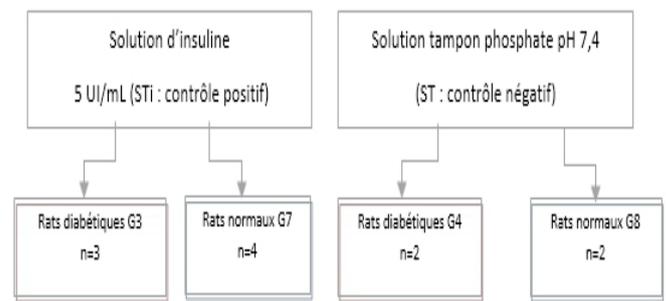
2- Contrôle de l'état diabétique :

Dosage quotidien de la glycémie à jeun sur sang total. Pesée quotidienne des animaux.

3- Gavage intra-gastrique unique à l'aide d'une sonde de gavage :



4- Administration en S/C :



5- Prélèvements sanguins : dosage de la glycémie et de l'insulinémie.

Fig.2- Schéma du protocole suivi pour l'étude des effets biologiques des émulsions multiples

Il convient de souligner qu'avant de procéder au gavage, les animaux diabétiques (G1 et G2) étaient maintenus à jeun pendant 12 h, car ces derniers sont sujets à l'hypoglycémie [14], par contre les rats témoins (G5 et G6) étaient maintenus à jeun pendant 16 h.

L'administration de l'émulsion EM2 (sans insuline) sert de contrôle négatif afin de mimer le stress engendré par le gavage.

L'administration en S/C a été réalisée chez des rats nourris ; la solution tampon phosphate pH 7,4 sans insuline (ST) sert de contrôle négatif dans le but de mimer le stress subi lors de la manipulation.

Tous les animaux avaient accès à l'eau ad libitum.

Dans le cadre de cette étude, les prélèvements sanguins ont été effectués dans deux sites différents :

- La veine caudale au niveau du bout de la queue des rats, pour le dosage de la glycémie sur sang total, 5 min avant l'administration puis toutes les 30 min pendant 180 min.
- Le sinus rétro-orbital au niveau de l'œil des rats [15,16] pour le dosage de l'insuline humaine sur plasma :

*5 min avant gavage intra-gastrique puis toutes les 60 min pendant 180 min.

*5 min avant administration S/C, ensuite, 30 min, 90 min et 150 min après.

ANALYSE STATISTIQUE

Il s'agit d'une étude observationnelle à visée analytique qui vise à comparer les taux d'abaissement de la glycémie et d'évaluer l'absorption de l'insuline humaine après administration de différents échantillons avec ou sans insuline par voie orale et S/C.

La saisie et l'analyse statistique des données ont été réalisées par le logiciel Epi info 6 et les représentations graphiques par le logiciel Statistica version 11.

Pour la comparaison statistique des groupes, le test t de Student a été appliqué ; P<0,05 : traduit une différence statistique significative.

Les résultats obtenus à l'issue des différentes expériences sont présentés sous forme de moyennes, écart-types (E.T) et coefficients de variation CV).

RESULTATS ET DISCUSSION

RESULTATS APRES INDUCTION DU DIABETE

Suite à l'induction du diabète expérimental, une perte considérable d'animaux a été relevée et qui concerne d'une part le taux de mortalité et d'autre part l'exclusion des rats dont les glycémies étaient inférieures à 250 mg/dL (**Tableau II**).

Conformément à ce qui a été décrit dans la littérature [14,16], outre, des hyperglycémies importantes (Tableau III), une chute pondérale très significative (p<0,001) (Tableau IV), a été observée chez certains groupes de rats ; en revanche, un gain de poids très significatif (p<0,001) est observé chez l'ensemble des rats normoglycémiques et qui semble variable d'un rat à un autre d'après la valeur du C.V.

Une perte de poids couplée à une hyperglycémie, sont des paramètres déterminants de la déficience insulinaire provoqués par l'injection de STZ [17].

Nombre initial de rats	Mortalité	Glycémie à jeun (mg/dL)		Perte globale des rats
		< 107	< 107 – 250 >	
33	11(33,3%)	0	5 (22,7%)	16 (48,5 %)

Tableau II- Perte globale de rats après induction du diabète

	Glycémie (mg/dL)	
	Moyenne ± E.T C.V%	
	Avant induction du diabète	Après induction du diabète
Nombre de rats n=17	99,3 ± 13,4 13,4	477,1 ± 86,3 18,0

CV : Coefficient de variation
E.T : Ecart type

Tableau III- Valeurs moyennes des glycémies à jeun chez les rats, avant et cinq jours après l'injection de streptozotocine

	Variation de poids (g)	
	Moyenne ± E.T CV%	
	Gain de poids (g)	Perte de poids (g)
Rats normaux n = 18	18,2 ± 7,1 39	-
Rats diabétiques n = 17	-	31,3 ± 18,9 60,4
Seuil de signification (valeur de p)	<0,001	<0,001

Tableau IV- Variation de poids chez les rats normaux et diabétiques cinq jours après le début de l'expérience.

RESULTATS APRES ADMINISTRATION ORALE

ETUDE DE L'EFFET HYPOGLYCEMIANT DES EMULSIONS MULTIPLES CHEZ LES RATS

Fig. 3 et Fig. 4 illustrent respectivement les différents profils glycémiques comparatifs, obtenus après administration des émulsions EM1 et EM2 par voie orale et des solutions STi et ST en S/C à des rats diabétiques et à des rats nomoglycémiques.

Le suivi de la glycémie des animaux traités par EM1 permet l'observation d'une diminution de la glycémie de 20% de manière très significative (p<0,0001) obtenu 180 min après administration chez les rats diabétiques. Cependant, un abaissement significatif (p<0,01) de la glycémie estimé à 11%, est atteint au bout de 150 min chez les rats normaux.

Conformément à ce qui était attendu, aucune diminution de la glycémie n'a été observée après administration d'EM2 chez les deux catégories de rats. L'administration S/C du contrôle positif STi, fait varier la glycémie de façon très significative (p<0,0001) entraînant un abaissement continu dans le temps du glucose estimé à 56% au bout de 60 min chez les rats normaux et qui devient net au bout de 90 min chez les rats diabétiques.

Cependant, contre toute attente, une baisse de la glycémie d'environ 21%, néanmoins non significative (p>0,05) a été observée exclusivement chez les rats diabétiques au bout de 150 min après administration de ST, de plus infirmé par l'absence d'insuline dans le plasma des animaux lors du dosage ; cette baisse inattendu de la glycémie est probablement la conséquence de l'état d'hypoglycémie des rats, dont la nourriture a été retirée 30 min avant l'expérience et pendant toute la durée de celle-ci.

Comparativement aux groupes de rats témoins positifs (G3 et G7) ayant reçu S/C la solution STi, l'analyse statistique réalisée pour les glycémies moyennes les plus réduites, révèle que, les abaissements de la glycémie de 11 et 20% obtenus chez les rats ayant reçu EM1, se sont avérés non significatifs ($p > 0,05$).

Pour expliquer les résultats faibles (11%) obtenus chez les rats normaux à jeun, certains auteurs émettent l'hypothèse de l'existence d'un mécanisme de contre-réponse hormonale avec sécrétion de glucagon pour empêcher l'action de l'insuline absorbée [11, 18, 19,20].

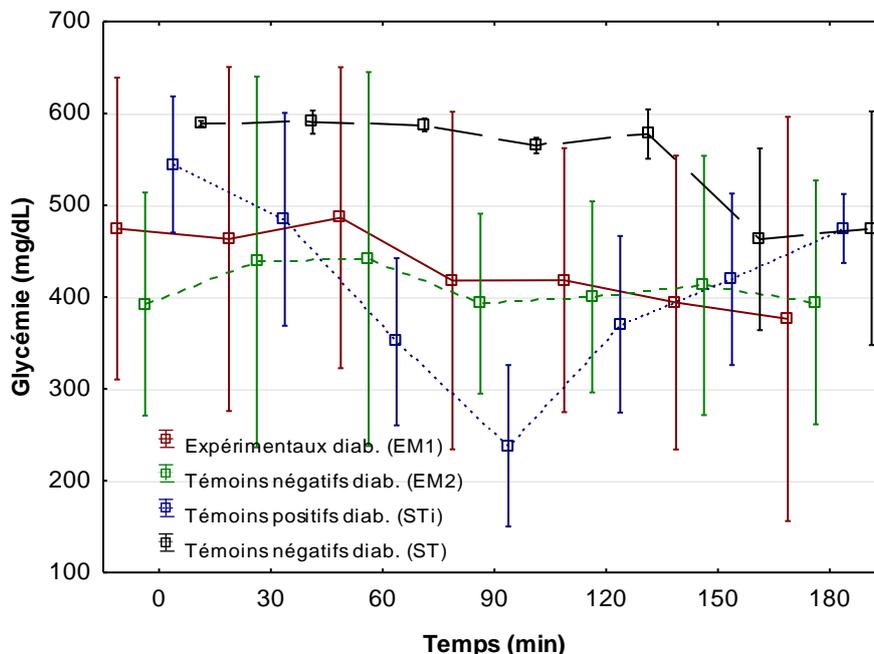


FIG. 3- PROFILS COMPARATIFS DE LA GLYCEMIE APRES ADMINISTRATIONS DES ECHANTILLONS EM1 ET EM2 PAR VOIE ORALE, STI ET ST EN S/C A DES RATS DIABETIQUES ; MOYENNE DES GLYCEMIES ± ECART TYPE.

EM1 ET EM2: N=5; STI: N= 3; ST: N= 2

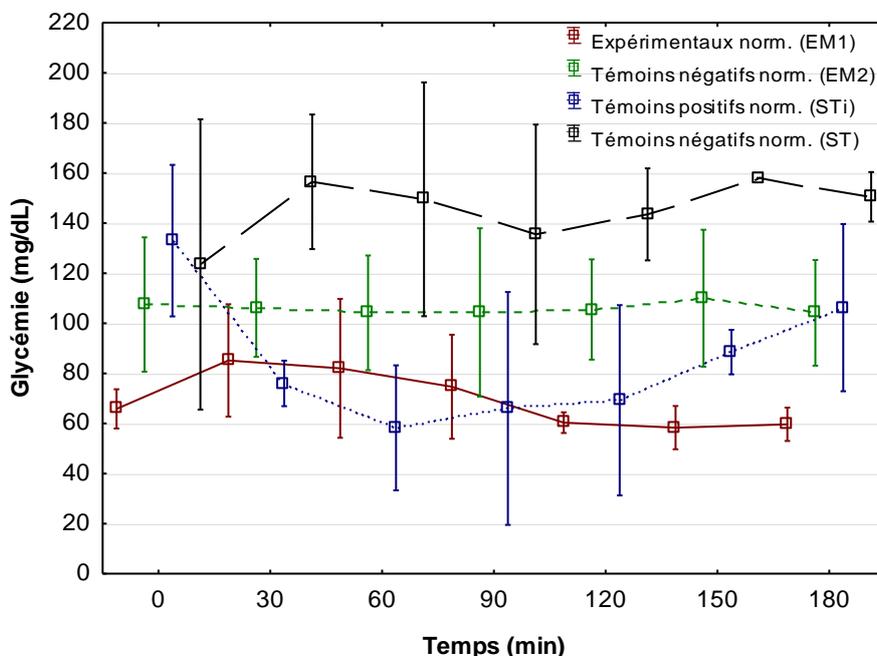


FIG. 4- PROFILS COMPARATIFS DE LA GLYCEMIE APRES ADMINISTRATIONS DES ECHANTILLONS EM1 ET EM2 PAR VOIE ORALE, STI ET ST EN S/C A DES RATS NORMOGLYCEMIQUES ; MOYENNE DES GLYCEMIES ± ECART TYPE.

EM1 ET EM2: N= 6; STI: N= 4; ST: N= 2.

ETUDE DE L'ABSORPTION ORALE DE L'INSULINE HUMAINE A PARTIR DES EMULSIONS MULTIPLES

Les résultats obtenus après dosage de l'insulinémie chez les rats diabétiques G1 montrent que, la dose de 150 UI/Kg administrée aux animaux du groupe G1, induit une augmentation de l'insulinémie 60 min après gavage, augmentation qui durera jusqu'à la 180ème min.

Quant au pic observé à 120 min (67,6 µUI/mL), ce dernier est de variabilité importante chez les rats du même groupe (CV=58,4%), de plus, il est au-dessus du seuil de signification du test (p>0,05).

En revanche, chez les animaux normoglycémiques du groupe G5, il a été observé une augmentation significative de l'insulinémie (p<0,01) au bout de 120 min après administration de EM1 (82,8 ± 13,7 µUI/mL), cette augmentation semble homogène chez l'ensemble des rats du même groupe (CV=16,5%).

Tout naturellement, l'allure des profils obtenus pour les rats témoins négatifs G2 et G6 ayant reçu EM2 est conforme à ce qui était attendu (Fig. 5).

Chez d'autres groupes de rats diabétiques et normaux (témoins positifs), nous avons étudié le pouvoir hypoglycémiant de l'insuline humaine libre (solution STi) après injection S/C.

Cette expérience montre, qu'une même dose d'insuline 5 UI/Kg, entraîne une élévation de l'insulinémie 30 min après injection chez les deux groupes de rats G3 et G7 ; conjointement, les taux plasmatiques d'insuline se sont élevés de façon significative 90 min après injection respectivement à 691,3 ± 103,9 µUI/mL (p<0,05) chez les rats diabétiques et à 796,7 ± 136,5 µUI/mL (p<0,05) chez les rats normaux.

Par ailleurs, dans des conditions similaires, aucune variation de l'insulinémie n'a été observée chez les groupes de rats témoins négatifs (G4 et G8) ayant reçu une solution tampon phosphate sans insuline (ST) (Fig. 6).

Comparativement au groupe de rats témoins positifs G7, l'analyse statistique réalisée pour le dosage de l'insulinémie, révèle que, le pic insulinémique (82,8 ± 13,7 µUI/mL) obtenu chez les rats normaux G5 s'est avéré non significatif (p>0,05).

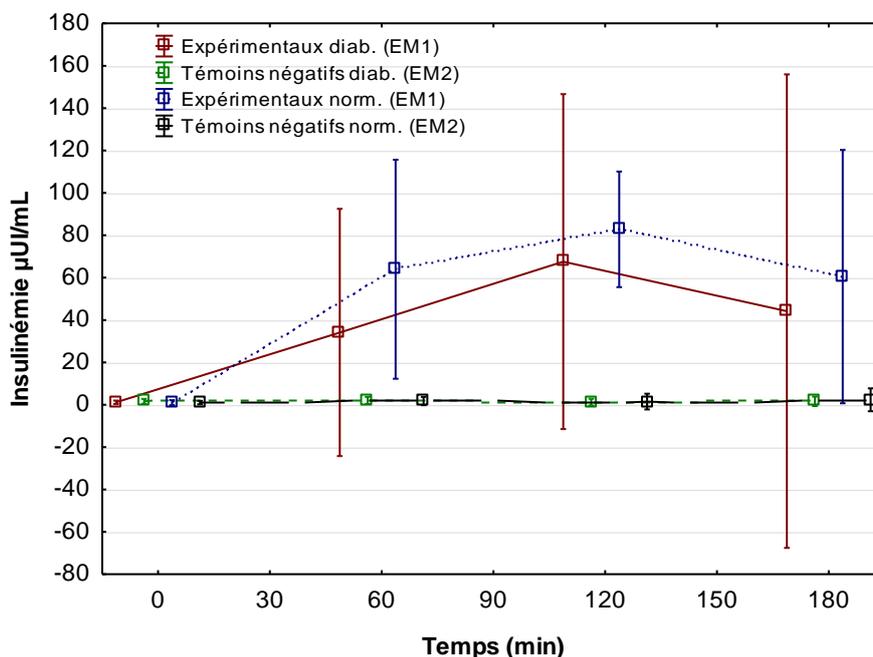


FIG. 5- PROFILS COMPARATIFS DE L'INSULINEMIE APRES ADMINISTRATION DES ECHANTILLONS EM1 ET EM2 PAR VOIE ORALE A DES RATS DIABETIQUES (N=5) ET NORMOGLYCEMIQUES (N=6); MOYENNE DES INSULINEMIES ± ECART TYPE

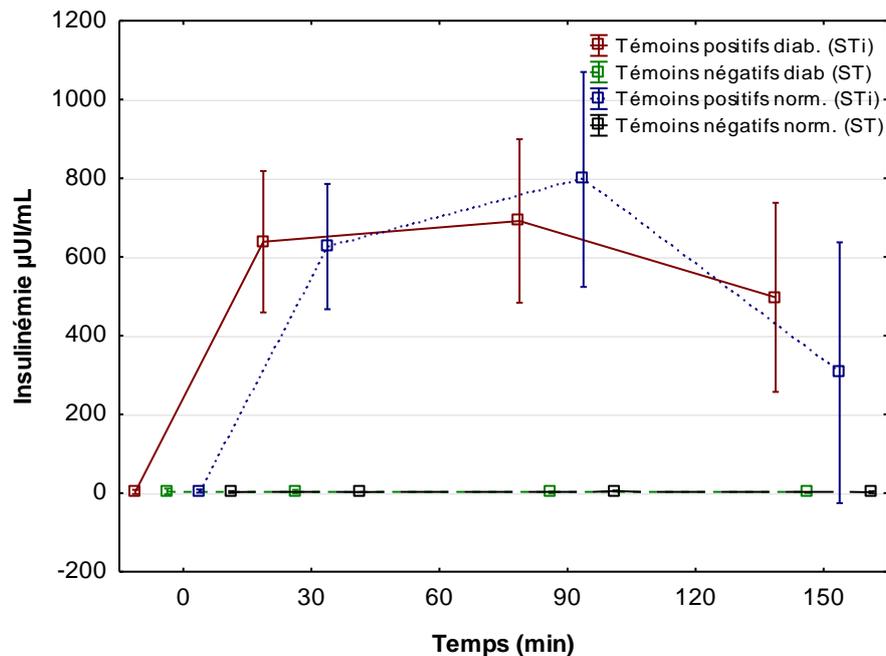


FIG. 6- PROFILS COMPARATIFS DE L'INSULINEMIE APRES ADMINISTRATION DES ECHANTILLONS STI ET ST PAR VOIE S/C A DES RATS DIABETIQUES (ST, N=3 ; STI, N=2) ET NORMOGLYCEMIQUES (ST, N=4 ; STI, N=2) ; MOYENNE DES INSULINEMIES ± ECART TYPE.

Face aux résultats obtenus à l'issue de l'étude comparative de la variation de la glycémie chez les rats diabétiques et les rats normaux, il ressort de ces deux expériences que, l'EM comme vecteur de l'insuline permet de réduire de façon significative la glycémie mais dans des proportions et à des intervalles de temps différents selon l'état de l'animal (diabétique ou normal). Ces résultats appellent plusieurs remarques : le paramètre dosage du glucose dans le sang des animaux s'est montré très sensible au stress lié au gavage et aux injections S/C (Augmentation de la glycémie après administration), mais aussi probablement à l'immobilisation et à l'anesthésie au moment du prélèvement.

Le stress lié au gavage est un phénomène qui a été observé dans de nombreux travaux de la littérature scientifique consultée [9, 12, 14, 20].

Dans nos expériences, les animaux étaient temporairement anesthésiés à l'éther diéthylique pour réaliser des prélèvements sanguins au niveau du sinus rétro-orbital de l'œil du rat ; cet anesthésique est susceptible d'agir sur l'insuline plasmatique via la sécrétion de catécholamines avec libération d'adrénaline induisant une augmentation du taux de glucose dans le sang [9].

Les résultats obtenus à l'issue des dosages glycémiques et insulinémiques chez l'ensemble des rats expérimentaux normaux et diabétiques sont toutefois discordants (manque de corrélation entre glycémie et insulinémie).

Il est important de souligner que toutes ces observations, nous amènent à remettre en question la fiabilité du paramètre glycémie pour évaluer l'efficacité biologique des EM chez le rat.

Contrairement à certains travaux de la littérature [20, 21, 22] où le pourcentage de réduction de la glycémie initiale a été utilisé comme unique paramètre pour évaluer l'absorption de l'insuline, notre étude témoigne de l'importance du recours au dosage de l'insulinémie, ce dernier est le seul paramètre susceptible de démontrer l'efficacité biologique réelle d'un vecteur, en attestant pour cette molécule, sa traversée « intact » à travers l'épithélium intestinal et donc, sa libération dans le courant sanguin.

CONCLUSION

Dans cette étude, nous avons préparé des émulsions multiples stables à base d'huile de maïs et renfermant de l'insuline à la dose de 3mg/mL.

Des études *in vivo* ont été réalisées afin de vérifier l'activité hypoglycémiant des systèmes mis au point lorsqu'ils sont administrés par voie orale à la dose de 150 UI/Kg de poids corporel à des rats préalablement rendus diabétiques et à des rats normaux.

Les variations de la glycémie et des dosages de l'insuline absorbée ont été mesurés au cours du temps. Au final, l'ensemble des résultats obtenus suite aux administrations orales des EM mises au point, a permis, contrairement aux résultats des travaux de Cournaire et al. (2003) [14] de démontrer la capacité de nos systèmes

à :*Conserver en partie l'activité biologique de l'insuline en protégeant de façon relative l'insuline vis-à-vis du milieu intestinal.

*Libérer l'insuline.

Cependant, bien que la concentration d'insuline introduite dans la formulation mise au point (3mg/mL) ainsi que la dose administrée aux rats aient été augmentées (150 UI/Kg) par rapport aux travaux de la littérature [14,20], l'action hypoglycémiant obtenue lors des essais in vivo réalisés sur l'émulsion EM1 reste faible et insuffisante pour induire l'effet hypoglycémiant recherché.

Résumé

Dans le but d'explorer la possibilité d'utilisation de la voie orale pour la mise à disposition de l'insuline dans l'organisme, dans ce travail, des émulsions multiple (EM) Hydrophile Lipophile Hydrophile (H/L/H) à base d'insuline ont été mises au point avec de l'huile de maïs, un agent de surface lipophile (ADS) (Abil® EM 90) et un ADS hydrophile (Tween® 80).

La préparation a été réalisée par le procédé à deux étapes d'émulsification à $15 \pm 1^\circ\text{C}$ pour éviter la dégradation de l'insuline.

L'efficacité thérapeutique a été évaluée après administration orale des EM à des rats diabétiques et normoglycémiques ; les variations de la glycémie et des dosages de l'insulinémie ont été mesurés au cours du temps. Les études in vivo montrent que, ces systèmes sont capables de conserver en partie l'activité biologique de l'insuline la rendant détectable dans le plasma des rats, néanmoins, l'action hypoglycémiant obtenue est insuffisante pour induire l'effet hypoglycémiant recherché.

Mots clés : Emulsion multiple, insuline, voie orale.

Abstract

In order to explore the possibility of using the oral route for insulin release in the body, in this work, multiple emulsions (EM) Water/Oil/Water (W/O/W) containing insulin have been developed with corn oil, a lipophilic surfactant (Abil® EM 90) and a hydrophilic surfactant (Tween® 80). The preparation was carried out by the two-step process of emulsification at $15 \pm 1^\circ\text{C}$ to prevent degradation of insulin.

Therapeutic efficacy was evaluated after oral administration of EM in diabetic and normal rats; changes in blood glucose and insulin assays were measured over time.

In vivo studies show that these systems are able to keep some of the biological activity of insulin making it detectable in rat's plasma; however, the obtained hypoglycemic action is insufficient to induce hypoglycemic effect sought.

Keywords : multiple emulsion, insulin, oral route.

REFERENCES

- [1] Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (1997). Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* (1997) 20, 1183-1197.
- [2] Retnakaran R., et al., Utilisation judicieuse de l'insuline dans le traitement du diabète. *Endocrinologie Conférences scientifiques* (2004) 4, 1-6.
- [3] Kinesh V.P., Neelam D.P., Punit. B.P., Bhavesh S.B., Pragna K.S. Novel approaches for oral delivery of insulin and current status of oral insulin products. *Int. J. of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology* (2010) 3, 1057-1064.
- [4] Paquot N., Effet néfastes du défaut d'observance hygiéno-diététique et médicamenteuse chez le patient diabétique. *Rev.Med Liège* (2010) 65, 326-331.
- [5] Korytkowski M. When oral agents fail: practical barriers to starting insulin. *Int. J. Obesity* (2002) 26, 18-24.
- [6] Morishita M., Peppas N.A. Is the oral route possible for peptide and protein drug delivery? *Drug Discovery Today* (2006) 11, 19-20.
- [7] Silva cunha A., Grossiord J.L., Puisieux F. Seiller. M., W/O/W multiple emulsions of insulin containing a protease inhibitor and an absorption enhancer: preparation, characterization and determination of stability towards proteases in vitro. *Int. J. of Pharmaceutics* (1998a) 158, 79-89.
- [8] Cournarie F., Savelli M-P, Rosilio V., Bretez F., Vauthier C., Grossiord J-L., Seiller M. Insulin-loaded W/O/W multiple emulsions: comparison of the performances of systems prepared with medium-chain-triglycerides and fish oil. *Eur. J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* (2004b) 58, 477-482.
- [9] Shima M., Tanaka, M. Fujii T., Egawa K., Kimura Y., Adachi S., Matsuno R. Oral administration of insulin included in fine W/O/W emulsions to rats. *Food Hydrocolloids* (2006) 20, 523-531.
- [10] Grossiord J-L., Seiller M., Puisieux F., Apport des analyses rhéologiques dans l'étude des émulsions H/L/H. *Rheol. Acta.* (1993) 32, 168-180.
- [11] Damgé C., Michel C., Aprahamian M., Couvreur P., New approach for oral administration of insulin with polyalkylcyanacrylate nanocapsules as drug carrier, *Diabetes* (1988) 37,246-251.
- [12] Graf A., Rades T., Hook S.M., Oral insulin delivery using nanoparticles based on microemulsions with different structure-types: Optimization and in vivo evaluation *Eur. J. of pharmaceutical sciences* (2009) 37, 53-61.
- [13] Sharma G., Wilson K., van der Walle C.F., Sattar N. et al. Microemulsions for oral delivery of insulin: Design, development and evaluation in streptozotocin induced diabetic rats. *Eur. J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* (2010) 76, 159-169.
- [14] Cournarie F., Nanocapsules et émulsions multiples : vecteurs pour l'administration orale de l'insuline ? Thèse de doctorat 2003. Faculté de Châtenay Malabry. Université Paris XI.
- [15] Calceci P., Salmaso S., Walker G., Bernkop-Schnürch A., Development and in vivo evaluation of an oral Insulin-PEG delivery system. *Eur. J. of Pharmaceutical Science* (2004) 22, 315-323.
- [16] Omari N., Dahmani-Aït Akli Y., Labrousse F., Hadj Bekkouche F., Influence de la streptozotocine sur l'axe corticotrope du rat Wistar (*Rattus norvegicus*). *Bulletin de la Société Royale des Sciences de Liège* (2011) 20, 907-938.

- [17] Auberval N., Langlois A., Bietiger W., Fougères A., Belcourt A. et al. Mesures du pH et du rH2 du sang de rat par la méthode bioélectronique de Vincent. *Diabetes & Metabolism* (2009) 35, 255.
- [18] Paquot N., Schem A.J., Franchimont P., Lefebvre P., The intranasal administration of insulin induces significant hypoglycemia and classical counter regulatory hormonal responses in normal man. *Diabetes* (1988)14, 31-36.
- [19] Morishita I., Morishita M., Takayama K., Machida Y., Nagai T., Hypoglycemic effect of novel oral microspheres of insulin with protease inhibitor in normal and diabetic rats. *Int. J. Pharm.* (1992) 78, 9-16.
- [20] Silva Cunha A., M. Cheron, J.L. Grossiord, F. Puisieux, M. Seiller, W/O/W multiple emulsions of insulin containing a protease inhibitor and an absorption enhancer: biological activity after oral administration to normal and diabetic rats. *Int. J. of Pharmaceutics* (1998b) 169, 33–44.
- [21] Morishita M., Kajita M., Suzuki A., Takayama K., Chiba Y., Tokiwa S., Nagai T. The dose-related hypoglycemic effects of insulin emulsions incorporating highly purified EPA and DHA. *Int. J. of Pharmaceutics* (2000) 201, 175-185.
- [22] Morishita M., Kajita M., Suzuki A., Takayama K., Chiba Y., Tokiwa S., Nagai T. The dose-related hypoglycemic effects of insulin emulsions incorporating highly purified EPA and DHA. *Int. J. of Pharmaceutics* (2000) 201, 175-185.



ARTICLE ORIGINAL

TRAITEMENT CHIRURGICAL DES UROPATHIES MALFORMATIVES DE DECOUVERTE POST-NATALE : A PROPOS DE 15 CAS.

R.ADJERID 1, N.OTSMANE 1, M.ALLOUNE 1, M.ABDESSLAM 2, S.BERRADJA 2, K.MELICE 3, R.HAMLAT4, N.MERZOUGUI4, F.ATTBI 2, R.SAHBATOU 3.

(1) Service de chirurgie pédiatrique Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran. (2) Service d'anesthésie réanimation Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran. (3) Service de pédiatrie Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran. (4) Service de médecine nucléaire Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.

Résumé :

La prise en charge des uropathies malformatives de découverte postnatale a considérablement évoluée ces dernières années en faveur d'une conduite plus abstentionniste, motivée par l'évolution favorable chez l'enfant. La gravité de ces malformations réside dans l'atteinte rénale qui est souvent associée, d'où l'intérêt d'une prise en charge appropriée dont le traitement chirurgical garde toute sa place. L'objectif de ce travail est d'étudier les aspects diagnostiques et d'analyser les indications et les résultats du traitement chirurgical chez nos patients.

Patients et méthodes : *Il s'agit d'une étude rétrospective sur 3 ans (de janvier 2012 à juin 2015) portant sur le traitement chirurgical de 15 enfants atteints d'uropathies malformatives de découverte postnatale.*

Résultats : *Il s'agit de 10 garçons et de 5 filles (Sex-ratio= 2). L'âge moyen au moment de l'intervention était de 4,36 ± 2,78 ans. Les malformations urinaires étaient représentées par le syndrome de jonction pyélourétérale (46,7% des cas), le reflux vésico-urétéral (26,7 % des cas) et le méga-uretère primitif (26,7% des cas). Le diagnostic était posé à l'occasion d'une infection urinaire récidivante dans 86,7 % des cas. L'indication du traitement chirurgical était motivée par l'obstruction à l'écoulement des urines, par les épisodes de pyélonéphrites et par la dégradation de la fonction rénale relative aux examens scintigraphiques de suivi.*

Conclusion : *Le traitement chirurgical des uropathies malformatives de découverte post-natale permet de stopper la dégradation de la fonction rénale relative, évitant souvent l'aboutissement à l'insuffisance rénale terminale.*

Mots clés : *uropathies malformatives, diagnostic postnatal, traitement chirurgical.*

Summary :

The management of malformations uropathies postnatal discovery has evolved considerably in recent years in favor of a more voter behavior, motivated by the favorable development in children. The severity of these abnormalities lies in the renal damage that is often associated; hence, the importance of surgical treatment has its own place. The objective of this work is to study the diagnostic aspects and analyze the indications and results of surgical treatment in our patients.

Patients and methods: *This is a retrospective study over 3 years (January 2012- January 2015) for the surgical treatment of 15 children with malformations uropathies postnatal discovery.*

Results: *These 10 boys and 5 girls (sex ratio = 2). The average age at time of surgery was 4.36 ± 2.78 years. Urinary tract malformations were represented by pyélourétérale junction syndrome (46.7% of cases), the bladder-ureteral reflux (26.7% of cases) and primary mega-ureter (26.7% of cases). The diagnosis was made on the occasion of a urinary tract infection. The indication of surgical treatment was motivated by obstruction to the flow of urine through the episodes of pyelonephritis and the degradation of kidney on bone scans monitoring function.*

Conclusion: *This surgery can stop the degradation of the relative renal function often result in avoiding chronic end-stage renal failure.*

Keywords: *uropathies malformation, postnatal diagnosis, surgical treatment.*

INTRODUCTION

Les uropathies malformatives, sont des anomalies congénitales du rein et du tractus urinaire, intéressant aussi bien les reins que les voies excrétrices [1]. Dans le monde leurs incidence est de 5 à 6% [2]. Selon le mode diagnostique on distingue deux entités ; Les uropathies malformatives de découverte anténatale, dont le diagnostic est basé essentiellement sur l'échographie obstétricale [1] et les uropathies malformatives de découverte postnatale dont la gravité réside dans l'atteinte rénale qui est souvent associée. Même si la prise en charge des uropathies de découverte postnatale a considérablement évolué ces dernières années en faveur d'une conduite plus abstentionniste, le traitement chirurgical garde toute sa place, faisant suite à la limite du traitement conservateur, il permet de faire la cure chirurgicale de la malformation évitant ainsi l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique. L'objectif de ce travail est d'étudier les aspects diagnostiques et d'analyser les indications et les résultats du traitement chirurgical chez nos patients.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective sur 3 ans (de janvier 2012 à juin 2015) portant sur le traitement chirurgical de 15 enfants atteints d'uropathies malformatives de découverte post-natale à l'HMRUO. Nous avons exclu les patients qui ont bénéficié d'une découverte anténatale de leurs uropathies. Tous nos patients avaient bénéficié : d'une échographie rénale initiale qui a analysé l'état de l'index parenchymateux rénal ainsi que la dilatation des cavités excrétrices. Une urétrocystographie rétrograde à la recherche d'un reflux vésico-urétéral ou une malformation urétrale. Une scintigraphie rénale (fonctionnelle / dynamique) pour étudier la fonction rénale différentielle de chaque rein exprimée en pourcentage de la fonction rénale globale et pour analyser les courbes de vidange. L'indication opératoire a été posée chez tous nos patients au vu des éléments cliniques et radio-scintigraphiques.

RESULTATS

Quinze observations ont été retenues. Il s'agit de 10 garçons et de 5 filles, soit une sex-ratio de 2. L'âge moyen au moment de l'intervention était de $4,36 \pm 2,78$ ans, avec des extrêmes de 18 mois à 9 ans. Les malformations urinaires étaient représentées par le syndrome de jonction pyélo-urétérale dans 46,7% des cas (**Figure 1**),

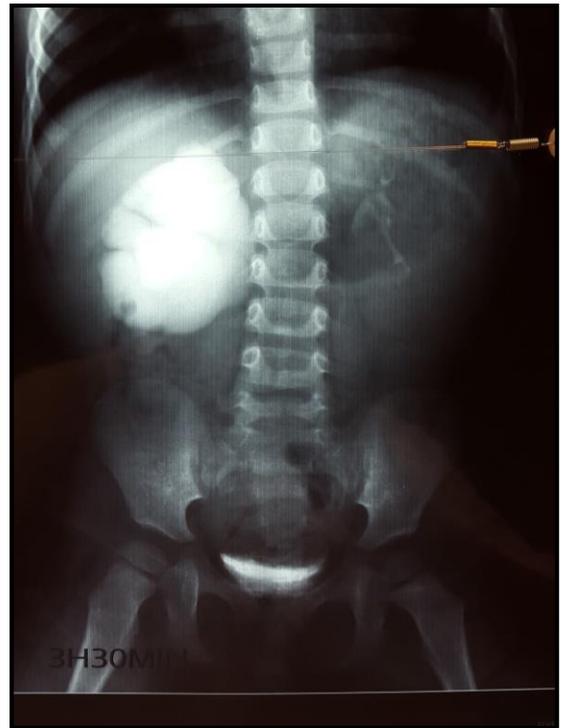


FIGURE 1 : UROGRAPHIE INTRAVEINEUSE : JONCTION PYELO-URETERALE DROITE.

Le reflux vésico-urétéral dans 26,7 % des cas (**Figure 2**) et le méga-uretère primitif dans 26,7% des cas (**Figure 3**).



FIGURE 2 : UIV : MEGA- URETERE DROIT.



FIGURE 3 : URETRO-CYSTOGRAPHIE RETROGRADE : REFLUX VESICO-URETERAL GAUCHE GRADE V.

Les uropathies malformatives étaient bilatérales dans 13,3% des cas. Le diagnostic était posé à l'occasion d'une infection urinaire associée souvent à la fièvre dans 86,7 % des cas et de douleurs abdominopelviennes dans 46,7% des cas. L'échographie rénale pratiquée en première intention chez tous les malades avait retrouvé une urétéro-hydronephrose dans 53% des cas, une hydronephrose avec dilatation pyelocalicielle dans 46,7% des cas et une réduction de l'index parenchymateux rénal dans 20 % des cas. L'urétrocystographie rétrograde (UCR) a été réalisée systématiquement suite à une dilatation des voies urinaires à l'échographie, elle avait retrouvé un reflux vésico-urétéral de haut grade dans 33,33% des cas. L'urographie intraveineuse a été pratiquée chez neuf patients de notre étude, supplantée par l'uro-imagerie par résonance magnétique chez deux enfants. La scintigraphie rénale au (DMSA) et au (DTPA, EC) pratiquée chez tous nos patients, avait retrouvé une fonction rénale relative moyenne de la voie excrétrice malade à 26% de la fonction rénale globale et un syndrome obstructif chez 53,3% des patients (Tableau1).

TABLEAU 1 : CARACTERISTIQUES DE NOS UROPATHIES MALFORMATIVES DE DIAGNOSTIQUE POST NATALE.

	Moyenne d'âge en mois	Garçons	Filles	Côté atteint			(FRR) %	Suivi post-op moyen en mois
				D	G	B		
SJPU	55,71± 36,28	4	3	5	2	0	24,20 ± 8,1	31,5 ± 20,33
Méga-uretère	27 ± 6	4	0	1	2	1	33 ± 10,92	26 ± 13,69
RVU	72 ± 33,94	2	2	1	2	1	16,25 ± 3,88	24,25 ± 10,65

SJPU : syndrome de jonction pyélo-urétérale ; RVU : reflux vésico-urétéral ; D : droit ; G : gauche ; B : bilatéral ; FRR : fonction rénale relative.

L'indication opératoire chez nos malades était basée sur : la dégradation de la fonction rénale différentielle supérieure à 5% dans 66,7% des cas, sur l'obstruction à l'écoulement des urines prouvée par une courbe obstructive à la scintigraphie rénale dynamique dans

53,3% des cas (Figure 4), et sur l'apparition d'épisodes de pyélonéphrites aiguës malgré un traitement antibiotique prophylactique dans 26,7% des cas (Tableau 2).

TABLEAU 2 : CRITERES DE L'INDICATION OPERATOIRE EN FONCTION DE L'UROPATHIE.

	Récidive de pyélonéphrite	Dégradation de la FRR	Obstruction à la scintigraphie
SJPU	2/7 (28,57%)	6/7 (85,71%)	4/7 (57,14%)
Méga-uretère	0/4 (0%)	1/4 (25%)	4/4 (100%)
RVU	2/4 (50%)	3/4 (75%)	0/4 (0%)

Les suites opératoires immédiates ont été simples pour tous les patients. Dans le cadre de leurs suivi ils ont bénéficié d'une surveillance clinique, biologique et radio-scintigraphique selon le calendrier suivant : consultation en postopératoire à un mois avec un examen clinique et un ECBU, l'échographie rénale est demandée à trois mois et une scintigraphie rénale à six mois.

Les résultats opératoires à long terme étaient satisfaisants, avec un recul moyen de $27 \pm 14,2$ mois. On a noté la disparition des épisodes infectieux urinaires, la stabilisation de la fonction rénale relative aux examens scintigraphiques post opératoires et la levée de l'obstruction. On a constaté cependant la persistance de la dilatation des cavités excrétrices aux examens échographiques de contrôles.

DISCUSSION

Actuellement le diagnostic des uropathies malformatives est posé en anténatal grâce à l'échographie obstétricale de routine ; le taux international du dépistage anténatal de ces anomalies est de l'ordre de 60 à 70 % [3, 4]. Ce taux est encore faible dans les pays en voie de développement, il est estimé à 7 % en Tunisie [5].

En postnatal, l'infection urinaire est la circonstance de découverte la plus rencontrée dans la littérature [6], elle est révélatrice dans 74 % des cas dans la série de Kahloul et al [7], elle est de l'ordre de 86,7 % dans notre travail. Le diagnostic peut se faire aussi à l'occasion d'une douleur lombaire, d'une hématurie ou d'une rétention urinaire [8, 9]. La découverte peut être fortuite, suite à un examen systématique ou à une échographie abdominale faite pour une autre pathologie [10]. L'échographie est l'examen réalisé en première intention ; elle permet une étude morphologique des reins et participe au diagnostic et au suivi des ces uropathies [11].

L'urétrocystographie radiologique est le seul examen permettant d'affirmer le reflux vésico-urétéral et de le grader [12]. Cet examen est essentiel pour la détection des malformations urétrales et vésicales. Sa pratique est systématique pour la majorité des auteurs au décours d'une infection urinaire récidivante chez l'enfant ou seulement en cas de présence d'anomalies objectivées à l'échographie [13] [14]. En effet 88% des échographies réalisées après un premier épisode de pyélonéphrite aiguë étaient normales [12, 15].

Dans notre pratique quotidienne nous préconisons cet examen devant une récurrence de pyélonéphrite aiguë ou une anomalie des voies urinaires dépistée à l'échographie.

La place de l'urographie intraveineuse dans l'évaluation des uropathies malformatives est actuellement réduite, du fait de la disponibilité de nouvelles techniques comme la scintigraphie rénale et l'uro-imagerie par résonance magnétique [16]. L'uro-IRM pratiquée chez deux patients de notre étude avait permis d'étudier la morphologie de l'arbre urinaire, de faire l'évaluation de la fonction rénale et d'identifier l'existence d'un obstacle à l'écoulement des urines [12] [17]. La scintigraphie rénale au DTPA ou au MAG3, couplée à l'épreuve d'hyperdiurèse au furosémide est devenue un examen indispensable en matière d'uropathies obstructives. Cet examen permet la distinction entre les dilatations obstructives et celles sans obstacles, élément clé de l'indication opératoire. La scintigraphie au DMSA est l'examen de choix pour quantifier la filtration rénale séparée et apprécier le retentissement sur le parenchyme rénal [18, 19]. Il n'existe pas à l'heure actuelle un examen incontestable capable de préciser si un bassin dilaté est obstructif ou non. Koff définit l'obstruction comme un obstacle à l'écoulement normal des urines qui, non traité, entraîne une altération progressive de la fonction du rein dilaté. Aujourd'hui, la majorité des auteurs reprennent cette théorie selon laquelle il n'y a pas d'obstruction prouvée, s'il n'y a pas d'altération de la fonction rénale différentielle [20, 21].

La moyenne d'âge des patients de la série de Kahloul et al [5] qui ont nécessité une correction chirurgicale est de 38,4 mois, dans notre étude cette moyenne est estimée à 52,4 mois (DNS $p=1,000$).

Toutes les séries font état d'une prédominance du syndrome de jonction pyélo-urétérale par rapport aux autres uropathies [22, 23]. Dans notre étude cette affection représente 46,7% de l'ensemble des uropathies de découverte post-natale.

Les possibilités thérapeutiques des uropathies malformatives sont modulées en fonction du type de l'uropathie, de l'âge, de l'état de l'enfant au moment du diagnostic et du mode de découverte de l'anomalie. Il faut bien distinguer les uropathies complexes qui menacent la fonction rénale et le pronostic vital, de celles, non compliquées, sans ou avec peu de retentissement sur le parenchyme rénal [5].

Les indications du traitement chirurgical prennent en compte la possibilité de l'amélioration spontanée de l'uropathie par simple maturation tissulaire et la faible incidence des complications postopératoires des patients opérés tardivement, poussant certaines équipes à intervenir qu'en cas d'altération de la fonction rénale relative [24]. Dans notre étude les indications opératoires sont représentées par les épisodes de pyélonéphrites ; l'obstruction avec hydronéphrose mal tolérée et la dégradation de la fonction rénale différentielle supérieure à 5 %.

En cas d'atteinte bilatérale : les indications chirurgicales sont plus larges et plus précoces, en cas d'atteinte de la fonction rénale globale la chirurgie étant éventuellement précédée d'un drainage externe par néphrostomie percutanée [24].

Le passage d'une conduite abstentionniste, basée sur la capacité d'évolution spontanée de l'uropathie, à un traitement chirurgical est guidé par l'impératif de la préservation de la fonction rénale, évitant l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale. On estime que les uropathies malformatives sont à l'origine de 27 % des IRT avant l'âge de 5 ans [25] [26].

CONCLUSION

Le traitement chirurgical des uropathies malformatives de découvertes post-natales fait suite à l'échec du traitement conservateur, dont le calendrier de la surveillance radio-scintigraphique n'est pas toujours respecté par les parents. Ce traitement chirurgical même si il ne restaure pas une fonction rénale relative normale, il permet de stopper son altération évitant souvent l'aboutissement à l'insuffisance rénale terminale.

REFERENCES

- [1] N. Kahloulb, R. Fatnassi, F. Amri. Les uropathies malformatives chez l'enfant : à propos de 71 cas. Journal de pédiatrie et de puériculture 2010 : 23, 131—137.
- [2] D.D. Batouche, M. Sadaoui, Z. Mentouri-Chenntoufa. Uropathie malformative et son évolution vers l'insuffisance rénale chronique chez l'enfant au CHU d'Oran. dialyse / Néphrologie & Thérapeutique 2013 : 9.
- [3] Langer, B. Pyélectasie. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2002 : 32:293—9.
- [4] G.Podevin, M.Marechaud. Stratégie diagnostique postnatale des uropathies malformatives dépistées avant la naissance. Arch Pediatr 1997 : 4:414—5.
- [5] Salem YH, Majd M, Rushton HG, Belman AB. Outcome analysis of pediatric pyeloplasty as a function of patient age, presentation and differential renal function. J Urol 1995;154:1889—93.
- [6] M.Saeed. The major causes of chronic renal insufficiency in Syrian children: A one-year, single-center experience. Saudi J Kidney Dis Transplant 2005;16:84—8.
- [7] F. Nouira, Y.O.M.S., Y. Ben Ahmed, S. Ghorbel, R. Khemakhem, A. Charieg, S. Jlidi, B. Chaouachi (2011) Anomalie de la jonction pyélo-urétérale de diagnostic anténatal : traitement chirurgical ou médical ? Journal de pédiatrie et de puériculture 24, 229—235
- [8] B. Akdogan, S.Keskin, B.Burgu, S.Tekgul. Significance of age-specific creatinine levels at presentation in posterior urethral valve patients. J Pediatr Urol 2006 : 2:446—52.
- [9] MS.Ansari, A.Mandhani, D.Dubey, A.Srivastava, R.Kapoor, et al. Delayed presentation in posterior urethral valve: Longterm implications and outcome. Urology 2007 :71:230—4
- [10] Mhiri R, Khemakhem R, Boukadi A, Ben Khalif AS, Cadhi A, et al. Le méga-uretère primitif obstructif de l'enfant à propos de 34 observations. Rev Maghr Pediatr 2001: 11:299—305.
- [11] RD.Bruyn. Postnatal investigation of fetal renal disease. Semin Fetal Neonat Med 2008 :13:133—41.
- [12] C.Grapin-Dagorno, A.Bensman. Infection urinaire et reflux vesico-urétéral de l'enfant. EMC- traité de médecine Akos 2015 :10 (3);1-8.
- [13] P.Cochat, A.Liutkus, C.Mourani, J.Exantus, C.Akatcherian. Néphrologie pédiatrique dans les pays en développement. Arch Pediatr 2005 : 12:723—5.
- [14] Lacobelli S, Guignard JP. Infections urinaires en pédiatrie. Arch Pediatr 2009: 16:1073—9.
- [15] A. Hoberman, M.Charron, RW. Hickey, M.Baskin, DH. Kearney, ER. Wald. Imaging Studies after a First Febrile Urinary Tract Infection in Young Children. The new england journal of medicine 2003: vol. 348 no. 3.
- [16] P.Diallo, F.Jacquemard, F.Kieffer, V.Mirlesse, S.Romand, P.Thulliez. Pathologie urinaire foetale. Encycl Méd Chir Pédiatrie 2004: 4-004-A-30.
- [17] LS.Medina, AR. Altman NR. Vesicoureteral reflux imaging in children: Comparative cost analysis. Acad Radiol 2003 :10:139—44.
- [18] F.Bouissou. Uronéphropathies dépistées in utero. Quelle stratégie pour le suivi postnatal ? . Arch Pediatr 2000 : 7:713—6.
- [19] F.Saint, ML.Saint, D.Legeais, L.Lemaitre, JP.Bailleul, J. Biserte J. Méthodes diagnostiques de l'obstruction de la voie excrétrice supérieure : quels sont les examens disponibles en 2001? Prog Urol 2001: 11:602—9.
- [20] SA.Koff. Problematic ureteropelvic junction obstruction. J Urol 1987 :138:390.
- [21] JE.Heinlen, BC.Bright , BP.Kropp, JB.Campbell , D.Frimberger. Operative versus non-operative management of ureteropelvic junction obstruction in children. Urology 2009: 73:521—5.
- [22] B.Cohen, SM.Goldman, M.Kopilnick , AV.Khurana ,JO. Salik. Ureteropelvic junction obstruction: its occurrence in three members of a single family. J Urol 1978 : 120:361—4.
- [23] H.Boujnah, KTissaoui , S.Zmerli. La maladie de la jonction pyélo-urétérale chez l'adulte (215 cas chez 194 malades) 1989. J Urol 95:217—20.
- [24] G. Audry , A. Bonnard. Particularités du traitement de l'anomalie de la jonction pyélo-urétérale chez l'enfant. Annales d'urologie – EMC Urologie 2006 : 40 28—38.
- [25] C. Grapin, F. Auber, P. de Vries, G. Audry, P. Helardot. État des connaissances Prise en charge post-natale des uropathies de découverte anténatale. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 2003 : 32 n 4, 300-313.
- [26] Roth KS, Carter WH, Chan JC. Obstructive nephropathy in children: long-term progression after relief of posterior urethral valves. Pediatrics 2001: 107 : 1004-10.

Auteur correspondant : (RIAD.ADJERID) ; Service de chirurgie pédiatrique Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran.

Adresse e-mail : riad.adjerid@gmail.com



ARTICLE ORIGINAL

ORGANISATION D'UNE ACTIVITE D'IRM PEDIATRIQUE SOUS ANESTHESIE GENERALE : RESULTATS D'UNE ETUDE A L'EHS CANASTEL ORAN.

N. Aouffen, L. Hammad, N. Tabel Aoul, Z. Addou, K. Abdelouahab, K. Belhabich,
M. Moussati, S. Mir, S. Abada.

Service de Réanimation Polyvalente, EHS Canastel Oran – Algérie

Correspondance : Aouffen Nabil, Université d'Oran1 Ahmed Ben Bella, Faculté de Médecine-Oran, Algérie.

Courriel : n.aouffen@facmed-univ-oran.dz

Résumé :

Introduction : Les anesthésistes sont de plus en plus sollicités pour des interventions en dehors du bloc opératoire. L'organisation d'une activité d'IRM pédiatrique sous anesthésie présente un certain nombre de contraintes liées à l'environnement qu'il est nécessaire de connaître afin de s'y préparer correctement. Certains gestes imposent l'anesthésie générale, d'autres actes exigent uniquement d'obtenir l'immobilité de l'enfant (IRM).

Objectif : Connaître les modalités de prise en charge anesthésique pour réaliser les IRM pédiatriques.

Matériel et Méthodes : Etude rétrospective et descriptive, réalisée en collaboration avec le Service d'Imagerie Médicale et de Radiologie EHS Canastel, sur une période de 17 mois. Incluant les enfants âgés de un mois à 15 ans. La néonatalogie était exclue. Les résultats étaient exprimés en valeur absolue et en pourcentage. Les données ont été traitées et analysées à l'aide du logiciel SPSS 20.0.

Résultats : Nous avons recensé 212 enfants, l'âge moyen de 3 ans, le sex-ratio de 1.47, le poids moyen = 14.5 kg et 92.4 % des enfants classés ASA I. La durée moyenne de l'anesthésie était de 56 min. L'IRM était réalisée dans le cadre de l'urgence dans 27% des cas et pour une pathologie cérébrale dans 68% des cas.

L'induction réalisée soit avec le propofol ou le sévoflurane et dans 84 % des cas entretenue avec les halogénés. Les enfants étaient tous admis en SSPI attenante à la salle d'IRM, pour une durée de surveillance inférieure à une heure dans 72% des cas.

Conclusion : Activité hors bloc ne peut pas être considérée comme une activité marginale ou exceptionnelle. L'immobilité de l'enfant et la maîtrise de son agitation sont les problèmes majeurs de l'IRM en pratique pédiatrique. Le risque de complication respiratoire nécessite une prise en charge rigoureuse et un environnement adapté le plus sécurisé possible.

Mots clés : Anesthésie pédiatrique, Sédation, IRM, Surveillance, Ambulatoire, Amélioration de la qualité.

Summary :

Introduction : Anesthesiologists are increasingly solicited for interventions outside the operating room. The organization of a pediatric MRI activity under anesthesia presents a number of constraints linked to the environment it is necessary to know in order to prepare properly. Some actions require general anesthesia (chemo embolization, stereotactic radio surgery ...), others require only acts to get the child's immobility (MRI, radiotherapy...). Objective : Knowing the anesthetic management arrangements to achieve the pediatric MRI. Materials & Methods : Retrospective and descriptive study, carried out in collaboration with the Department of Medical Imaging and Radiology EHS Canastel, over a period of 17 months. Including children aged one month to 15 years. Neonatology was excluded. The results were expressed as absolute value and percentage. The data were processed and analyzed using SPSS 20.0 software. Results : We identified 212 children, average age of 3 years, the sex ratio of 1.47, the average weight = 14.5 kg, 92.4% of children classified ASA I. The mean duration of anesthesia was 56 min. MRI was performed as part of the emergency in 27% of cases and for a brain pathology in 68% of cases. The induction is performed with propofol or sevoflurane and 84% of cases maintained with sevoflurane. The children were all admitted post-interventional treatment room adjacent to the MRI room, for a period of monitoring less than one hour in 72% of cases. Conclusion : Activity outside the operating room can not be considered as a marginal or exceptional activity. The immobility of the child and the mastery of his agitation are the major problems of MRI in pediatric practice. The risk of respiratory complications requires careful management and a suitable environment as secure as possible.

Keywords: Pediatric Anesthesia, Sedation, Pediatric MRI, Monitoring, Ambulatory, Quality improvement

INTRODUCTION

Les anesthésistes sont de plus en plus sollicités pour des interventions en dehors du bloc opératoire. La prise en charge des enfants en hors site présente un certain nombre de contraintes liées à l'environnement qu'il est nécessaire de connaître afin de s'y préparer correctement. Certains gestes imposent l'anesthésie générale (chimio embolisation, radio chirurgie stéréotaxique, etc...). Dans d'autres cas, il s'agit uniquement d'obtenir l'immobilité de l'enfant (IRM, radiothérapie, etc...). L'IRM se veut une technique assez exigeante pour l'enfant qui est tenu de demeurer presque immobile dans un espace restreint pendant 20 à 60 minutes. Le long tunnel de l'appareil d'IRM peut paraître intimidant pour certains et causer un sentiment de claustrophobie chez bien d'autres encore.

La réalisation d'une IRM chez un enfant exige une sédation, voire une anesthésie générale. Une anesthésie est proposée pour les jeunes enfants ou pour ceux qui ne peuvent rester immobiles. Pour cet examen, l'ambulatoire est possible. La consultation d'anesthésie est obligatoire avant l'examen pour faire le point sur l'état clinique de l'enfant, la description de l'anesthésie, les consignes de jeûne et de l'ambulatoire. Le jour de l'examen les consignes de jeûne doivent être respectées et une prémédication standard sera donnée avant l'arrivée en salle d'anesthésie.

On doit permettre à un parent d'accompagner le patient pédiatrique sans sédation dans la salle d'IRM et de rester jusqu'à l'endormissement de l'enfant s'ils le souhaitent. Après l'examen, l'enfant sera emmené à la salle de réveil (SSPI) afin de le surveiller jusqu'au réveil complet. La sédation consciente est sécuritaire et très efficace lorsqu'elle est pratiquée par une équipe spécialisée [1].

Il est essentiel de bien connaître les soins en réanimation cardio-respiratoire pédiatrique et de disposer des médicaments et de l'équipement nécessaires à la réanimation des enfants de tout âge et de toute taille [2].

La sélection des enfants proposés pour une anesthésie générale est une étape importante, rarement conduite par les anesthésistes eux-mêmes. L'analyse de la personnalité de l'enfant est très contributive [3].

Dans une série de 4232 séances itératives d'irradiation, l'évaluation de la nécessité d'une sédation, basée sur 5 items (jeune âge, anxiété, complexité du traitement, immaturité émotionnelle, antécédent de non-compliance) s'est révélée correcte dans 89% des cas [4]. Un jeune nourrisson est généralement calmé par un biberon. Les enfants plus âgés peuvent être raisonnés. Il s'agit donc le plus souvent d'enfants âgés de 1 à 5 ans, d'enfants autistes ou porteurs d'un retard psychomoteur qui solliciteraient une anesthésie [5].

Ainsi, dans une autre série de 1857 enfants devant subir une IRM, 87% des enfants de moins de 5 ans, ont nécessité une sédation contre 4,5% des moins de 10 ans [6].

L'IRM impose donc des contraintes techniques spécifiques, le matériel anesthésique doit donc être exempt de composants ferromagnétiques, face à toutes ces contraintes et en l'absence de recommandations, nous avons mené une étude visant à établir un panorama des prises en charge anesthésiques proposées aux enfants devant bénéficier d'une IRM dans notre établissement.

OBJECTIF DE L'ETUDE

Connaître les modalités de prise en charge anesthésique dans l'établissement pour réaliser les IRM pédiatriques. Le but de l'étude : de répondre à une partie des grandes questions et des controverses dans le domaine de l'évolution des procédures d'anesthésie ou de sédation pédiatrique.

MATERIELS ET METHODES

Etude rétrospective et descriptive, réalisée par le service de Réanimation polyvalente et en collaboration avec le Service d'Imagerie Médicale et de Radiologie-EHS Canastel Oran, sur une période de 17 mois, allant du 1er Octobre 2013 au 28 Février 2015, incluant tous les enfants âgés de un mois à 15 ans. La néonatalogie était exclue.

C'était l'équipe d'anesthésie pédiatrique qui pratiquait ces anesthésies ou sédations hors sites. L'induction anesthésique était réalisée dans une salle de pré anesthésie attenante à l'IRM, l'enfant anesthésié en présence des parents, sur un brancard directement adaptable à l'appareil d'IRM où il restait positionné jusqu'à son transfert en SSPI.

L'anesthésie générale (AG) était induite par une concentration de 6 % de sévoflurane administré au masque facial (MF). Les parents étaient invités à sortir de la salle d'induction une fois l'enfant endormi. Après la pose d'une voie veineuse périphérique, l'enfant était installé dans le tunnel d'IRM. L'anesthésie était entretenue sous masque laryngé (ML) [7,8] par une concentration inférieure à une CAM de sévoflurane et un mélange air/oxygène administrés en ventilation spontanée à travers un circuit de Bain par un appareil « compatible IRM » permettant si besoin une ventilation contrôlée.

Les fréquences cardiaque et respiratoire, la pression artérielle, la capnographie, la SpO2 et les concentrations inspirée et expirée d'halogéné étaient surveillées par un moniteur compatible avec l'IRM de type Verris™ de Medrad. Un écran déporté permettait de surveiller ces paramètres depuis la salle d'induction où l'enfant suivant était installé pour être endormi.

Le ventilateur et le laryngoscope utilisés pour l'IRM étaient compatibles (Dräger® Fabius MRI).

L'examen terminé, l'enfant était transféré en SSPI en présence de ses parents conformément aux recommandations de la SFAR/ADARPEF et au décret du 4 Décembre 1994[9].

Un liquide clair était proposé dès le réveil complet et la sortie autorisée dès le retour à des activités normales. Toutes les données recueillies sur fiches préétablies. Les résultats exprimés en valeur absolue et en pourcentage. L'analyse des données a été traitée à l'aide du logiciel SPSS 20.0.

RESULTATS

L'activité (Consultation + AG) a été assurée par un seul anesthésiste pédiatrique. Nous avons recensé 212 enfants, la majorité des enfants était classée ASA 1 à 3 (92.4 % des enfants ASA I, 7.1 % ASA II et 0.5% ASA III), l'âge moyen était de 3 ans avec des extrêmes [1 mois - 15 ans], Cf. **Tableau 1**.

Le sex- ratio = 1.47, le poids moyen = 14.5 kg [3- 56 kg] et la durée moyenne de l'anesthésie était de 56 min [30-73 min]. L'IRM était réalisée dans le cadre de l'urgence dans 27% des cas.

Age	%
< 6 mois	7
6 mois – 6 ans	76
> 6 ans	17

Tableau 1 : Répartition des AG selon l'âge.
« Quelle anesthésie pour les IRM en pédiatrie, Mars 2015 »

La majorité des IRM répondait à des pathologies neurologiques où dominaient comitialité, neurofibromatoses et retards psychomoteurs. Cf. **Tableau 2**.

Pathologie	%
Troubles neurologiques	54
Epilepsie isolée	14
Oncologie	18
Ophtalmologique	12
Autres	2

Tableau 2 : Pathologies explorées par IRM.
« Quelle anesthésie pour les IRM en pédiatrie, Mars 2015 »

Dans 80 % des cas, la consultation pré anesthésique a été réalisée la semaine précédant l'examen. Seuls trois enfants âgés de moins d'un an (deux états de mal convulsif et une maladie métabolique sévère) étaient hospitalisés.

Deux AG ont été contre-indiquées, l'une pour mauvais rapport bénéfice-risque et l'autre pour inadéquation de l'IRM à la pathologie proposée.

Plus de la moitié des AG ont été induites en présence des parents sans prémédication médicamenteuse. Les éventuels traitements anti comitiaux avaient été administrés environ deux heures avant.

L'induction a été inhalatoire dans 52% des cas, contre 42% induction intraveineuse et 8% des enfants ayant réclamé une induction IV associant narcotique et morphinique réalisée par du propofol.

La durée moyenne d'induction, incluant la pose de la voie veineuse périphérique systématique dans 92% des cas et du ML, a été de dix minutes. Aucun incident n'a été noté.

Dans notre série, 36% des équipes seulement intubaient systématiquement les enfants alors que 24% intubaient ou posaient un ML, 20% utilisaient systématiquement un ML et 20% utilisaient un MF avec canule de Guedel. Dans notre étude, une ventilation contrôlée a été nécessaire chez 32% des cas, contre 52 % des enfants seulement étaient laissés en ventilation spontanée, mais une courte assistance manuelle a été utilisée chez la plupart des enfants inférieure à 6 kg (soit 16%) pour normaliser une hypercapnie en rapport avec l'espace mort du circuit de Bain.

L'entretien de l'anesthésie était réalisé dans 84% des cas avec des halogénés et avec du propofol dans 16% des cas. La durée moyenne de l'examen, était peu ou pas modifiée par l'injection IV de gadolinium, a été de 56 minutes [30-73 min].

Cinq incidents ont été notés : deux bronchospasmes traités ;

un laryngospasme par micro-inhalation avec dé saturation (SaO₂ 85 %) sans bradycardie ni séquelle chez un nourrisson de huit mois ayant nécessité l'ablation du ML, une assistance au MF, l'aspiration pharyngée de lait digéré et le repositionnement d'un ML ;

Un réveil pendant l'examen (omission du relai par sévoflurane) ; une réaction cutanée généralisée après injection de gadolinium chez un bébé de huit mois, traité par corticoïdes IV et autorisé à sortir deux heures plus tard avec consultation chez son médecin traitant.

Tous les enfants ont été admis en SSPI attenante à la salle d'IRM, avec un personnel exclusivement dédié à la surveillance de ces enfants. La durée moyenne du séjour a été de 25 minutes. Elle était inférieure à une heure dans 72 % des cas rapportés par l'enquête.

Les anesthésies avec intubation trachéale avaient les durées de surveillance les plus longues.

Deux enfants dont la SpO₂ était inférieure à 92 % ont bénéficié d'une courte oxygénothérapie sans complications tandis que 4 % ont présenté des vomissements traités par ordansétron IV.

Dans 83% des cas une hospitalisation de jour était réalisée. Ci-dessous sont énumérés les techniques d'anesthésies utilisées, les dispositifs pour contrôler les voies aériennes supérieures et les modes ventilatoires utilisés, Cf. **Tableau 3**.

Caractéristiques	%
Prémédication systématique	52%
Parents présents à l'induction	52%
Induction inhalatoire de préférence	52%
Induction intraveineuse au choix	40%
Induction associant narcotique morphinique	8%
Entretien avec les halogènes	84%
Entretien avec du propofol	16%
Mise en place d'une voie veineuse	92%
Intubation systématique	36%
Masque laryngé systématique	20%
Intubation ou masque laryngé	24%
Canule oropharyngée/O₂ au masque	20%
Enfant en ventilation spontanée	52%
Ventilation contrôlée	32%
Ventilation contrôlée ou spontanée	16%

Tableau 3 : Techniques d'anesthésies utilisées, dispositifs pour contrôler les voies aériennes supérieures et modes ventilatoires utilisés
«Quelle anesthésie pour les IRM en pédiatrie, Mars 2015 »

DISCUSSION

Notre étude dresse un panorama de la prise en charge anesthésique des enfants bénéficiant d'une IRM dans notre établissement. Elle n'est pas totalement exhaustive puisqu'elle n'a concerné que le service d'imagerie médicale et de radiologie de notre établissement et a exclu toutes les autres structures de soins à Oran (CHU, EHU & HMRU). Ceci permet de dresser un tableau pas très proche de la réalité de la prise en charge anesthésique des CHU pour des IRM pédiatriques.

Le résultat principal de l'étude est que la pratique de ces anesthésies est confiée dans la majorité des cas à des anesthésistes pédiatres. Il faut voir là une approche pragmatique, car l'anesthésie de ces enfants est réalisée par des praticiens ayant une activité pédiatrique exclusive ou, à défaut, habituelle. La volonté d'éviter une pratique « occasionnelle », reconnue comme facteur de risque de survenue de complication anesthésique est donc bien une réalité dans les CHU [10]. À l'heure actuelle aucun protocole n'est recommandé par les sociétés savantes (SFAR, ADERPEF, ...) pour l'anesthésie dans le cadre

d'une IRM mais il existe des lignes directrices de pour la pratique de l'anesthésie hors bloc l'ASA2008. Il semble cependant que les sédations réalisées par les radiologues ou par des infirmières spécialisées en anesthésie comme cela se pratique dans les pays anglo-saxons sont peu fréquentes en France et même en Algérie [11, 12].

Les sédations réalisées par des non-anesthésistes exposent à un taux d'échec d'examen important pouvant aller jusqu'à 13 %, ainsi qu'une responsabilité reportée sur un médecin non présent lorsque ces sédations sont réalisées par des non-médecins [13].

En Algérie, l'anesthésiste-réanimateur occupe une place centrale dans la prise en charge des anesthésies à l'IRM chez ces enfants. Nous ne sommes plus à cette époque encore proche où les salles d'IRM représentaient une sorte de terra incognita de l'anesthésie [14]. Cependant, si les difficultés de monitoring sont surmontées, il demeure le problème des ventilateurs qui sont utilisables tels que l'Airox™, AXR1-A (Bio MS), Titus™ (Dräger), l'Oxylog™ 1000 (Dräger), Compact™ S/5 (Datex-Ohmeda).

Tous ces ventilateurs ne permettent pas de ventiler en faible débit de gaz frais, ce qui pose des problèmes de pollution de la salle et entraîne une consommation élevée de gaz halogéné.

La technique choisie doit tenir compte de la durée relativement courte de l'acte sans stimulation nociceptive autre qu'auditive, de l'immobilité nécessaire pour l'acquisition des images, de l'absence d'accès à la tête pendant la procédure et de l'intérêt de réaliser ce geste en ambulatoire.

En revanche, d'après nos résultats il semble exister un certain consensus pour le choix des agents d'induction et d'entretien. L'induction est réalisée soit avec le propofol ou le sévoflurane et dans 84 % des cas l'anesthésie est entretenue avec les halogénés. Dans les autres pays, les pratiques utilisées par les anesthésistes sont similaires.

En Espagne et en Grande Bretagne l'induction est inhalatoire avec du sévoflurane, l'entretien est réalisé aussi avec du sévoflurane et l'enfant est maintenu en ventilation spontanée [15, 16].

Au Canada l'anesthésie totale intraveineuse est préférée [17, 18]. L'administration d'halogénés semble bien adaptée à l'AG pour IRM [16, 19].

Notre enquête a permis de décrire les différentes modalités de prise en charge anesthésique réalisée pour une IRM pédiatrique à l'EHS Canastel à Oran. Une récente enquête Française menée auprès de 28 CHU a montré que pour 80 % d'entre eux, lorsque l'anesthésie générale était choisie, la prise en charge en était assumée par les équipes d'anesthésie pédiatrique [20]. Par ailleurs chez l'enfant, l'IRM a d'abord été prescrite presque exclusivement en vue d'explorations neurologiques.

Ses indications se sont ensuite élargies [21] et elle contribue aujourd'hui au diagnostic et/ou au suivi de pathologies variées comme les maladies cancéreuses, ostéo-articulaires, urologiques, ORL et même certaines maladies plus spécifiques à la pédiatrie comme les maladies mitochondriales.

Notre étude ne permet pas de répondre à certaines questions que l'on se pose a posteriori à savoir :

Quelle est la proportion d'enfants bénéficiant d'une IRM sans anesthésie ?

Sur quels critères l'indication de l'anesthésie générale est-elle retenue (l'âge, les pathologies, les handicaps ou un échec à un premier examen...)?

Qui bénéficie d'une sédation sans anesthésiste ?

Il serait intéressant aussi d'évaluer l'organisation de cette prise en charge en matière de :

Prise de rendez-vous,

consultation d'anesthésie,

Critères d'anesthésie ambulatoire, secteur d'hospitalisation, etc....

Les contraintes techniques de l'IRM ne constituent plus, sauf dans une minorité de cas, un obstacle à la réalisation de l'anesthésie dans les conditions habituelles de monitoring. La grande majorité des CHU sont équipés d'un matériel de monitoring permettant aux enfants de bénéficier de l'avancée technologique que représente l'IRM [14, 22]. La technique choisie doit tenir compte :

*de la durée relativement courte de l'acte sans stimulation nociceptive autre qu'auditive,

*de l'immobilité nécessaire pour l'acquisition des images,

*de l'absence d'accès à la tête pendant la procédure,

*de l'intérêt de réaliser ce geste en ambulatoire [23, 24].

La consultation pré anesthésique doit être réalisée par l'anesthésiste assisté d'une infirmière. Elle vise surtout à mettre l'enfant en confiance en utilisant des moyens adaptés à son niveau de compréhension pour lui expliquer clairement ainsi qu'à ses parents l'organisation, durée de l'examen, délai avant sortie... et le déroulement de l'anesthésie.

Bien menée, cette « préparation psychologique » a pour but premier d'éviter une prémédication médicamenteuse susceptible de retarder le réveil et contraignant à différer la sortie. La consultation recueille le consentement éclairé des parents [25] et permet parfois de proposer à un enfant que l'on découvre suffisamment mature de recourir à une simple sédation, voire de s'abstenir de toute administration médicamenteuse.

Les consignes de jeûne habituelles adaptées à l'âge de l'enfant, le respect des horaires et le suivi des traitements en cours (notamment des traitements anti-comitiaux) sont énoncées à cette occasion et rappelées sur un document écrit remis aux parents.

Le jour de l'examen, l'enfant est admis le plus tard possible afin de minimiser le stress de l'attente. La présence des parents lors de l'induction est discutée [26, 27]. Elle peut être utile, notamment dans le cas de parents investis qui concourent à atténuer le stress des enfants dont la pathologie a nécessité de nombreuses anesthésies/sédations avec phobie du masque ou arachnophobie.

L'administration d'halogénés nous semble adaptée à l'AG pour IRM [16, 19]. Le bénéfice essentiel réside dans une perte de conscience et un réveil rapides. Le risque, majoré par l'absence de prémédication, est surtout lié à l'utilisation de sévoflurane :

Agitation au réveil plus fréquente qu'avec le propofol [28], et éventualité faible de tracés EEG épileptoïdes ou de survenue de mouvements cloniques [29]. Bien qu'aucun patient, même épileptique, n'ait présenté de tels mouvements dans cette série, il est prudent de disposer d'une benzodiazépine immédiatement utilisable.

Le sévoflurane a été retenu pour assurer l'entretien de l'AG, d'une part, en raison de sa tolérance et, d'autre part, pour des motifs économiques. Le circuit de Bain nécessitait en effet un débit de gaz frais ≈ 10 l qui aurait amené à une consommation importante de sévoflurane, et donc beaucoup plus onéreux.

Le principal inconvénient de l'isoflurane administré en ventilation spontanée est la survenue d'une hypotension artérielle souvent transitoire [30].

L'induction par propofol IV, réalisée uniquement à la demande de l'enfant, retarde réveil et sortie en raison de l'élimination plus lente du médicament.

Dans ce contexte, l'évaluation de la balance bénéfice-risque est en faveur du recours à une AG inhalatoire, en outre privilégiée par la plupart des enfants lors de la consultation.

En tout état de cause, l'induction nécessite la présence de deux personnes, l'anesthésiste et une infirmière.

L'absence de stimulation algique permet d'entretenir l'AG avec une concentration d'halogéné inférieure à un MAC en proscrivant l'utilisation de protoxyde d'azote afin d'en éviter les effets secondaires (nausées...).

CONCLUSION

L'anesthésie des enfants à l'IRM à l'EHS Canastel Oran n'obéit pas à un protocole particulier, mais elle est confiée à des équipes spécialisées en Pédiatrie. Il s'agit d'une activité qui ne peut pas être considérée comme une activité marginale ou exceptionnelle.

L'immobilité de l'enfant et la maîtrise de son agitation sont les problèmes majeurs de l'IRM en pratique pédiatrique. Ainsi que le risque de complication respiratoire qui nécessite une prise en charge rigoureuse et un environnement adapté le plus sécurisé possible.

L'importance de ce sujet devrait inciter à élaborer des recommandations sur l'équipement compatible avec les champs électromagnétiques et sur les modalités d'anesthésie.

Dans une configuration géographique adaptée, il est possible à un anesthésiste réanimateur assisté de deux soignants de réaliser avec efficacité, qualité et sécurité un programme réglé d'AG pour IRM chez l'enfant.

Un matériel spécifique, une surveillance standard, un personnel formé et une planification adéquate doivent être la norme de toutes les AG pour IRM [24, 25]. L'anesthésiste doit dire ce qu'il va faire et dire ce qu'il a dit afin de ne pas trahir la confiance de l'enfant. Une collaboration étroite avec le radiologue est plus que nécessaire.

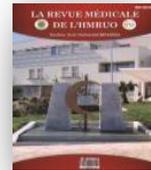
"L'art de la médecine consiste à distraire le malade pendant que la nature le guérit" Voltaire

Conflit d'intérêt :

Aucun conflit d'intérêt.

REFERENCES

- [1] N. Kahloulb, R. Fatnassi, F. Amri. Les uropathies malformatives chez l'enfant : à propos de 71 cas. *Journal de pédiatrie et de puériculture* 2010 ; 23, 131—137.
- King, W.K., Stockwell, J.A., DeGuzman, M.A., Simon, H.K. and Khan, N.S. Evaluation of a pediatric-sedation service for common diagnostic procedures. *Academic Emergency Medicine*, 13 (6) :673-676, 2006.
- [2] Côté, C.J., Notterman, D.A., Karl, H.W., Weinberg, J.A. and McCloskey, C. Adverse sedation events in pediatrics: A critical incident analysis of contributing factors. *Pediatrics*, 105(4Pt.1) :805-814, 2000.
- [3] Voepel-Lewis T, Malviya S, Prochaska G, Tait AR. Sedation failure in children undergoing MRI an CT : istemperament a factor. *PaediatrAnaesth* 2000 ; 10:319-23.
- [4] Seiler G, De Vol E, Khafaga Y, Gregory B, Al-Shabanah M, Valmores A, Versteeg D, Ellis B, Mustafa MM, Gray A. Evaluation of the safety and efficacy of repeated sedations for the radiotherapy of young children with cancer : a prospective study of 1033 consecutive sedations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; 49:771-83.
- [5] Gozal D, Drenger B, Levin PD, Kadari A, Gozal Y. A pediatric sedation/anesthesia program with dedicated care by anesthesiologists and nurses for procedures outside the operating room. *J Pediatr* 2004 ; 145:47-52.
- [6] Keengwe IN, Hegde S, Dearlove O, Wilson B, Yates RW, Sharples A. Structured sedation programme for sedation programme for magnetic resonance imaging examination in children. *Anaesthesia* 1999; 54:1069-72.
- [7] Wedekind LV, Krier C. The laryngeal mask – an overview 1983–1993. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1993 ; 28:137–47.
- [8] Ecoffey C. Le masque laryngé en pédiatrie quand ? Comment ? *Ann Fr Anesth Reanim* 2003 ; 22:648–52.
- [9] Akin P, Bazin G, Bing J, Courrèges P, Dalens B, Devos AM, et al. SFAR Recommandations pour les structures et le matériel de l'anesthésie pédiatrique *Ann Fr Anesth Reanim* 2000 ; 19 :fi168–1172.
- [10] Auroy Y, Ecoffey C, Messiah A, Rouvier B. Relationship between complications of pediatric anesthesia and volume of pediatric anesthetics. *Anesth Analg* 1997 ; 84:234–5.
- [11] Sury MR, Hatch DJ, Deeley T, Dicks-Mireaux C, Chong WK. Development of a nurse-led sedation service for paediatric magnetic resonance imaging. *Lancet* 1999 ; 353:1667–71.
- [12] MacManus B. Trained nurses can provide safe and effective sedation of MRI in paediatric patients. *Can J Anaesth* 2000 ; 47:197–200.
- [13] Malviya S, Voepel-Lewis T, Tait AR. Adverse events and risk factors associated with the sedation of children by non-anesthesiologists. *Anesth Analg* 1997 ; 85:1207–13.
- [14] Manninen PH, Kucharczyk W. A new frontier : magnetic resonance imaging-operating room. *J Neurosurg Anesthesiol* 2000 ; 12:141–8.
- [15] Sury MR, Harker H, Thomas ML. Sevoflurane sedation in infants undergoing MRI : a preliminary report. *Paediatr Anaesth* 2005 ; 15:16–22.
- [16] De Sanctis Briggs V. Magnetic resonance imaging under sedation in newborns and infants : a study of 640 cases using sevoflurane. *Paediatr Anaesth* 2005 ; 15:9–15.
- [17] Usher A, Kearney R. Anesthesia for magnetic resonance imaging in children: a survey of Canadian pediatric centres. *Can J Anaesth* 2003 ; 50:425.
- [18] Usher AG, Kearney RA, Tsui BC. Propofol total intravenous anesthesia for MRI in children. *Paediatr Anaesth* 2005 ; 15:23–8.
- [19] Michel F, Constantin JM. Sevoflurane inside and outside the operating room. *Expert Opin Pharmacother* 2009 ; 10:861–73.
- [20] Bordes M, Semjen F, Sautereau A, Nossin E, Benoit I, Meymat Y, Cros AM. Quelle anesthésie pour les IRM en pédiatrie ? Résultats d'une enquête par Internet dans les CHU de France. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 26 (2007) 287–291
- [21] Le Dosseur P, Sannier N. Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale chez l'enfant et responsabilité du prescripteur. *Arch Pediatr* 2006 ; 13:795–7.
- [22] Steib A, Schwartz E, Stojeba N, Gengenwin N, Hartmann G. Anesthésie pour examen IRM, *Ann Fr Anesth Reanim*, 13 : 373-380, 1994
- [23] Serafini G, Zadra N. Anaesthesia for MRI in the paediatric patient. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008 ; 21:499–503.
- [24] Deckert D, Zecha-Stallinger A, Haas T, vonGoedecke A, Lederer W, Wenzel V. Anesthesia outside the core operating area. *Anesthesist* 2007 ; 56:1028–30 [1032–7].
- [25] Wellesley H, Chong WK, Segar P. Who should obtain written consent for magnetic resonance imaging under general anesthesia. *Paediatr Anaesth* 2009 ; 19:961–3.
- [26] Yip P, Middleton P, Cyna AM, Carlyle AV. Non-pharmacological interventions for assisting the induction of anaesthesia in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 ; 8 :CD006447.
- [27] Chundamala J, Wright JG, Kemp SM. An evidence-based review of parental presence during anaesthesia induction and parent/child anxiety. *Can J Anaesth* 2009 ; 56:57–70.
- [28] Bryan YF, Hoke LK, Taghon TA, Nick TG, Wang Y, Kennedy SM, et al. A randomized trial comparing sevoflurane and propofol in children undergoing MRI scans. *Paediatr Anaesth* 2009 ; 19:672–81.
- [29] Constant I, Seeman R, Murat I. Sevoflurane and epileptiform EEG changes. *Paediatr Anaesth* 2005 ; 15:266–74.
- [30] Ecoffey C, Saint-Maurice C. Effects of isoflurane administered during spontaneous ventilation in the child. *Cah Anesthesiol* 1986 ; 34:29–31.



ARTICLE ORIGINAL

CARCINOME RENAL A CELLULES CLAIRES AVANCE « LA REVOLUTION THERAPEUTIQUE »

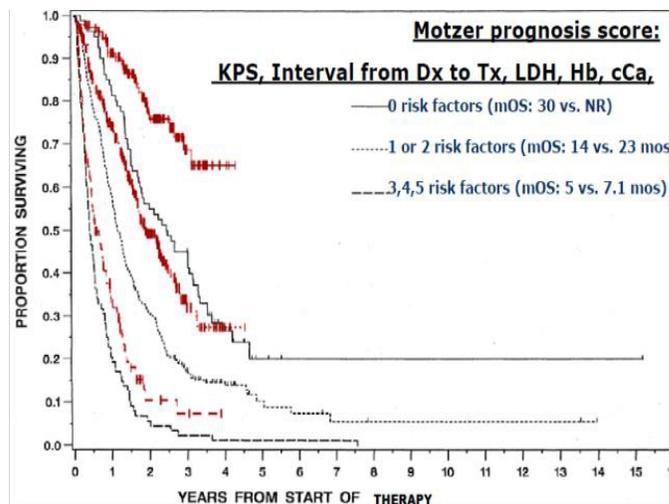
B. Larbaoui¹ - B. Krelil² - G.N. Bettache¹ - F.Z. Boudinar¹ - K. Rekaï¹ - A. Zemour¹ - N. Azouz¹ C.
Belalia¹ - S. Zeroual¹ - F. Louala¹ - N. Sadji¹ - K. Bouzid³
1 : Service d'Oncologie Médicale -Centre Anti Cancer « Emir Abdel Kader » - Oran
2 ; Service de Chirurgie Générale - Centre Hospitalier et Universitaire - Oran
3 : Service d'Oncologie Médicale Pierre Marie Curie - Alger

INTRODUCTION

Le cancer du rein est situé au 3ème rang des cancers urologiques. Dans le monde environ 208500 nouveaux cas de cancer du rein sont diagnostiqués(1). En Algérie, il se situe entre le 8ème et le 10ème rang selon les registres des cancers. Il représente 2 à 3% des tumeurs malignes de l'adulte, avec une prédominance masculine et un sex ratio de 2 (3). Dans 70 à 80 % il s'agit d'une tumeur à cellule claire, plus rarement d'une tumeur papillaire 10-20% ou de tumeur chromophobe 5%. 10-40 % des patients sont diagnostiqués au stade métastatique (2).

Le traitement du carcinome rénal métastatique a considérablement évolué (4). Pendant longtemps limité à l'immunothérapie faisant appel à l'interféron et l'interleukine, l'arsenal thérapeutique disponible s'est considérablement élargi à plus de huit traitements (fig1) (5) (6). Le cancer du rein est le modèle par excellence du développement de la thérapie ciblée du fait d'une meilleure connaissance des mécanismes de la biologie moléculaire qui a permis de mieux comprendre les phénomènes d'angiogénèse notamment la voie *von Hippel-Lindau* (VHL) angiogénèse. L'avènement des thérapies ciblées dans le cancer du rein a révolutionné la prise en charge thérapeutique et a permis une amélioration considérable du pronostic ces dernières années (6). Au stade métastatique le carcinome rénal a un pronostic variable selon divers critères établis.

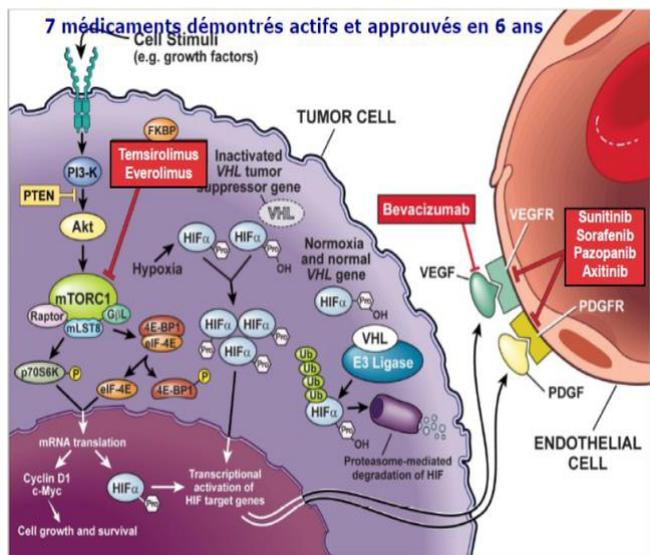
Selon les critères de Motzer et al, il existe 5 facteurs de risque qui sont corrélés à une moins bonne survie globale. Selon le nombre de facteurs de risque, les patients sont classés en 3 groupes pronostic MSKCC (Memorial Sloan-Kettering cancer center) : favorable, intermédiaire, ou mauvais (fig2).



LES ANTI ANGIOGENIQUES

Le cancer du rein à cellules claires est réputé hyper vascularisé, l'existence d'une mutation du gène Von hippel Lindau (VHL) retrouvé dans 60 à 80% des formes sporadiques entraîne une surexpression du gène impliqué dans l'angiogénèse qui est le mécanisme clé de la carcinogénèse.

Les anti-angiogéniques constituent la cible thérapeutique potentielle du traitement. Les antiangiogéniques ont fait la preuve de leur efficacité avec l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le Bevacizumab avec $IFN\alpha$, Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib et l'Axitinib (4).



FIG(1) : SCHEMA DES MECANISMES D'ACTION DES THERAPIES CIBLEES.

BEVACIZUMAB

Anti-corps monoclonal anti VEGF humanisé, qui a démontré un bénéfice en survie sans progression dans 2 études de phase III randomisées.

L'étude AVOREN ayant comparé $IFN\alpha$ en association au Bevacizumab versus $IFN\alpha$ seul, les résultats ont montré un bénéfice en terme de réponse objective de 31% vs 12 % en faveur de l'association ainsi qu'un bénéfice en survie sans progression médiane de 10,2 vs 5,4 mois ($p < 0,0001$) soit un doublement de la survie sans progression.(7)

L'étude GALB qui a utilisé le même design que l'étude AVOREN mais avec une stratification des patients selon les groupes à risque de Motzer (MSKCC).

Cet essai a confirmé que l'association Bevacizumab plus $IFN\alpha$ améliore le taux de réponse objective (25,5% vs 13,1%) et la survie sans progression médiane (8,4 vs 4,9 mois $p < 0,0001$) par rapport à l' $IFN\alpha$ seul, et a montré que seulement les groupes à risque faible et intermédiaires tiraient bénéfice de cette association (8).

SUNITINIB

Inhibiteur tyrosine kinase multi cibles (VEGF-R1 et 2, PDGF-R, C-KIT, FLT3), qui a été comparé à l' $IFN\alpha$ dans une étude phase III randomisée en 1ère ligne

chez 750 patients ayant un cancer du rein localement avancé ou métastatique(8), les résultats ont montré un bénéfice en faveur du Sunitinib avec une survie sans progression médiane de 11mois vs 5 mois (10) et une médiane de survie globale de 26,4 vs 21,8 mois (11).

Le Sunitinib a reçu l'AMM en 2006 en 1ère ligne dans le cancer du rein localement avancé et/ou métastatique à la dose de 50mg/m² pendant 4 semaines avec 2 semaines de repos entre chaque cycle.

L'efficacité du traitement est corrélée au maintien de la durée d'exposition la plus longue possible tant qu'il existe une réponse tumorale objective (12)(13) et ceci grâce à une meilleure gestion des effets secondaires. Il n'existe aucun « Driver » comme marqueur de réponse au traitement par Sunitinib (14); mais il a été constaté que les effets indésirables pouvaient être considérés comme indicateurs cliniques de réponse et d'exposition au traitement, comme c'est le cas de l'asthénie, l'hypothyroïdie, la neutropénie, l'hyper tension artérielle et le syndrome main pied.(15)(16)(17).

Une Etude rétrospective, multicentrique sur l'efficacité et la tolérance du Sunitinib avec un nouveau schéma : 2 semaines on/1-semaine off a été réalisée dans 24 centres italiens(18). 208 patients ont été switchés au schéma 2/1 à cause des toxicités liées au traitement durant la phase initiale utilisant le schéma 4/2. Les résultats ont démontré que le schéma 2/1 donnait moins de toxicités grade 3 (19).

Une revue rétrospective de dossiers de 185 patients avec mRCC dans l'expérience du MD Anderson a démontré : 98 maintenus sous le schéma traditionnel (TS) 4 weeks on/2 weeks off, 87 ont débuté ou sont passés au schéma alternatif (AS) 2 weeks on/1 week off ; 7 days on/3 days off alternating with 7 days on/4 days off ou autres.

L'incidence des effets indésirables baissait à la transition au schéma alternatif. Le temps médian de traitement était de 14,5 mois dans le schéma 2/1 versus 4,5 mois dans le bras standard. La survie sans progression était de 14,5 mois versus 4,3 mois dans le bras standard ainsi que la survie globale qui était de 33 versus 17,7 mois en faveur du schéma 2/1.(19)(20).

Ce schéma peut être une alternative intéressante afin de maintenir le plus longtemps possible les patients sous traitement avec une meilleure qualité de vie.

PAZOPANIB

Le Pazopanib est un autre inhibiteur tyrosine kinase (ITK) qui a démontré sa supériorité par rapport à un placebo dans une étude phase III randomisée chez des patients porteurs d'un cancer rénal métastatique pré traité ou non par cytokine.(21)

223 patients (54%) n'avaient préalablement reçu aucun traitement et 202 (46%) étaient des patients en 2ème ligne ayant été traités à base d'interleukines 2 ou d'interféron alfa. Dans 93% des cas les patients avaient un pronostic favorable ou intermédiaire selon la classification MSKCC (Memorial sloan-Kettering Cancer Center). La médiane de survie sans progression était de 9,2 mois dans le groupe Pazopanib versus 4,2 mois dans le groupe placebo (21), soit un gain de 5 mois en valeur absolue (HR : 0,46) La médiane de survie globale n'a pas été différente dans les deux groupes 21,1 mois sous Pazopanib versus 18,7 mois sous placebo. Dans le sous-groupe de patients en 1ère ligne de traitement, la survie sans progression était de 7,4 versus 4,2 mois en faveur du Pazopanib (21)(22). Le Sunitinib et le Pazopanib qui appartiennent à la classe des Inhibiteurs de Tyrosine Kinase, ont des cibles moléculaires différentes ; le Sunitinib inhibe un plus grand nombre de récepteurs que le Pazopanib. Ces deux molécules ont été comparés dans l'étude de non infériorité COMPARZ (23) qui a inclu 1100 patients ayant un cancer du rein métastatique, pour recevoir soit le Pazopanib en dose continue, soit le Sunitinib 4 semaines on / 2 semaines off (24).

La survie sans progression qui était l'objectif principal était comparable dans les 2 groupes, avec une survie médiane de 8,4 mois versus 9,5 mois pour le Pazopanib et le Sunitinib respectivement (HR=1,047, IC95% = 0,898-1,220). Ceci permet de dire que le Pazopanib n'est pas moins efficace que le Sunitinib (fig)(24). Le taux de réponse était plus élevé sous Pazopanib (31% versus 25% sous Sunitinib, p<0,03) (24).

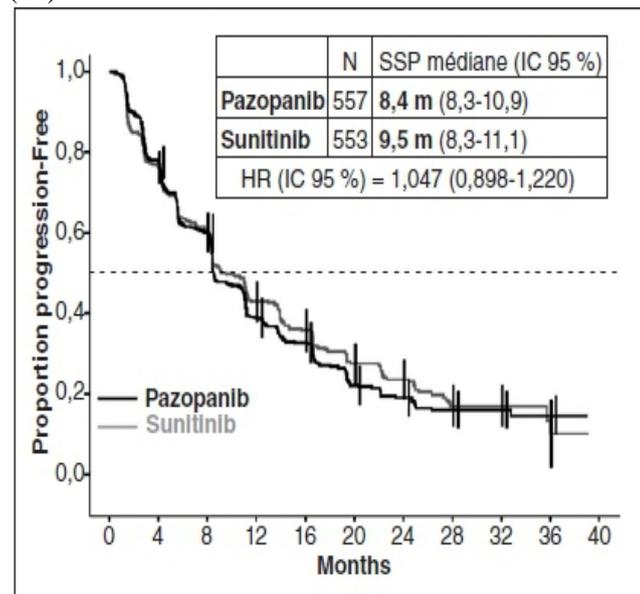


FIG : SURVIE SANS PROGRESSION DES PATIENTS TRAITES EN 1ERE LIGNE PAR PAZOPANIB VERSUS SUNITINIB (ETUDE COMPARZ)

Concernant le profil de tolérance, les deux molécules n'ont pas les mêmes toxicités. Le Pazopanib donne plus fréquemment une modification de la couleur des cheveux ou une perte de poids alors que le Sunitinib est associé à une asthénie, un syndrome main pied ou une stomatite. Sur le plan biologique, le Pazopanib entraîne une augmentation des transaminases et de la bilirubine, alors que le Sunitinib entraîne fréquemment une myélosuppression (24).

SORAFENIB

Le Sorafenib est un inhibiteur tyrosine kinase anti angiogénique qui a montré sa supériorité au placebo dans une étude phase III randomisée après cytokines (essai Target) (25) chez 905 patients, le Sorafenib a permis un doublement de la survie sans progression par rapport au placebo (24 contre 12 mois ,p<0,01) (26), avec une diminution du risque de progression de 56% HR=0,44 (IC 95% :0,35-0,55) p<0,001. Les données finales de la population en intention de traiter ont montré une survie globale médiane similaire entre les deux groupes (17,8 contre 15,2 mois ; HR=0,88 (IC 95% : 0,74-1,04) ; p<0,0146)(25)(26).

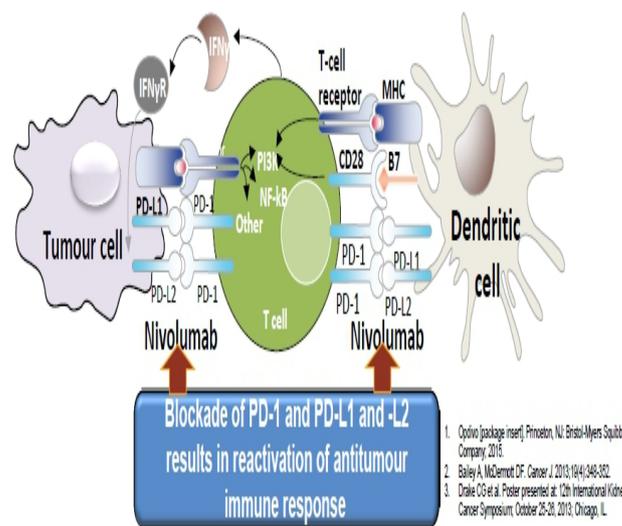
AXITINIB

L'Axitinib est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) oral, puissant et sélectif des récepteurs VEGFR-1, VEGFR-2 et VEGFR-3 de 2ème génération et plus puissant par rapport aux ITK de 1ère génération. L'Axitinib a été comparé au Sorafenib dans le carcinome à cellules claires rénal en seconde ligne après échec de la 1ère ligne métastatique (cytokines, Bevacizumab + INFα , Sunitinib, Temozolimumus), chez 723 patients , les résultats ont montré une médiane de survie sans progression de 6,7 versus 4,7 mois dans le bras Axitinib et Sorafenib respectivement. Les patients prétraités par cytokines avaient une meilleure survie sans progression que les patients prétraités par Sunitinib.

LES INHIBITEURS DE M TOR

Une autre approche thérapeutique du cancer du rein à cellules claires est l'inhibition de la prolifération cellulaire et de l'angiogénèse via l'inhibition de la voie mTOR avec le Temozolimumus et l'Evérolimumus . Une étude de phase III chez 626 patients a démontré des avantages de survie globale médiane (10,9 contre 7,3 mois; HR = 0,73 [IC 95 % : 0,58-0,92]; p < 0,008) et de survie médiane sans progression (5,5 contre 3,1 mois, p < 0,001), ainsi qu'une diminution des effets indésirables graves (p = 0,02) en faveur du Temozolimumus comparativement à l'IFNα pour le traitement de première intention du carcinome rénal métastatique (27).

La majorité des patients présentaient une histologie à cellules claires (80 %) et un pronostic MSKCC défavorable (74 %), et près des deux tiers des patients avaient bénéficié d'une néphrectomie antérieurement. Ces données font du Temsirolimus un traitement de première intention pour ce groupe de patients. Une récente étude de phase III a démontré une diminution du risque de progression de la maladie de 70 % (HR = 0,30 [IC 95 % : 0,22-0,40]; p < 0,0001) et une amélioration de la survie médiane sans progression avec l'Évérolimus comparativement au placebo (4,0 contre 1,9 mois) pour le traitement du carcinome rénal métastatique à cellules claires ayant progressé après une thérapie anti-VEGF (28).



NIVOLUMAB

Le Nivolumab est un anti corps monoclonal dirigé contre les récepteurs « Programmed death 1 » PD1. En bloquant les liaisons aux récepteurs le Nivolumab active le système immunitaire contre les cellules cancéreuses. L'essai Check Mate 025 de phase III comparait le Nivolumab à l'Everolimus chez des patients atteints d'un carcinome rénal à cellules claires ayant déjà progressé après un ou deux anti angiogéniques (29). Au total 821 patients ont été inclus. Les résultats présentés indiquent une amélioration significative des taux de survie globale, 25 mois contre 19mois avec l'Everolimus, d'où l'arrêt de l'essai plutôt que prévu afin de faire bénéficier les patients recevant le traitement standard de passer sous Nivolumab. Cet anticorps anti PD1 a l'avantage d'entraîner moins d'effets secondaires que le traitement classique. Plus de 25% des patients ont répondu à l'immunothérapie contre seulement 5% à l'Everolimus avec une survie significativement plus longue (29).

EN COURS D'ÉVALUATION

Le traitement du cancer du rein métastatique repose essentiellement sur les Anti VEGF mais la survenue de résistance est souvent fréquente et cela est du à l'activation de la voie AXL et MET. L'essai METEOR a évalué l'efficacité du Cabozantinib un inhibiteur tyrosine kinase qui agit sur la voie MET et AXL ainsi que les voies du VEGF. Il s'agit d'un essai de phase III randomisé versus Evérolimus qui a inclus 650 patients, 173 centres investigateurs de 26 pays (30) afin de comparer le Cabozantinib (1 cp à 60 mg/jour, n=330 patients) à l'Évérolimus (1 cp à 10 mg/jour, n= 328 patients), chez des patients atteints de cancer du rein à cellules claires métastatiques déjà traités par au moins une ligne d'inhibiteurs de VEGF.

Agent	Target	Efficacy in Randomized Phase III Trials			
		Comparison	No.	ORR	PFS (mos)
VEGF-naive:					
Bevacizumab	VEGF	IFN- α +/- bevacizumab	649	31% vs 13%	10.2 vs 5.4
		IFN- α +/- bevacizumab	732	26% vs 13%	8.5 vs 5.2
Sunitinib	VEGF-R	Sunitinib vs IFN- α	750	37% vs 9%	11.1 vs 5
Sorafenib* (post cytokines)	VEGF-R	Sorafenib vs Placebo*	903	10% vs 2%	5.5 vs 2.8
Pazopanib	VEGF-R	Pazopanib vs Placebo	435	30% vs 3%	11.1 vs 2.8
Temsirolimus* (poor risk, 20%)	mTOR	Tems vs IFN- α vs. combo	626	9% vs 7% vs 11%	3.7 vs 1.9* (Only OS advantage)
VEGF-Refractory:					
Everolimus	mTOR	Everolimus vs Placebo	416	2% vs 0%	4.9 vs 1.8
Axitinib	VEGF-R	Axitinib vs Sorafenib	723	19% vs 9%	6.7 vs 4.7

Courtesy T.K. Choueiri

IMMUNOTHÉRAPIE

L'immunothérapie vise à restaurer les capacités du système immunitaire et à lutter contre le cancer. Elle constitue un des plus vieux traitements du cancer du rein avec l'interferon α et l'interleukine, avec des résultats modestes sur la survie.

Actuellement grâce à une meilleure connaissance des mécanismes en jeu, notamment le blocage des points de contrôle « check point » présents à la surface des lymphocytes et des cellules dendritiques ou de certaines cellules tumorales, par les cellules tumorales trompant ainsi la vigilance du système immunitaire. La principale voie impliquée : La voie PD1 (Programmed Cell Death). L'immunothérapie vise alors à lever l'inhibition de l'immunité par la tumeur

Les médicaments utilisés sont des anti PD1

La médiane de survie sans progression était de 7,4 mois avec le Cabozantinib contre 3,8 mois avec l'Évérolimus (HR 0,58, $p < 0,001$). Le taux de réponse objective évalué à 17 mois était de 21 % pour le Cabozantinib contre 5 % pour le comparateur ($p < 0,001$). La survie globale objectif secondaire de l'étude était supérieure dans le bras Cabozantinib au moment de l'analyse intermédiaire après 202 décès dans la population générale (HR 0,67 ; $p < 0,005$). Résultats non encore finalisés(30).

CONCLUSIONS

L'apport des thérapies ciblées a révolutionné la prise en charge des patients atteints de cancer rénal avec une amélioration du pronostic, ceci est dû à une meilleure connaissance des mécanismes impliqués dans la carcinogénèse.

Le futur connaîtra certainement de nouvelles modalités thérapeutiques dont l'immunothérapie avec un nouveau concept différent de celle utilisant l'interféron et l'interleukine.

REFERENCES

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71–96.
- [2] Reproduced with permission from Linehan. *J. Urol.* 2003; 170-2163.
- [3] Bellmunt J, Guix M. The medical management of metastatic renal cell carcinoma: integrating new guidelines and recommendations. *BJU Int* 2009
- [4] The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma, Ljungberg B et al, *European urology*, 60 (2011), 615-621.
- [5] Motzer RJ, et al. *N Engl J Med* 2007;356:115–124.
- [6] Hutson TE, Davis ID, Machiels JP, De Souza PL, Rottey S, Hong BF
- [7] Escudier B, et al. *JCO* 2010. E- Rini B, et al. *JCO* 2010. E-pub ahead of print .
- [8] Escudier B, et al. *JCO* 2010. E- Rini B, et al. *JCO* 2010. E-pub ahead of print .
- [9] Motzer RJ, et al. *N Engl J Med* 2007;356:115–124
- [13] Motzer RJ, et al. *J Clin Oncol.* 2007;20(Suppl 18s):5024 (Abstract).

- [11] Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(22):
- [12] Molina A et al *Eur J Cancer* 2014; Krajewski KM et al *Eur Urol* 2012
- [13] Molina A et al *Eur J Cancer* 2014; Krajewski KM et al *Eur Urol* 2012
- [14] Motzer RJ, et al. *N Engl J Med.* 2007;356:115–124; ; 2. Motzer RJ, et al. *J Clin Oncol.* 2009;27:3584–3590.
- [15] Rini B et al *IKCS* 2009
- [16] Donskov F, et al. *ECCO-ESMO Congress 2011: Abst 1141*; 2. Davis MP, et al. *ECCO-ESMO Congress 2011: Abst 1139*;
- [17] Pusanov I, et al. *ECCO-ESMO Congress 2011: Abst 1444*
- [18] Bracarda *ASCO GU* 2014
- [19] Najjar YG et al. *Eur J Cancer*, 2014;50:1084-1089
- [20] Atkinson BJ et al. *J Urol*, 2014;191:1611-618
- [21] Sternberg C, et al. *JCO*; 28: 1061-8 2010.
- [22] Adapted from Hutson TE *ASCO GU Educational summary* 2010
- [23] Motzer RJ, et al. *N Engl J Med.* 2013;369:722-731
- [24] Motzer RJ, et al. *ESMO* 2012.
- [25] Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009;27(20):3312.
- [26] Bernards R. *Cancer : cues for migration.* *Nature* 2003;425 : 247
- [27] Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IG, Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ, the Global Arcc Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(22):2271-2281.
- [28] Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebwohl D, Ravaud A, RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372(9637):449-456
- [29] Motzer RJ, et al. *N Engl J Med.* 2015; [Epub ahead of print].
- [30] Choueiri T, et al. *N Engl J Med.* 2015; [Epub ahead of print].



COMMUNICATION BRÈVE

APOPLEXIE HYPOPHYSAIRE : EXPERIENCE DU SERVICE.

AMAR SETTI. M, DAHMANI. M, OUANZAR. I, CHENAK. I, KHERROUBI. M/ HMRUO.

Unité d'Endocrinologie / Service de médecine interne/ HMRUO.

INTRODUCTION

L'apoplexie hypophysaire est définie par la survenue d'un remaniement nécrotique et/hémorragique au sein d'un adénome hypophysaire. Elle associe des céphalées, des troubles de conscience, des troubles endocriniens et visuels parfois sévères. L'apoplexie constitue la manifestation inaugurale d'un adénome méconnu, mais elle peut également compliquer un adénome connu, sous ou sans traitement, comme elle peut concerner tous les types des adénomes, fonctionnels ou non. Malgré sa rareté, elle doit être présente à l'esprit en raison des difficultés diagnostiques et des décisions thérapeutiques médicales et parfois neurochirurgicales qu'elle nécessite en urgence.

Nous rapportons le cas de 3 patients, 02 jeunes, pris en charge dans le service d'endocrinologie pour une apoplexie hypophysaire, la clinique inaugurale était presque similaire, mais notre conduite à tenir était différente, pour le premier, on s'est contenté d'une simple surveillance, le deuxième malade a été opéré, l'évolution était favorable pour les deux cas.

A côté de ces 02 cas, nous rapportons un cas anecdotique d'une patiente âgée de 67 ans, qui serait guérie spontanément d'une acromégalie suite à une apoplexie.

OBSERVATIONS

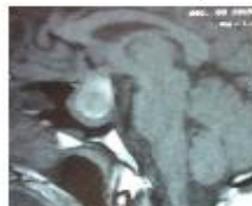
« 1° CAS »

Patient B.T âgé de 24 ans, présentant depuis 03 jours des céphalées intenses avec une ophtalmoplégie gauche, consulte aux UMC, une IRM hypophysaire faite le 03/12/2015 (**photo1**) retrouve un remaniement hémorragique intra adénomateux à développement sellaire et supra sellaire avec infiltration caverneuse gauche.

La biologie retrouve une prolactinémie normale (66 μ U/ml), un déficit thyroïdote (TSH 10 μ U/ml, Ft4 : 0.76 pg/ml) et corticotrpe (Cortisolémie de base : 155 nmol/l, ACTH : non élevée), avec au Champs visuel, une hémianopsie bi temporale (**photo 3**). Pendant son séjour qui a duré 10 jours au service, seule une surveillance sous traitement substitutif a été préconisée, une nette amélioration clinique a été constatée avec régression totale de l'ophtalmoplégie, et amélioration spectaculaire du champ visuel qui était dans la limite de la normale (**photo4**).

.Après 06 mois :

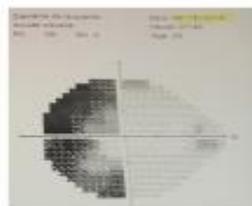
- IRM (27/03/16) : nette régression du volume tumoral (**photo2**). - Biologie : Persistance des déficits.



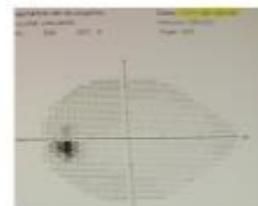
1. IRM au diagnostic



2. IRM après 3 mois



3. Champs visuel au diagnostic



4. CV après 10 jours

« 2° CAS »

Patient B.K, âgé de 37 ans, présentant depuis une semaine des céphalées intenses puis une ophthalmoplégie gauche, consulte aux UMC ou une TDM faite, puis une IRM hypophysaire qui retrouve une apoplexie hypophysaire avec envahissement des sinus caverneux et compression chiasmatique (**photo 5**). Devant la souffrance du nerf optique attestée par une mydriase aréactive, et diminution bilatérale de l'acuité visuelle, le patient a été présenté en Neuro-chirurgie, opéré le 16/06/2015, avec bonnes suites post opératoires, nettes régression de l'atteinte oculaire : récupération de l'acuité visuelle, disparition de la mydriase, amélioration du ptosis, Biologie : ne retrouve ni hyperprolactinémie, ni déficit des autres axes endocriniens. (Cortisol : 300 nmol/l) - IRM 14 06 2015 : formation intra et supra sellaire mesurant 36X26X36 mm, responsable d' un bombement de la selle turcique, comblement de la citerne chiasmatique, refoulant le chiasma optique, extension aux sinus caverneux, veinant en avant au contact du nerf optique homolatéral : macro adénome hypophysaire nécrosé intra et supra sellaire.

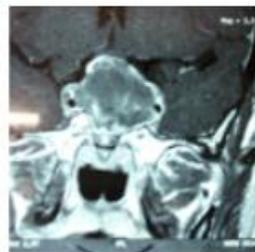
Contrôle après une semaine :

IRM hypophysaire (**photo 6**) : remaniement hémorragique post opératoire.

Contrôle après 03 mois :

- Champs visuel : normal.

- IRM 11 10 2015 présence d'une structure en hypersignal T1 et T2 au niveau hypophysaire étendues au sinus sphénoïdal et aux fosses nasales : remaniement post opératoire (**photo 7**).



5. IRM hypophysaire au diagnostic



6. une semaine après chirurgie

7. 3 mois après chirurgie

« 3° CAS »

Patiente âgée de 67 ans, aux antécédents familiaux d'acromégalie, qui a consulté pour un diabète type 2 bien équilibré sous traitement orale, l'aspect caractéristique faisant évoquer une acromégalie a motivé la réalisation, d'abord d'une radiographie standard du crane qui retrouve une selle turcique élargie (photo 8), puis une IRM hypophysaire qui retrouve une selle turcique vide et élargie (photo 9), le bilan biologique n'a pas trouvé d'autres déficits.



8. Radiographie: selle turcique élargie.



9. IRM hypophysaire: selle turcique vide.

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

- L'apoplexie hypophysaire est rare, elle a une prévalence de 6,2 cas pour 100 000 habitants [1] et une incidence de 0,17 épisodes pour 100 000 personnes-années [2].
- L'apoplexie hypophysaire peut survenir à tout âge mais est plus fréquente autour de la cinquantaine [3]. On constate une discrète prédominance masculine [4]. Nous avons 2 patients de sexe masculin mais d'âges plus jeunes.
- Les autres facteurs de risque rapportés dans la littérature à coté du sexe masculin et l'âge sont les suivants: l'HTA, le diabète sucré, la dyslipidémie, et le surpoids.
- Les troubles visuels sont les symptômes les plus fréquemment associés à la céphalée. Ils sont présents dans plus de la moitié des cas [5].
- Les altérations du champ visuel sont très variables, l'hémianopsie bitemporale étant la plus fréquente. La baisse d'acuité visuelle et la cécité sont heureusement rares [4, 5]. La diminution de l'acuité visuelle chez le 2° malade est un signe de gravité [6].
- A la phase aiguë de l'apoplexie, le scanner est très utile au diagnostic en cas d'hémorragie. En effet, à la phase aiguë, l'IRM peut être mise en défaut en cas d'hémorragie (isosignal T1 et T2).

La TDM a réconforté le diagnostic de l'apoplexie chez le 2^o malade [6].

- L'IRM postopératoire à une semaine permet : d'éliminer une complication postopératoire, de vérifier la qualité de l'exérèse, d'apprécier le stockage de vasopressine, d'identifier le packing chirurgical, parfois de suspecter un résidu tumoral, rarement d'évaluer le tissu hypophysaire sain(7).
- Du fait de l'insuffisance corticotrope quasi constante, un traitement substitutif par hydrocortisone doit être immédiatement mise en place. Il est vital pour le patient. Un traitement à base d'hémisuccinate d'hydrocortisone 100 mg toutes les 8 heures IV puis relais per os a été instauré dans les 2 cas [6].
- L'atteinte oculomotrice isolée peut être une indication chirurgicale pour certains chirurgiens mais elle ne l'est pas pour d'autres. Le traitement conservateur est possible à condition de pouvoir changer de stratégie et proposer une chirurgie en absence d'amélioration rapide (en l'espace de quelques jours). On a préconisé une simple surveillance en milieu hospitalier du premier patient qui présente une atteinte oculomotrice isolée [6].
- Le traitement chirurgical est indiqué en cas de troubles de la conscience, de troubles visuels sévères, récents ou en cours d'aggravation, notre 2^o patient a été opéré pour souffrance du nerf optique [6].
- L'apoplexie hypophysaire sous traitement, peut être elle-même une voie de guérison de certains adénomes hypophysaires, notre modeste recherche sur la littérature n'a pas trouvé de cas publiés de guérison suite à une apoplexie spontanée.

CONCLUSION

- L'apoplexie hypophysaire est un syndrome clinique rare en rapport avec une hémorragie ou un infarctus au sein d'un adénome hypophysaire. Le diagnostic est parfois difficile. L'IRM confirme le diagnostic. Le déficit corticotrope peut être mortel en l'absence de traitement. Du fait de l'évolution très variable de ce syndrome et de l'expérience très limitée de chacun dans ce domaine, la prise en charge optimale aiguë reste controversée. Certains auteurs préfèrent plutôt une décompression chirurgicale trans-sphénoïdale précoce et systématique, alors que d'autres ont une approche plus conservatrice chez un certain nombre de patients sélectionnés La réévaluation de la fonction hypophysaire dans les mois suivant est obligatoire.

REFERENCES

- [1] Fernandez A et al, Clin Endocrinol (Oxf) 2010; 72:377.
- [2] Raappana A et al, J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:4268.
- [3] Wakai S et al, J Neurosurg 1981; 55:187.
- [4] Randeva HS et al, Clin Endocrinol (Oxf) 1999; 51:181.
- [5] Nawar RN et al, J Intensive Care Med 2008; 23:75.
- [6] Prise en charge des adénomes hypophysaires cliniquement non fonctionnels Synthèse et Recommandations Philippe Chanson, Gérald Raverot, Frédéric Castinetti, Christine Cortet-Rudelli, Françoise Galland, Sylvie Salenave au nom du Groupe de Travail de la Société Française d'Endocrinologie sur les adénomes hypophysaires non fonctionnels.
- [7] L'IRM APRES CHIRURGIE TRANSSPHÉNOÏDALE : Journal of Neuroradiology : Vol 30, N° 4 - septembre 2003
- [8] Pituitary apoplexy: pathophysiology, diagnosis and management. Glezer et al. Juin 2015 Arch Endocrinology Metabolism;



COMMUNICATION BRÈVE

POSITION DU DISQUE DE L'ARTICULATION TEMPORO-MANDIBULAIRE APRES PORT D'UN ACTIVATEUR ASSOCIE A DES FORCES EXTRA-ORALES : UNE ETUDE IRM.

N. BENKHERFALLAH ,LILA STOF, SAFIA LARABA, BOUDJEMAA MANSOURI.

N.Benkherfallah :Maitre de conférences en Orthopédie dento-faciale Faculté de médecine d'Alger.Algérie

L.Stof :médecin radiologue .Alger.Algerie.

S.Laraba :Professeur en orthopédie dento-faciale, Faculté de médecine d'Alger.

B.Mansouri :Professeur en radiologie,département de médecine d'Alger.

Résumé :

L'objectif de notre travail était d'étudier l'effet de l'hyperpropulsion de la mandibule par activateur associé à des forces extra-orales sur la position du disque de l'articulation temporo-mandibulaire(ATM).

Matériel et méthode : 63 enfants dont la moyenne d'âge était de 10,6 +/- 1 an ont été sélectionnés auprès d'écoles primaires à Alger. Une exploration par imagerie par résonance magnétique (IRM) été réalisée pour les 126 (ATM) , avant traitement (t1) et une année après traitement (t2).Les données ont été analysées par le logiciel Statistical Package for the Social Sciences (SPSS).Le risque d'erreur consenti α était de 5% .Le test du Khi-Deux de Friedman pour séries appariées a été utilisé. La différence p était jugée significative si $p < 0,05$.

Résultats : en t2, en moyenne les disques ont occupé une position moyenne plus antérieure en restant dans les bornes de normalité et 5 d'entre eux ont présenté un déplacement discal.

Conclusion : globalement, après une année d'hyperpropulsion , le disque conserve une position normale .

Mots clés : Articulation temporo-mandibulaire ; Imagerie par résonance magnétique ; Rétromandibulie ;Hyperpropulsion.

Summary :

The objective of our work was to study the effect of the mandibular advancement with activator,associated with extra-oral forces ,on the temporomandibular joint(TMJ) disc .

Materials and methods: 63 children whose mean age was 10.6 +/- 1 year were selected from primary schools in Algiers. An imaging magnetic resonance exploration (MRI) was performed for 126 (ATM) before treatment (t1) and one year after treatment (t2) .The data were analyzed by the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) .The error risk α was 5% . Test chi-Two of Friedman for paired data was used. The difference (p) was considered significant if $p < 0.05$.

Results: at t2, the discs generally occupied a more anterior position remaining within the bounds of normality and 5 of them have presented a disc displacement.

Conclusion: Overall, after one year of mandibular advancement , the discs have maintained a normal position.

Key words : Temporomandibular joint; Magnetic resonance imaging; mandibular rétrognathia , mandibular advancement.

INTRODUCTION

Les activateurs de croissance sont utilisés pour traiter les malocclusions de classe II division 1 avec rétromandibulie chez des enfants en cours de croissance. Ils représentent la première phase du traitement, suivie généralement d'une seconde phase en thérapeutique fixe multiattaches.

Bien que différents dans leur conception comme l'explique la classification de Lautrou[21], les hyperpropulseurs reposent sur le même principe : l'avancée mandibulaire. Les revues [1,7,17] de la littérature sur leur efficacité et leur efficacité sont régulièrement publiées. Leurs effets sur les structures dento-maxillo-faciales ont fait et continue de faire l'objet d'études [26, 28, 29, 32,35]. On retrouve parmi ces effets, l'adaptation des composants de l'articulation temporo-mandibulaire (ATM). Toutefois, l'exploration de tous les composants de l'ATM, en particulier le disque, n'a été possible qu'avec l'avènement de l'imagerie par résonance magnétique ou IRM. Dès 1994 Buthiau[4] consacre un ouvrage à l'exploration de l'ATM par l'IRM. Ce dernier reste le seul examen capable d'explorer, de visualiser in vivo le disque de l'articulation et à en préciser la forme et les rapports avec les autres composants. Le principe, le déroulement, les indications et les contre-indications de l'IRM de l'ATM sont retrouvés dans diverses publications [11, 12, 13,15]. Il était devenu alors possible de poser avec certitude, le diagnostic d'un déplacement discal, un des facteurs étiologiques des dysfonctions articulaires. Cette opportunité a permis aux auteurs de mieux décrire les effets des traitements orthodontiques sur l'ATM. La relation de cause à effet entre traitement orthodontique et dysfonction articulaire n'est pas démontrée comme l'a montré Mc Namara [22] dans une revue de la littérature et Kim [18] dans une méta-analyse mais elle n'a pas été définitivement réfutée.

Notre étude s'inscrit dans cette réflexion et s'est intéressé aux relations qui s'établissent entre le disque et le condyle mandibulaire chez des enfants porteurs d'activateur rigide associé à une force extra- orale en utilisant l'exploration par IRM.

MATERIELS ET METHODE.

SUJETS:

L'échantillon était composé de 63 enfants (filles et garçons). Ils ont été retenus sur 660 enfants auscultés auprès de 23 écoles primaires de la région ouest d'Alger. La moyenne d'âge était de 10,6 ans +/- 1.

Les sujets inclus dans l'étude présentaient une classe II squelettique par rétrognathie mandibulaire avec un angle ANB supérieur ou égal à 5°, un overjet supérieur ou égal à 5mm et une classe II molaire. La croissance faciale devait être de type moyen ou horizontal. A l'examen clinique, les patients devaient être indemnes de signes de dysfonctions articulaires. L'exploration IRM des ATM devait objectiver, avant traitement, des articulations (droite et gauche) sans déplacement du disque. Les patients ayant déjà subi un traitement orthodontique ou souffrant de maladie d'ordre général n'étaient pas inclus.

METHODE

Deux bilans orthodontiques ont été réalisés : un premier avant-port de l'activateur (en t1) et un deuxième, une année après port de l'appareil (en t2) avant de débiter la phase de thérapeutique fixe multiattaches. Dans ces bilans, l'examen clinique des ATM était réalisé. L'amplitude des mouvements mandibulaires a été évaluée avant traitement et après une année de traitement. Ainsi, l'ouverture buccale a été mesurée de même que l'amplitude des mouvements de latéralité et de propulsion. Les pôles latéraux de l'A.T.M ont été palpés. La palpation a concerné aussi les muscles à la recherche de contractures. Les éventuels sons articulaires ont été recherchés à l'aide d'un stéthoscope.

Des téléradiographies de profil avant traitement en t1 et après une année de traitement par hyperpropulsion en t2 ont été faites pour chaque patient. L'analyse de Ricketts complétée par quelques valeurs de l'analyse de Steiner a été utilisée. Les analyses ont été réalisées par logiciel (**figure 1a et 1b**)



Fig.1a

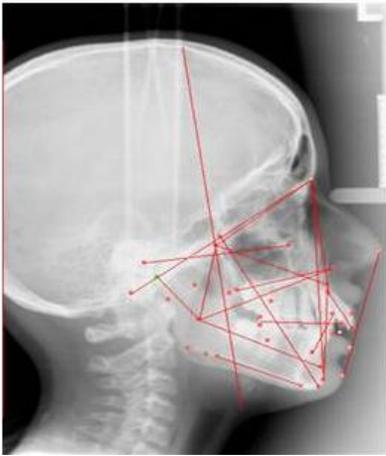


Fig.1b

Fig.1a et 1.b : rétromandibulie et tracé céphalométrique informatisé.

➤ **L'appareil d'hyperpropulsion :**

C'est un activateur rigide associé à une force extra-orale inspiré de l'activateur de Chabre[5] et de Lautrou[20]. Le port était de 14 heures sur 24 heures pendant une année.

➤ **L'exploration IRM :**

Elle a été faite avec un imageur 1,5 Tesla au Centre National d'Imagerie d'Alger. Le même appareil a servi pour l'imagerie au temps t1 et au temps t2. L'exploration était bilatérale, à l'aide d'une double antenne de surface. Le même radiologue a procédé à la lecture des images IRM. Chaque étude comprenait :

- une séquence dite de repérage dans le plan transversal
- Des séquences pondérées en T1 en écho de gradient avec des coupes jointives de 1,5mm d'épaisseur dans le plan sagittal et coronal en bouche fermée (BF)(figure 2a)

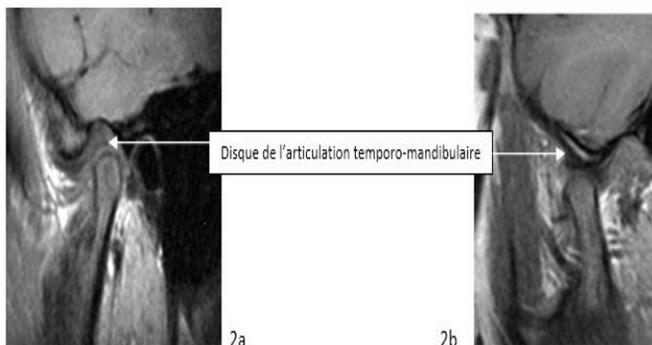


Fig.2 : image IRM de l'articulation temporo-mandibulaire d'un enfant de 10 ans. (2a en BF et 2b en BO).

Les mêmes séquences étaient répétées en bouche ouverte (BO) en veillant à garder cette ouverture à 40 mm en interposant un bâton de résine thermoformée (figure 2b)

Des coupes coronales, orientées selon le grand axe du condyle en bouche ouverte et en bouche fermée ont aussi été réalisées en écho de gradient, pondéré en T1 pour rechercher les déplacements médiaux et latéraux, et éliminer les faux négatifs (Figure 3).

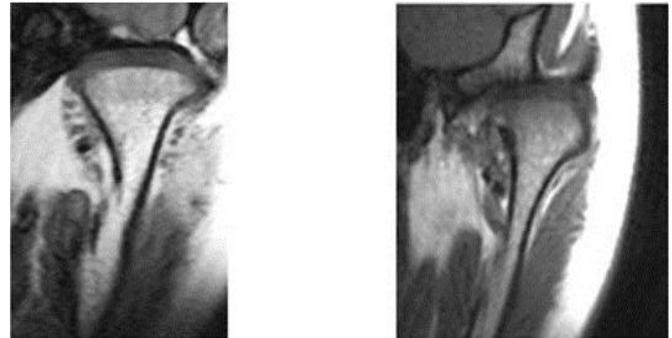


Fig.3 : image IRM de l'ATM en coupe coronale, 3a en bouche fermée ,3b en bouche ouverte

➤ **Critère d'évaluation de la position du disque articulaire**

La position du disque a été évaluée par la valeur de l'angle formé par la ligne verticale passant par le centre estimé du condyle (l'axe Y ou 12 o'clock de Shanon[31]) et la zone de jonction entre la zone bilaminaire et la bande postérieure, et le centre du condyle. Ce tracé de deux lignes pour construire un angle et évaluer la position du disque en bouche fermée a été décrit par Drace et Enzemann[21]. Dans notre étude, l'angle était nommé angle sagittal. En bouche fermée (BF), un angle en avant de l'axe 12 o'clock était noté positivement et un angle postérieur à cet axe était noté négativement. (Figure 4)

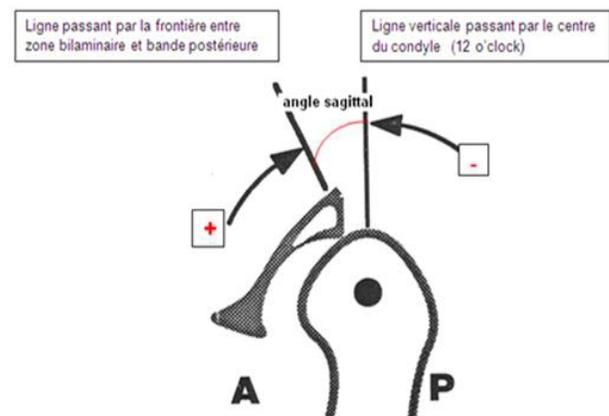


Fig.4. Tracé de l'angle sagittal d'après Drace [21]

Le critère de Drace et Enzman[9], le plus utilisé, a souvent été superposé au critère visuel de Shanon[31]. Comme dans l'étude de Aidar[2], le disque en BF était en position normale s'il se situait entre 11 o'clock et 1 o'clock. Ce qui correspondait en degré à -30° et $+30^\circ$ avec une valeur idéale, de zéro. En bouche ouverte (B0), le disque était considéré en position normale s'il s'interposait entre le condyle temporal et le condyle mandibulaire.

➤ **L'étude statistique.**

L'unité statistique considérée était l'articulation temporo-mandibulaire. L'étude statistique a été réalisée par le logiciel Statistical Package for the Social Sciences (SPSS). Le risque d'erreur consenti α était de 5%. Le test du Khi-Deux de Friedman pour séries appariées a été utilisé. La différence p était jugée significative si $p < 0,05$.

➤ **RESULTATS :**

2-1 Répartition des patients :

L'échantillon comptait 63 enfants, 35 filles et 28 garçons ce qui revenait à étudier 126 ATM soit 126 disques articulaires. La répartition selon le sexe donnait 35 filles et 28 garçons soit une proportion de 55,6% de filles et 44,4% de garçons.

2-2 L'angle sagittal en t1 en bouche fermée :

Avant traitement, l'angle sagittal définissant la position du disque a présenté des valeurs allant d'un minimum de $-11,3^\circ$ à un maximum de $+14^\circ$. La valeur moyenne était de $2,7^\circ \pm 7$. Pour pouvoir représenter les 126 résultats en tableaux et en graphes, ces valeurs furent rangées en classes. Deux classes de valeur déterminant la position initiale du disque furent constituées : $]-14, 0]$ et $] 0, 14]$. La répartition des disques est donnée par le **tableau I**

(Tab. I) Répartition des valeurs de l'angle sagittal, fréquences et proportions en T1 et en BF

Angle sagittal	Effectif	Pourcentages
$]-14 ; 0]$	45	35%
$] 0 ; 14]$	81	65 %

2-3 L'angle sagittal en t2 en bouche fermée :

Après une année d'hyperpropulsion, de nouvelles valeurs en dehors des bornes $]-14, 14]$ de départ ont été relevées, avec un minimum de -30° et un maximum de $42,2^\circ$.

La valeur moyenne de l'angle sagittal en t2 et en BF était de $10,4^\circ \pm 15,2$. La comparaison des moyennes en t1 et t2 a révélé une différence $p < 0,05$. A ce stade, plusieurs angles sagittaux ont donc vu leur valeur changée et de nouvelles classes d'angles furent établies. Elles furent aussi ordonnées en classes. Les nouvelles classes $[-30 ; -14]$, $]14 ; 30]$ et $] 30 ; 43[$ se sont ajoutées aux deux existant avant traitement : $]- 14 ; 0]$ et $] 0 ; 14]$. **(Tableau II)**

(Tab.II) : Répartition des disques en fonction des valeurs angulaires en BF en T2

Angle sagittal	effectifs	pourcentages
$[-30 ; -14]$	11	8,7%
$]-14 ; 0]$	17	13,5%
$] 0 ; 14]$	35	27,8%
$] 14 ; 30]$	58	46%
$] 30 ; 43[$	5	4%

Il ressort qu'après une année de traitement par hyperpropulsion, 52 disques sont restés dans les classes $]-14,0]$ et $] 0,14]$, qui représentaient les positions initiales du disque, et 74 disques ont quitté ces deux classes de départ. Parmi ces 74 disques on a retrouvé 11 disques dans la classe $[-30, -14]$, 58 disques dans la classe $] 14, 30]$ et 5 disques dans la classe $] 30, 43[$. La position de ces 5 disques situés en dehors des bornes de normalités a présenté une différence $p = 0,04 (< 0,05)$.

2-4 La position du disque en bouche ouverte :

En t2, tous les disques articulaires ont coiffé le condyle mandibulaire, le séparant du condyle temporal.

2-5 L'analyse corrélative :

Plusieurs variables ont été corrélées dans l'étude statistique. Il ne sera rapporté que les variables ayant révélé un coefficient r indiquant une corrélation. L'analyse a révélé l'existence d'une corrélation modérée de la valeur angulaire au temps t2 avec le sexe ($r = 0,241$), avec l'overjet ($r = 0,293$) et avec l'overbite ($r = 0,251$)

➤ DISCUSSION

Nous pensons que quelques enfants allaient montrer une appréhension voire un refus de l'examen IRM. Après avoir expliqué aux enfants la nature de l'examen et son déroulement, aucun enfant n'a refusé l'examen. Nous ne retrouvons pas les 30% de refus décrits par Franco [16]. L'échantillon était composé de filles et de garçons, le ratio était de 0,8. Si on prend en compte le soin apporté au recrutement des patients, ce ratio ne devrait pas représenter un biais mais peut faire penser à une plus grande fréquence des classes II division 1 chez les filles. Dans notre étude, la fonction articulaire était satisfaisante après une année d'hyperpropulsion. Nous avons rejoint pour la fonction, les conclusions de Pancherz[24] et Foucart[14]. L'étude menée par Bourzgui[3] se basant sur l'examen clinique et l'indice d'Helkimo n'a pas retrouvé de signes sévères de dysfonction articulaire chez des patients traités orthodontiquement. Quelques auteurs [8, 10,36] ont parlé de dysfonctions modérées..

Les valeurs moyennes de l'angle sagittal avant traitement et après traitement présentaient une différence significative dans nos résultats.

Toutefois, la valeur moyenne de l'angle sagittal après traitement, qui signalait une position plus antérieure du disque, restait dans les bornes de normalité fixées au début de l'étude. Ceci suggère que d'une façon globale, le disque, tout en adoptant une position plutôt antérieure, était resté dans les frontières normo-physiologiques.

Cette tendance au déplacement antérieur du disque après le port d'un activateur est retrouvée dans l'étude de Ruf[30], Son étude portait sur 30 enfants ,soit 60 ATM, traités par activateur .

L'auteur a expliquée cette position par un effet de rétrusion du condyle et non par un déplacement discal. Comme dans notre étude, Foucart[14] qui travailla sur un échantillon de 15 enfants (30 ATM) trouva que l'angle sagittal moyen avait augmenté , (6,7° à 9,3°) après hyperpropulsion et a conclut à une position plus antérieure du disque après traitement par hyperpropulsion. Toutefois, des divergences avec notre étude sont à relever. Dans notre travail, les cinq disques qui se sont déplacés au-delà des bornes de normalité correspondaient à une proportion de 4%. Ce résultat n'était pas en accord avec la proportion retrouvé par Foucart[14] qui était de 20 %. Par ailleurs il constata que le disque obéissait à la loi du tout ou rien , soit il était fortement déplacé soit il ne l'était pas . Quand à nous, nous avons retrouvé différents sous-groupes : avec déplacement discal important, avec déplacement modéré et sans déplacement Ce qui fait penser à des variations individuelles dues probablement aux

particularités anatomiques et/ou histologiques des composants de l'ATM. Nous avons retrouvé 11 disques avec une tendance rétrusive mais restant dans la zone de normalité. Cette position rétruse des disques a été relevée par Pancherz[24] qui avait suivi par IRM le comportement discal de 15 enfants porteurs de Bielles de Herbest . Il a précisé que le disque revenait à sa position initiale (avant traitement) après la deuxième phase orthodontique, en thérapeutique multiattaches. Wadhawan[33] note aussi une position plus rétruse du disque après hyperpropulsion et avant la phase de thérapeutique fixe chez 12 enfants. Il a précisé que le disque était revenu à sa position initiale à la fin de la deuxième phase.

Chavan[6] décrit chez des patients porteur de Twin Block ou de Bionator , une position rétruse du disque à l'examen IRM avec une position plus antérieure du condyle après 6 mois de port. Le sens du déplacement du disque est contraire au notre . La durée du port dans notre étude est double et les 5 disques déplacés l'ont été antérieurement. Watted[34], dans son étude IRM sur 15 enfants ayant porté un bionator avec forces extra-orales , a retrouve par IRM un angle sagittal moyen - 18,8° . Il conclut à une valeur normale de l'angle et n'a pas constaté de déplacement du disque après hyperpropulsion. Dans son enquête Franco [16] a inclus 56 enfants et a utilisé l'IRM comme moyen d'exploration. Il ne relève aucun déplacement discal après port de l'activateur de Fränkel. La propulsion moins agressive et plus longue dans le temps, peut expliquer la différence avec notre étude qui retrouve 5 déplacements discaux antérieurs . Il souligne que le critère, le 11 to 12 o'clock de Shanon[20] , purement visuel peut être à l'origine de mauvaises interprétations. Pour cette raison il conseille une valeur angulaire pour juger du déplacement discal. Cependant, il précise que des variations peuvent exister en fonction de la précision du tracé des lignes qui constituent cet angle.

Kinzing[19], à la suite d'une étude menée sur 20 patients traités par hyperpropulseur fixe, conclut qu'aucun déplacement n'a été relevé après hyperpropulsion et que les éventuels déplacements discaux avant traitement pouvaient être corrigés par hyperpropulsion. Nous ne pouvions apporter de conclusions à ce sujet puisque tous les enfants de notre échantillon étaient des sujets initialement sains, sans déplacement discal. Aidar[2] , tout en concluant à l'innocuité de l'hyperpropulsion par bielles de Herbest , a souligné qu' à la fin de la phase orthodontique, des changements ont été observés dans la forme et la position du disque et pouvaient exposer certains patients , dans le futur, à des problèmes articulaires .

Ces conclusions rejoignent celles de notre étude où nous retrouvons cinq disques déplacés. Il mit l'accent sur la relation qui pourrait exister entre occlusion et troubles articulaires. Selon lui, un overjet augmenté pourrait être la cause d'un déplacement discal. Ces conclusions sont proches des résultats des corrélations faites dans notre étude. Elles ont mis en évidence un lien entre la position discale (angle sagittal) avec l'overjet et l'overbite. Comme l'a décrit Patti [25], l'overbite fortement augmenté serait à l'origine de déplacements discaux. Il explique que le verrouillage antérieur maintiendrait la 6-mandibule donc le condyle en position rétruse et favoriserait une bascule antérieure du disque. Nous avons retrouvé une corrélation entre le sexe et l'angle sagittal. Les filles étaient plus sujettes aux variations de la position discale. Toutefois, il faut tenir compte du nombre plus important de filles dans l'échantillon. En bouche ouverte, tous les disques coiffaient les têtes condyliennes. Les déplacements antérieurs représentaient par 5 articulations étaient réduits à l'ouverture buccale et le disque articulaire était recapturé. On constate qu'en comparant nos résultats avec ceux des auteurs qui ont inclus l'IRM dans leur protocole, que le critère de jugement était à chaque fois différent avec une élasticité des bornes de normalités.

Les populations étudiées sont loin d'être homogènes, et les hyperpropulseurs ne sont pas les mêmes. Les appareils pour les examens IRM n'ont pas tous la même capacité de visualiser le disque. Les études ont utilisé des imageurs à 0.5 Tesla, à 1.0 Tesla et quelques unes à 1.5 Tesla comme l'imageur utilisé dans cette étude. Dès lors, la visibilité du disque n'était pas la même et les résultats peu comparables.

Cette hétérogénéité dans la méthodologie a été relevé par Michelotti[23] dans sa critique de la littérature publiée sur la relation entre traitement orthodontique et dysfonction articulaire. L'aspect multifactoriel des dysfonctions articulaires et cette hétérogénéité dans la méthodologie rend difficile la mise en évidence de relation de cause à effet, si elle existe. A l'exception de deux études [14,6], le disque articulaire occuperait globalement une position physiologique après traitement par hyperpropulsion pour les auteurs.

➤ CONCLUSION

Comme les nombreux auteurs qui se sont intéressés aux effets des traitements orthodontiques sur l'ATM, nous avons conclu que l'activateur associé aux forces extra-orales n'était pas à l'origine de déplacements discaux pathologiques. Toutefois, quelques patients devaient faire l'objet d'un suivi. L'examen des ATM avant toute hyperpropulsion devrait être réalisé avec

soin tout particulièrement chez les patients avec un recouvrement et un surplomb exagéré.

Conflits d'intérêt : aucun.

REFERENCES

- [1] Aelbers CMF, Dermaut LR. Orthopedics in orthodontics –Part I. Fiction or reality. A review of literature. Am J Orthod Dentofacial Orthop 1996;110:513-9.
- [2] Aidar L.A, Dominguez GC, Yamashita HK, and al. Changes in temporomandibular joint disc position and form following Herbst and fixed orthodontic treatment. Angle orthod 2010;80:843-852.
- [3] Bourzgui F., Sebbar M., Nadour A., Hamza M. Prévalence des dysfonctions cranio-mandibulaires au cours du traitement orthodontique. Int Orthod 2010 ;8 :386-398.
- [4] Buthiau D., Dichamp J., Goudot P. I.R.M de l'articulation temporo-mandibulaire. (96p) Vigot ed. Paris, 1994
- [5] Chabre C. Analyse des modifications provoquées par un appareil orthopédique associant activateur et force extra buccales Thèse Doct. Sci. Odontol. Paris VII. 1987.
- [6] Chavan SJ, Bhadr WA, Doshi UH. Comparison of temporomandibular joint changes in Twin Block and Bionator appliance therapy: a magnetic resonance imaging study. Prog Orthod. 2014 Oct 1;15:57.
- [7] Darendeliler M.A. Validité des études cliniques randomisées pour l'évaluation des résultats des traitements de classe II. Orthod. Fr 2007;78 : 303-315 .
- [8] Decker A., Deffrennes D., Guillaumot G., Kohaut JC. Rôle de l'orthopédie dento-faciale dans la genèse, le traitement et la prévention des dysfonctions cranio-mandibulaires. Rev Orthop Dento Faciale 1993 ;27 :433-45
- [9] Drace JE, Enzmann D.R. Defining the normal temporomandibular joint: closed, partially open, and open mouth MR imaging of asymptomatic subjects. Radiology 1990;177:67-71
- [10] Egermark I, Thilander B. Temporomandibular disorders with special reference to orthodontic treatment: an evaluation from childhood to adulthood. Am J Orthod Dentofacial orthop 1992;101(1) :28-34.
- [11] Emshoff R, Rudisch A, Innerhofer K and al. Magnetic resonance Imaging findings of internal derangement in temporomandibular joints without a clinical diagnosis of temporomandibular disorder. Journal of Oral Rehabilitation 2002 ;29:516-522.
- [12] Felizardo R, Bidange G, Boyer B and al. Imagerie par résonance magnétique. Encycl. Med. Chir., 2006 ;22-010-D-40
- [13] Foucart JM, Christian Pharaboz, Pascal Goasdoué, Danielle Pajoni. Atlas d'anatomie en imagerie maxillo-faciale : scanner et I.R.M. Encycl. Med. Chr., 1996 ;22-010-d-50
- [14] Foucart JM, Pajoni D., Carpentier P., Pharaboz C. Etude I.R.M du comportement discal chez les enfants porteurs d'hyperpropulseur. Orthod. Fr 1998;69 :79-91
- [15] Foucart J-M, Felizardo R., Pizelle, C. Indications des examens radiologiques en orthopédie dento-faciale. Orthod Fr 2012;83:59-72.
- [16] Franco AA, Yamashita HK, Lederman HM and al. Fränkel appliance therapy and the temporomandibular disc: A prospective magnetic resonance study. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2002;121:447-57.
- [17] Ioannidou-Marathiotou J, Papadopoulos M.A. Mode d'action des appareils fonctionnels. Evidence Clinique. Preuves scientifiques. Orthod Fr 2005;76:111-126
- [18] Kim MR, Graber TM, Viana AM. Orthodontics and temporomandibular disorders. A meta-analysis. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2002;121:438-446
- [19] Kinzinger GSM, Roth A, Gulden N and al. Effects of orthodontic treatment with fixed functional orthopaedic appliances on the disc-condyle relationship in the temporomandibular joint: a magnetic resonance imaging study (part II). Dentomaxillofac Radiol 2006;35:347-356.

- [20] Lautrou A. Effets directionnels d'une force extra-orale appliquée sur un activateur en hyperpropulsion. Thèse Doct. Sci. Odont Paris V. 1993.
- [21] Lautrou A. Le mode d'action des activateurs dans le traitement des classe II : proposition d'une classification des activateurs. Rev Orthop dento-faciale 1994 ; 28 :85-113.
- [22] Mc.Namara JA. Orthodontic treatment and temporomandibular disorders. Oral surg. Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1997;83:107-117.
- [23] Michelotti A, Iodice G. The role of orthodontics in temporomandibular disorders. J Oral Rehabilitation 2010; 37:411-429.
- [24] Pancherz H, Ruf S, Taumalske-Faubert C. Mandibular articular disk position changes during Herbst treatment : A prospective longitudinal MRI study. Am J Dentofacial Orthop 1999;116:207-214.
- [25] Patti A. Classe II et ATM. In: Traitement de la classe II : de la prévention à la chirurgie. Quintessence international; 2010 :409-446.
- [26] Petrovic AG, Stutzmann JJ. Effects on the rat mandible of chin-cup type appliance and of partial or complete immobilization. Proc Finn Dent Soc 1991; 87:85-91
- [27] Pfeiffer JP. The class II malocclusion : differential diagnosis and clinical application of activators , extra oral traction and fixed appliances. Am J Orthod. 1975;68:499-544.
- [28] Rabie A, Tsai M, Hägg U, Du Xi, Chou B-W. The Correlation of Replicating Cells and Osteogenesis in the Condyle During Stepwise Advancement . Angle Orthod 2003;73:457-465.
- [29] Ruf S, Baltromejus S, Pancherz H. Effective condylar growth and chin position changes in activator treatment: cephalometric roentgenographic study. Angle Orthod. 2001; 71:4-11.
- [30] Ruf S, Wüsten B, Pancherz H. Temporomandibular joint effects of activator treatment: a prospective longitudinal magnetic resonance imaging and clinical study. Angle Orthod 2002;72:527-540.
- [31] Shanon M., Palacios E., Valvassori G.E., Reed C.F. M.R. imaging of the normal temporomandibular joint: clinical consideration : New York . Reed Cf Editors.
- [32] Shen G, AliDarendaliler M. Le remodelage adaptatif du cartilage condylien De la chondrogénèse à l'ostéogénèse . Rev Orthop Dento Faciale 2008 ;42 :89-104 .
- [33] Wadhawan N, Kumar S, Kumar, Kharbanda OP. et al. Temporomandibular joint adaptations following two-phase therapy: an MRI study. Orthod Craniofac Res 2008;11:235 -250.
- [34] Watted N, Witt E, Kenn W. The temporomandibular joint and the disk condyle relationship after functional orthopaedic treatment: a magnetic resonance study. Eur J of Orthod 2001;23:683-693.
- [35] Woodside DG, Metaxas A, Altuna G. The influence of functional appliance therapy on modeling glenoid fossa. Am J Orthod. 1983;83:460-468.
- [36] Wyatt WE. Preventing adverse effects on the TMJ through orthodontic treatment. Am J of orthod. dentofacial Orthop. 1987,91:493-499.



DOSSIER MEDICAL

UN ENORME KYSTE HYDATIQUE DU FOIE OUVERT DANS LA VESICULE BILIAIRE : « À PROPOS D'UN CAS »

A.Bedjaoui , H.Tahraoui , C.Abi-Ayad, M.Benkalfat , C.Abi-Ayad

Laboratoire de chirurgie expérimentale N° 39 Université de Tlemcen.

Service de Chirurgie Générale A CHU Tlemcen

INTRODUCTION

L'ouverture dans les voies biliaires intra hépatiques est la complication la plus fréquente du kyste hydatique du foie. L'ouverture dans la vésicule biliaire reste une évolution exceptionnelle. Nous rapportons l'observation d'un homme de 56 ans pris en charge pour un syndrome douloureux et fébrile de l'hypochondre droit. Les différentes explorations ont conclu à une ouverture d'un énorme kyste hydatique du foie dans la vésicule biliaire. Le traitement a été chirurgical avec une bonne évolution.

OBSERVATION

Notre patient âgé de 56 ans consultait en Février 2015 pour tuméfaction en masse douloureuse de l'hypochondre droit allant jusqu'à la ligne de malgaigne ; légère sensibilité abdominale ; associée à des nausées évoluant depuis 72 heures. Un léger fébricule et une hyperleucocytose à 12700 complétaient le tableau.

Le bilan radiologique (échographie et scanner injecté) ont confirmé la nature kystique hydatique compressive sur le colon transverse, estomac et structures avoisinantes et à part une vésicule biliaire intimement accolée à la paroi kystique sans plan de clivage faisant évoquer une fistule.

En réalité tout le contenu abdominal été désaxé à gauche par effet de masse. Le bilan hépatique était sans anomalies. L'échographie abdominale avait conclu à une formation kystique multi-vésiculaire de 30 cm de grand axe siégeant au niveau du foie droit avec une vésicule biliaire vide évoquant un kyste hydatique type III. Sans dilatation des voies biliaires.

Un scanner abdominal réalisé, a confirmé les données de l'échographie (figures 1,2 et 3).

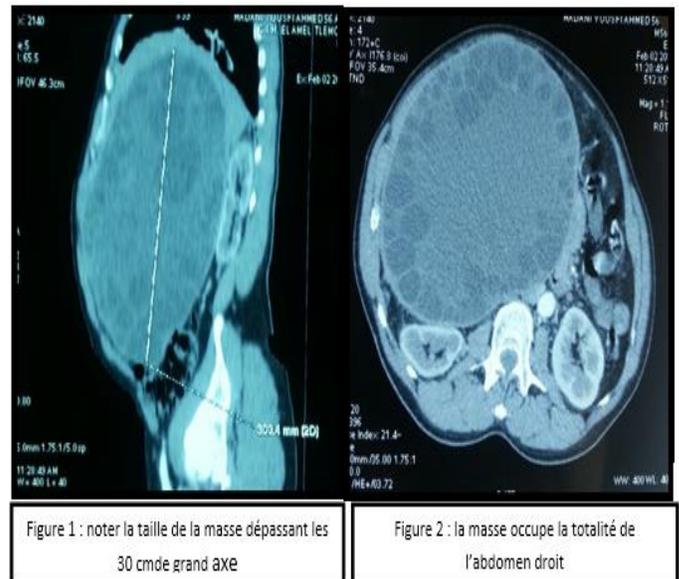


Figure 1 : noter la taille de la masse dépassant les 30 cm de grand axe

Figure 2 : la masse occupe la totalité de l'abdomen droit



Figure 3 : organes de voisinage refoulés et désaxés par la masse

Figures 1,2 et 3 : coupes scannographiques avec et sans injection de produit de contraste montrant :

- un aspect en nid d'abeille qui permet le diagnostic pathognomonique du kyste type 3
- montre l'absence de dilatation des voies biliaires intra et extra hépatiques
- rapports des lésions avec les vx voisins (Veine Porte, Veines sus Hépatiques, Veine Cave Inférieure et l'aorte abdominale)

Le patient été opéré après une courte réanimation de 72 heures. L'exploration trouvait un kyste hydatique, faisant 33 cm de grand axe, occupant tout le foie droit et ouvert dans la vésicule biliaire qui s'est vidée de son contenu dans ce dernier. La vésicule biliaire été vide à paroi épaisse accolée à la paroi kystique (figure 5).

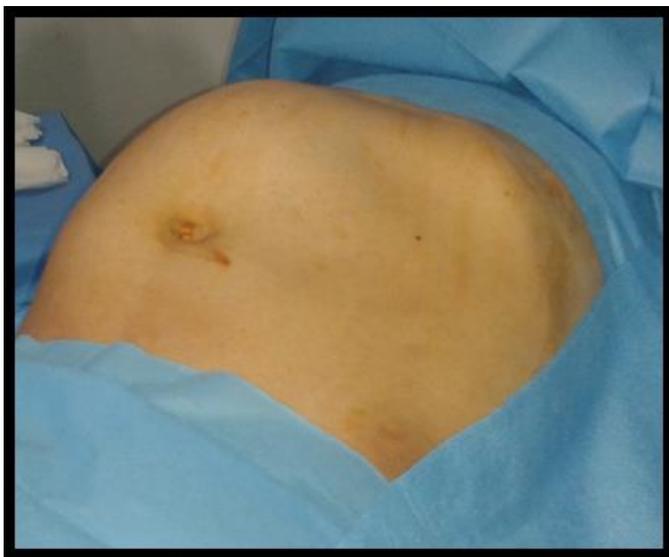


Figure 4 : Abdomen déformé par la masse



Figure 5 : Vésicule biliaire affaissée

La ponction du kyste donnait 300 cc d'un mélange de pus et de matériel hydatique (figure 6).



Figure 6 : grosses vésicules filles intra kystiques

Une résection du dôme saillant du kyste emportant la vésicule biliaire réalisant une cholécystectomie étaient réalisées (figure 7).

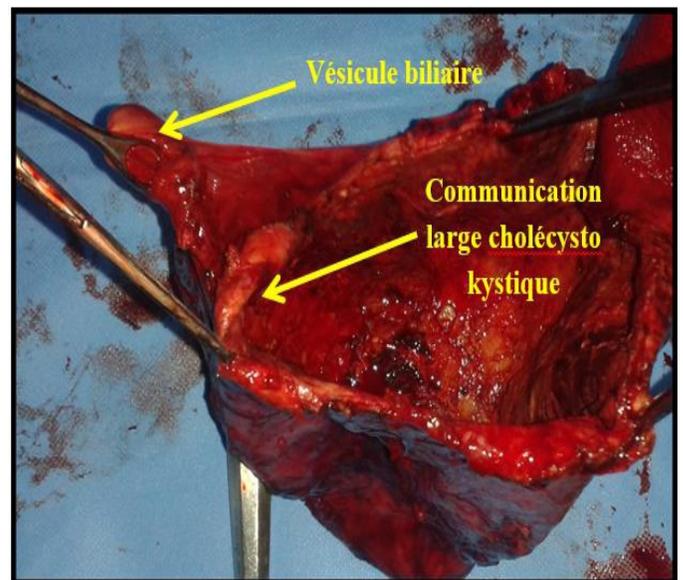


Figure 7 : Pièce opératoire de résection du dôme saillant, avec large communication cholécysto kystique ; vésicule biliaire à paroi épaisse, vide et accolée à la paroi du périkyste

Une cholangiographie était pratiquée. Elle objectivait des voies biliaires intra et extrahépatiques fines et homogènes avec un passage duodéal précoce et absence d'extravasation du produit de contraste dans la cavité kystique résiduelle. Deux drains de redon étaient placés dans la cavité résiduelle. Le contenu kystique été impressionnant (plus de 12 litres de contenu louche fait de vésicules filles de la taille de 5 cm ou plus) Les suites opératoires furent simples et le malade mis sortant à J7.

Cholangiographie post opératoires et TDM injecté faits et sans particularité (figures 8 et 9).

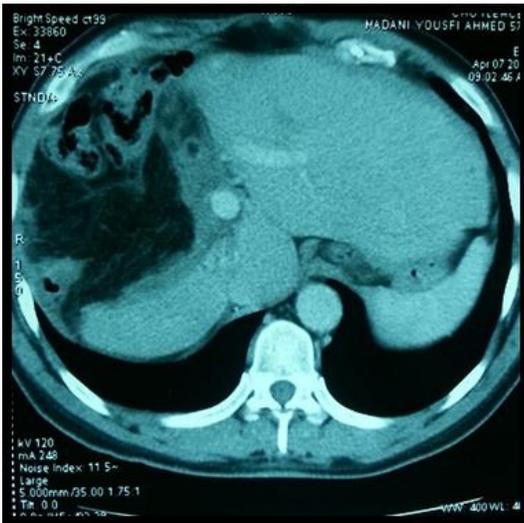


Figure 8

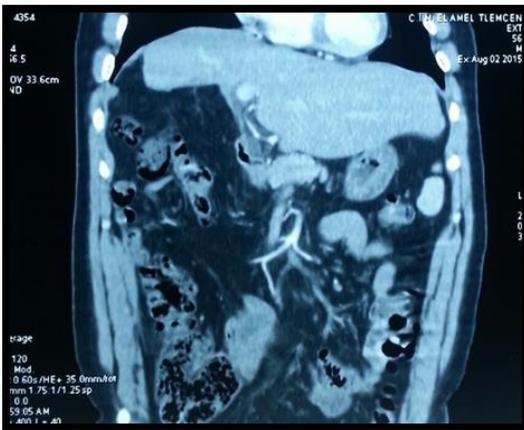


Figure 9

Figures 8 et 9 : TDM post opératoire
Aspect du foie restant et le volume important de la cavité kystique

Un traitement antiparasitaire a été administré en complément à la chirurgie.

DISCUSSION

Le kyste hydatique est une anthroponose causée par la larve du tænia E. granulosus, hôte habituel de l'intestin du chien, dont les larves vont se mettre en impasse parasitaire chez le mouton et accidentellement chez l'homme.

Le foie est l'organe le plus fréquemment atteint (68,8–75,2 %) avec une prédominance à droite à 60–85 % (1).

L'atteinte hydatique est généralement asymptomatique, la découverte se fait le plus souvent de façon fortuite ou au décours d'une complication. L'infection du contenu kystique et la rupture représentent les principales complications. La rupture dans les voies biliaires est la plus fréquente (40–60 %) mais l'ouverture dans la vésicule biliaire reste une évolution exceptionnelle de l'ordre de 0.1%.

Les signes cliniques peuvent être non spécifiques, à type de douleur atypique de l'hypochondre droit, de masse palpable, de fièvre, d'amaigrissement, de sepsis. Mais souvent, la présentation clinique est celle d'une cholécystite avec douleur abdominale parfois ictère rétionnel et fièvre (1-2).

Le diagnostic habituellement bien cerné par l'échographie peut être mieux précisé par l'imagerie en coupe abdominale précisant les caractéristiques du kyste, son type, ses dimensions et individualisant le site de rupture et son étendue (figures 1,2 et 3).

Plusieurs théories ont été décrites à propos du mécanisme de rupture. Il peut s'agir soit de dégénérescences des membranes parasitaires due à des mécanismes chimiques ou de défense de l'hôte, soit d'une rupture posttraumatique ou d'une rupture dépendant de l'âge du kyste hydatique (3).

L'échographie montre à la fois des signes directs, à travers la visualisation de la communication kyste-vésicule biliaire, et des signes indirects.

Concernant les signes indirects de rupture, de matériel échogène au sein de la vésicule biliaire, de membranes ondulées à l'intérieur du kyste sans réduction de sa taille ou alors de déformation de la paroi du kyste ou des irrégularités ou encore évidemment du contenu de la vésicule au sein du kyste hydatique (3) ce qui est le cas de notre observation.

La TDM représente la méthode de choix dans l'exploration de la rupture kysto-vésiculaire. Réalisée avant et après injection de produit de contraste, elle permet de préciser la topographie, les rapports et de faire la différence avec les ruptures dans d'autres sites.

Les signes tomodynamométriques sont représentés sous forme de déformation de la paroi du kyste hydatique, de défaut au niveau du kyste rompu calcifié avec présence d'air en son sein, de défaut focal de la paroi du kyste hydatique,

d'une diminution de la taille du kyste ou bombement focal de sa paroi, ou d'une distension de la vésicule biliaire par de l'air ou visualisation d'un niveau liquide/air ou affaissement de la vésicule biliaire écrasée par le kyste (4-5-6) hydatique comme dans notre cas.

En général, la rupture se développe à travers de petites fissures d'où la difficulté de déterminer le site exact de la communication entre le kyste hydatique et la vésicule biliaires.

Normalement le couple échographie-TDM est suffisant pour établir le diagnostic ; cependant, le recours à l'IRM peut se faire en cas de forme atypique (5-6).

L'IRM est réalisée dans les trois plans de l'espace en séquences pondérées T1 et T2. La bili-IRM permet la recherche, en plus des signes retrouvés au niveau du scanner, de complications à type de surinfection de la cavité kystique sous forme d'un signal intermédiaire sur les séquences pondérées T1 et un hypersignal sur les séquences T2 ou de l'existence d'un matériel endoluminal dans la vésicule biliaire (5).

Le traitement est principalement chirurgical. Traitement du kyste hydatique, cholécystectomie et vérification de la vacuité de la voie biliaire principale ; principes respectés par notre attitude chirurgicale.

Le traitement médical garde une place et a été prescrit pour notre patient

CONCLUSION

Le kyste hydatique du foie est une pathologie fréquente dans notre pays. Il s'agit d'une maladie souvent silencieuse, cependant des complications graves peuvent survenir.

L'ouverture dans la vésicule biliaire est considérée par certains auteurs comme une entité à part. Les cholécystites aiguës hydatiques seraient secondaires au passage de matériel hydatique à travers le canal cystique, au cours de la migration du matériel hydatique dans le cholédoque, ou à travers une fistule chlécysto-kystique comme dans notre cas.

Le traitement est chirurgical. Il consiste à réaliser une cholécystectomie, à traiter le kyste hydatique et à vérifier la vacuité des voies biliaires.

REFERENCES

- [1] Sakhri J, Ben Ali A (2004) Le kyste hydatique du foie. J Chir 41:6:381-9
- [2] Daali M, Fakir Y, Hssaida R, Hajji A (2001) Les kystes hydatiques du foie rompus dans les voies biliaires : à propos de 64 cas. Ann Chir 126:242-5
- [3] Adaletli I, Yilmaz S, Cakir Y, et al (2005) Fistulous Communication between a Hepatic Hydatid Cyst and the Gallbladder: Diagnosis with MR Cholangiopancreatography. AJR 185:1211-3
- [4] Blairon L, Derbe F, Ben Hadj Hamida R, Delmce M (2000) Le kyste hydatique du foie. Approche clinique et thérapeutique. A propos de 97 cas opérés dans un CHU de Tunisie centrale. Med Mal Infect 30:641-9
- [5] Zaouche A (1994) La chirurgie des kystes hydatiques du foie : à propos de 2013 cas Tunis Ed. Association Tunisienne de Chirurgie 351
- [6] Zaouche A, Haouet K, Jouini M, et al (2001) Management of liver hydatid cyst with a large biliocystic fistula: multicenter retrospective study. World J Surg 25:28-39



MISE AU POINT

CELLULES TUMORALES CIRCULANTES ET CANCER DU SEIN

K .Rekai¹ - B. Krelil²- O. Boualga²- B. Larbaoui¹

1 : Service d'Oncologie Médicale - Centre Anti Cancer d'Oran

2 : Service de Chirurgie Générale et Carcinologique « PAV 10 » C.H.U Oran

INTRODUCTION

Le cancer du sein est le premier cancer de la femme se situant au deuxième rang des cancers les plus meurtriers dans le monde.

Selon l'Organisation Mondiale de Santé (OMS), dix millions de nouveaux cas ont été diagnostiqués en 2000. Ce nombre est passé à Quinze millions en 2015 (1) La grande majorité, des patientes décèdent suite à la survenue de métastases à distance et non à cause de la tumeur primitive. La formation des métastases est susceptible d'être causée par des cellules tumorales circulantes (CTC) qui se sont détachées de la tumeur primaire et circulent dans le système vasculaire avant de se nicher dans un nouveau site, ou organe, afin de le coloniser et de former des tumeurs secondaires. (2-3)Le diagnostic du cancer du sein nécessite généralement une biopsie tissulaire. Bien qu'utilisé pour évaluer le statut des récepteurs hormonaux et l'human epidermal growth factor receptor (HER2), ces interventions sont invasives, ne peuvent être faites régulièrement et de façon répétitive et n'apportent que peu d'informations pour l'évaluation du potentiel métastatique ou de l'efficacité thérapeutique. Depuis quelques années, la numération des CTC par biopsie liquide est suggérée comme un biomarqueur pronostique et prédictif afin d'orienter les décisions de prise en charge des patients atteints de cancer.

Les biopsies liquides sont des tests effectués sur un échantillon sanguin afin de rechercher des cellules cancéreuses provenant d'une tumeur, qui circulent dans le sang, ou des fragments d'ADN provenant de cellules tumorales. Ces interventions sont faciles et sécuritaires, et plusieurs échantillons peuvent être collectés de manière non invasive. Ainsi, la possibilité de suivre l'évolution du cancer à partir de prises de sang a un énorme potentiel quant à l'ajustement thérapeutique dans une optique de médecine personnalisée et pourrait améliorer le pronostic et la qualité de vie des patientes.

Le test CellSearch est un système permettant la détection et la numération des CTC. Ce test est basé sur la reconnaissance d'antigènes spécifiques exprimés par les cellules cancéreuses, ce qui permet de les isoler et de les enrichir à partir d'un échantillon sanguin. L'approche quantitative repose sur un seuil de positivité d'un certain nombre de CTC dans un volume défini de sang.

La numération des CTC par le système CellSearch a été évaluée en tant que biomarqueur de stratification, pronostique et prédictif chez les patientes atteintes d'un cancer du sein et candidates à une thérapie néoadjuvante, adjuvante ou systémique dans les cas de cancer métastatique.

CTC EN SITUATION ADJUVANTE

La validité et l'utilité clinique de la numération des CTC chez les patientes atteintes d'un cancer du sein et candidates à une thérapie adjuvante doivent être confirmées. Les conclusions des études sont basées sur la présence des CTC dans un échantillon sanguin. La reproductibilité doit être évaluée et les méthodes de détection doivent être uniformisées.

De plus, si la valeur pronostique de la numération des CTC s'avérait établie, des études devront comparer les méthodes actuelles de stratification des tumeurs primaires chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, telles que Mammaprint ou Oncotype DX, avec les tests CellSearch. Actuellement, la numération des CTC dans le contexte d'un traitement adjuvant n'a pas encore de validité ni d'utilité consensuelle clinique. (13-14) Des essais cliniques randomisés, qui incluent des volets thérapeutiques tributaires des changements dans le décompte des CTC, sont nécessaires afin d'établir l'utilité de ce biomarqueur dans la prise en charge des patientes. Les études françaises STIC CTC Metabreast et CirCe01, l'étude européenne TREAT-CTC et les études allemandes DETECT III et IV, qui visent à établir la place des CTC dans la prise en charge thérapeutique des patients, sont actuellement en cours [Bidard et al. 2013b].

Les organismes internationaux comme l'ASCO et l'ESMO ne recommandent pas l'utilisation de tests de numération des CTC dans le cadre de la prise en charge du cancer du sein. (12)

CTC EN SITUATION NEO ADJUVANTE

Les données probantes concernant l'utilisation du test CellSearch comme outil clinique chez les patientes atteintes d'un cancer du sein précoce et candidates à une thérapie néoadjuvante ne permettent pas de juger de son utilité, entre autres parce que l'attribution d'une valeur pronostique à la numération des CTC en pré et post-traitement n'est pas significative.

Les résultats de l'étude REMAGUS02 suggèrent que la présence de CTC pourrait être un facteur pronostique de survie globale. Malgré ces résultats, des études d'envergure avec un suivi plus long et une méthodologie normalisée seront nécessaires pour déterminer si une telle association existe. La validité clinique doit également être évaluée afin de déterminer si le test CellSearch peut être admis dans la prise en charge thérapeutique des patientes. Actuellement, la numération des CTC dans le contexte d'un traitement néoadjuvant n'a pas de validité ni d'utilité clinique. (8-9-10)

CTC EN SITUATION METASTATIQUE

La valeur pronostique de la numération des CTC en prétraitement ? Avec le système CellSearch basée sur un seuil de positivité de 5 CTC par 7,5 mL de sang chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique semble établie dans la littérature actuelle. Les études publiées ont montré une association significative entre le décompte des CTC et la survie sans progression ainsi que la survie globale. Malgré la valeur pronostique de la numération des CTC, il est essentiel de stratifier les interventions selon les types de cancer et les types de traitement. De plus, le rôle de la numération des cellules tumorales comme biomarqueur prédictif reste à confirmer. (2-3-5-6-11-13-14)

Une revue exhaustive de la littérature scientifique publiée jusqu'en avril 2016 a été réalisée dans l'outil de recherche PubMed. Les études évaluant la pertinence des tests CellSearch relativement à leur valeur pronostique et prédictive dans les cas de cancer du sein en contexte néoadjuvant et adjuvant ainsi que dans les cas de cancer du sein métastatique ont été retenues. (11)

REFERENCES

- [1] Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2016 - Bibliothèque et Archives Canada, 2016 ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)
- [2] Aktas B, Tewes M, Fehm T, Hauch S, Kimmig R, Kasimir-Bauer S. Stem cell and epithelial-mesenchymal transition markers are frequently overexpressed in circulating tumor cells of metastatic breast cancer patients. *Breast Cancer Res* 2009;11(4):R46.
- [3] Alunni-Fabbroni M, Muller V, Fehm T, Janni W, Rack B. Monitoring in metastatic breast cancer: Is imaging outdated in the era of circulating tumor cells? *Breast Care (Basel)* 2014;9(1):16-21.
- [4] Banys-Paluchowski M, Schneck H, Blassl C, Schultz S, Meier-Stiegen F, Niederacher D, et al. Prognostic relevance of circulating tumor cells in molecular subtypes of breast cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015;75(3):232-7.
- [5] Bidard FC et Pierga JY. Clinical utility of circulating tumor cells in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(14):1622.
- [6] Bidard FC, Belin L, Delaloue S, Lerebours F, Ngo C, Reyat F, et al. Time-dependent prognostic impact of circulating tumor cells detection in non-metastatic breast cancer: 70-month analysis of the REMAGUS02 study. *Int J Breast Cancer* 2013a;2013:130470. .
- [7] Coumans FA, Ligthart ST, Uhr JW, Terstappen LW. Challenges in the enumeration and phenotyping of CTC. *Clin Cancer Res* 2012;18(20):5711-8.
- [8] Hall CS, Karhade M, Laubacher BA, Kuerer HM, Krishnamurthy S, DeSnyder S, et al. Circulating tumor cells and recurrence after primary systemic therapy in stage III inflammatory breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015b;107(11):d1v250.
- [9] Hayes DF et Cristofanilli M. Re: Anti-epithelial cell adhesion molecule antibodies and the detection of circulating normal-like breast tumor cells. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(12):894-5; author reply 896-7.
- [10] Meo M, Giordano A, De Giorgi U, Masuda H, Hsu L, Giuliano M, et al. Circulating tumor cells in newly diagnosed inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Res* 2015;17:2.
- [11] Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Matera J, Miller MC, et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351(8):781-91
- [12] Giuliano M, Giordano A, Jackson S, Hess KR, De Giorgi U, Meo M, et al. Circulating tumor cells as prognostic and predictive markers in metastatic breast cancer patients receiving first-line systemic treatment. *Breast Cancer Res* 2011;13(3):R67.
- [13] Saijo N. Critical comments for roles of biomarkers in the diagnosis and treatment of cancer. *Cancer Treat Rev* 2012;38(1):63-7.
- [14] Seronie-Vivien S. Les cellules tumorales circulantes : un nouveau challenge pour la biologie clinique oncologique. *Ann Biol Clin (Paris)* 2014;72(2):153-77.



MISE AU POINT

CANCER DE LA VESICULE BILIAIRE

Krelil Bouabdellah

Service de Chirurgie Générale et Carcinologique « PAV 10 » C.H.U Oran
krelilbouabdellah@yahoo.fr

Le cancer de la vésicule biliaire est le plus fréquent des cancers des voies biliaires. Il se situe au cinquième rang des tumeurs digestives chez la femme avec une incidence d'environ 2000 nouveaux cas par an en France [1]. Cette incidence, variable dans le monde a augmenté au cours des 30 dernières années dans les pays occidentaux.

L'Asie, l'Amérique du Sud et l'Europe de l'Est sont des zones endémiques avec une incidence élevée. Ce cancer touche beaucoup plus les femmes de plus de 65 ans avec un sexe ratio femme/homme qui varie de 1 à 5 selon les régions [3]

En Algérie [2] 3,6 % des cancers chez la femme en 2010. A Oran en 2012 : Taux d'incidence 0,5 cas pour 100000 chez l'homme 1,5 cas pour 100000 chez la femme (registre du cancer d'Oran 2012).

Registre du cancer d'Alger 2012/ Tau d'incidence chez l'homme 1,5 pour 100000 habitants, La femme 3,1.

Ce sexe ratio a tendance à augmenter dans les zones endémiques et diminué dans les zones à basse incidence. En France on compte environ 3,3 femmes atteintes pour 1 homme [3]

Le cancer de la vésicule biliaire a un pronostic sévère : la survie globale à 5 ans varie de 5 à 15% [4-5-6], atteignant 26 % si la résection a été curative. Du fait de sa latence, son diagnostic est tardif, et dans plus de 75 % des cas aucun geste curateur n'est possible [7].

FACTEURS DE RISQUE

Les facteurs de risque du cancer de la vésicule biliaire sont les causes d'inflammation biliaire chronique. Parmi ces causes, on trouve :

La lithiase biliaire symptomatique (des lésions de cholécystite chronique sont retrouvées dans plus de 75% des cancers de la vésicule). Les anomalies de la jonction bilio-pancréatique.

Le portage chronique d'une infection de la vésicule biliaire par Salmonella Typhi et Paratyphi et la cholangite sclérosante primitive. Les polypes intra-vésiculaires et les calcifications de la muqueuse de la vésicule biliaire.

CLINIQUE

Le cancer de la vésicule biliaire peut rester longtemps asymptomatique et la majorité des patients ont une maladie évoluée au moment du diagnostic. Dans ce cas, Il est découvert de façon fortuite suite à une cholécystectomie réalisée pour une lithiase biliaire symptomatique (0.2 à 2.9%) [3], ou peut être suspecté en per opératoire ou confirmé en post opératoire après étude anatomopathologique de la pièce de cholécystectomie (95 % des cas) Ailleurs, il peut être symptomatique : 3 signes dominent la scène clinique

- ✓ Douleur
- ✓ Ictère
- ✓ Masse palpable des segments IV et V centrée sur une vésicule pathologique Perte de poids.

EXPLORATION

A-IMAGERIE :

1- L'imagerie par résonance magnétique (IRM) comprenant des séquences d'IRM hépatique avec injection et des séquences de cholangiographie (cholangio-IRM) est l'examen de choix en cas d'obstruction biliaire, qu'elle confirme et localise dans environ 90 à 95% des cas [9]

La bili IRM permet de dresser une cartographie des voies biliaires ce qui nous permet de réaliser facilement un drainage biliaire quand il est envisageable.

2-L'échographie est encore l'examen de première intention. Elle permet de suspecter la malignité de la tumeur en montrant un épaississement irrégulier de la paroi vésiculaire. Elle met en évidence une dilatation des voies biliaires intra ou extra hépatiques selon le niveau d'obstacle. Cependant elle ne spécifie pas la nature néoplasique de cet obstacle.

Elle aide au diagnostic différentiel avec les autres causes d'obstruction biliaire, notamment une origine lithiasique en montrant un cône d'ombre postérieur, un polype ayant une échostructure immobile semblable à celle du foie sans cône d'ombre postérieur.

Elle peut détecter un épaississement pariétal : localisé ou généralisé. Le doppler pulsé et couleur permet d'étudier la vascularisation tumorale et l'extension aux vaisseaux.

3-L'apport du scanner avec injection de produit de contraste est fondamental, il permet de déterminer la localisation précise du cancer, son extension vasculaire (veine porte et artère hépatique) et ganglionnaire. Il permet aussi de calculer la volumétrie hépatique en vue d'une hépatectomie majeure. Un scanner thoraco-abdomino-pelvien est nécessaire pour rechercher d'éventuelles métastases à distance (pulmonaires ou hépatiques).



4-Echo endoscopie :

Elle contribue au diagnostic et au bilan d'extension loco-régionale des tumeurs extra-hépatiques et permet la ponction d'adénopathies.

5-Cholangiographie :

Directe (percutanée transhépatique [CTH] ou rétrograde endoscopique [CRE]) : elle devrait être réservée à des fins thérapeutiques ou de prélèvements tumoraux [9]

6-Autres techniques d'imagerie

Echographie avec produit de contraste.

B-MARQUEURS TUMORAUX SÉRIQUES

Le carbohydrate antigène (CA) 19.9 a une sensibilité et une spécificité d'environ 80%. L'antigène carcino-embryonnaire (ACE) et le CA 125 sont moins sensibles (30-50%) et pas plus spécifiques [10]. Tous trois peuvent être élevés au cours des obstructions biliaires bénignes. Une élévation persistante après drainage biliaire est évocatrice de cancer.

C-ANATOMO-PATHOLOGIE :

Type histologique

L'adénocarcinome :

Il représente 80 à 90% des cancers de la vésicule biliaire.

Les formes mixtes : Dans lesquelles existent 2 contingents tumoraux.

- ✓ Le carcinome épidermoïde : Il survient sur une métaplasie
- ✓ Les tumeurs neuroendocrine, les sarcomes, lymphomes et mélanomes

2- Topographie

- Formes diffuses : atteinte de toute la paroi vésicale (57%)
- Formes localisé fond = 13%
- Formes localisé corps = 17%
- Formes localisé col = 13 %

3- Macroscopie :

On distingue classiquement 2 formes

- ✓ Forme polypoïde ou végétante (30%) : masse sessile friable ou pt végétations a la surface muqueuse
- ✓ Forme infiltrante (70%) : épaississement localisée blanchâtre de la muqueuse.

4- Microscopie :

Quel que soit leur siège, les cancers des voies biliaires extrahépatiques possèdent les mêmes caractéristiques microscopiques, et ne se différencient que par des variations de fréquence des différents types histologiques :

- Adénocarcinome bien différencié : 74%
- Adénocarcinome papillaire : 6%
- Adénocarcinome mucineux : 5%
- Adénocarcinome à cellules indépendantes : 0.5%
- Carcinome adénosquameux : 3.5%
- Carcinome à petites cellules : 0.5%
- Carcinome épidermoïde : 1.5%
- Carcinome indifférencié : 7.5%
- Autres : 1.5%

5- Extension :

La plupart des cancers des voies biliaires extra hépatiques sont découverts à un stade d'extension avancé. Du fait de son siège, le cancer de la vésicule biliaire s'étend avant tout par contiguïté au foie, plus rarement à l'estomac, au duodénum, ou au côlon transverse, pouvant alors entraîner une fistule biliodigestive.

La perforation tumorale de la vésicule biliaire est responsable d'une dissémination péritonéale pouvant se compliquer d'une atteinte ovarienne réalisant une tumeur de Krukenberg.

L'atteinte ganglionnaire est souvent rapide et présente chez la moitié des malades au moment du diagnostic. Elle concerne les ganglions cystiques, cholédociens, pancréatiques, para-aortiques, médiastinaux et sus-claviculaires.

Les métastases par voie hématogène sont moins fréquentes et concernent surtout le foie et les poumons, rarement le côlon ou le rectum.

Classification TNM (7e édition) – UICC – AJCC (2010) des cancers de la vésicule biliaire

Extension	M0			M1
	N0	N1*	N2**	
Tis <i>In situ</i>	0	-	-	-
T1a Lamina propria	I			
T1b Musculaire				
T2 Tissu conjonctif péri-musculaire	II			
T3 Péritoine viscéral (perforation) Foie (par contiguïté) 1 organe/structure extra-hépatique (par contiguïté)***	III A			
T4 Tronc porte Artère hépatique ≥ 2 organes/structures extra-hépatiques (par contiguïté)***	IV A			

* le long du canal cystique, du canal hépatique commun, de l'artère hépatique commune et de la veine porte.

** péri-aortiques, péri-caves, du tronc coeliaque et de l'artère mésentérique supérieure.

*** Estomac, duodénum, côlon, pancréas, épiploon, canaux biliaires extra-hépatiques...

T : tumeur primitive (TX : non évaluable ; T0 : non décelable).

N : métastases ganglionnaires régionales (NX : non évaluable ; N0 : absence ; N1/N2 : présence).

M : métastases à distance (M0 : absence ; M1 : présence ; N.B. : MX : abandonné).

TRAITEMENT DU CANCER DE LA VESICULE BILIAIRE

Le traitement du cancer de la vésicule biliaire est indispensable sous peine d'une évolution toujours fatale. **Le seul traitement curatif est la résection chirurgicale complète du cancer (R0)** avec des marges de résection saines d'au moins 1 cm autorisant des survies prolongées.

Les contre-indications à une prise en charge chirurgicale sont les métastases hépatiques ou à distance, l'envahissement de l'artère hépatique ou du pédicule hépatique et les adénopathies métastatiques en dehors du pédicule hépatique [3].

La chimiothérapie néo adjuvante n'est indiquée que dans les formes non réséquables et garde sa place en adjuvant.

**I-LA CHIRURGIE
A-CHIRURGIE RADICALE
1-Cholécystectomie radicale**

L'intervention de référence est la cholécystectomie radicale qui consiste à réséquer la vésicule biliaire et les segments 4 et 5 du foie ainsi qu'un curage ganglionnaire du relais N1 (Tissu cellulolympatique du ligament hépato duodéal. La veine porte, l'artère hépatique et le cholédoque sont squelettisés) [11] et le relais N2 (relais ganglionnaires para-aortiques, mésentériques, coeliaques puis les relais rétroduodéno pancréatiques et péricholédociens) [12]

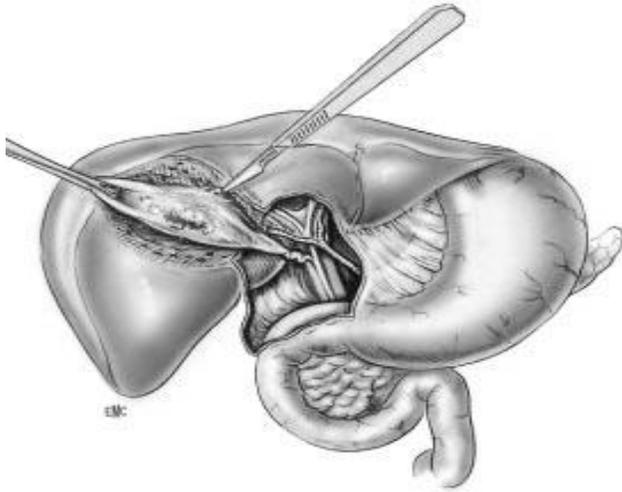
L'atteinte des ganglions pré aortiques ne permet plus une chirurgie d'exérèse curative. Quand la tumeur est importante ou en cas d'envahissement vasculaire, il est parfois nécessaire d'envisager une hépatectomie majeure ou élargie. Ceci peut se faire d'emblé ou un mois après embolisation portale radiologique ou ligature portale chirurgicale du parenchyme hépatique à réséquer permettant ainsi une régénération du foie restant. Un nouveau scanner permet de calculer la volumétrie hépatique et de confirmer que la chirurgie prévue est faisable en laissant un volume de foie résiduel d'au moins 0.6% du poids corporel.

2- CHOLÉCYSTECTOMIE SIMPLE

C'est une cholecystectomie classique semblable à celle préconisée pour le traitement d'une lithias.

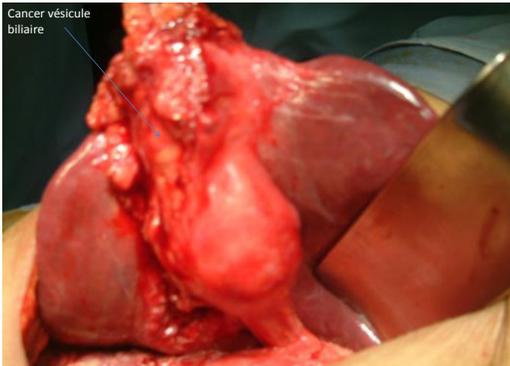
3-Cholécystectomie élargie au parenchyme Hépatique périvésiculaire.

-cholecystectomie élargie au lit vésiculaire préconisée par Glenn, elle emporte la vésicule biliaire, la totalité du canal cystique et le parenchyme hépatique du lit vésiculaire correspondant au segment IV et V, sur une épaisseur d'environ 3 cm. Un curage de type N1 lui est associé [18].



Mathonnet M, Gainant A et Cubertafond P. *Cancers de la vésicule biliaire. Technique chirurgicale. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous. Techniques chirurgicales - Appareil digestif, 40-970-A, 2001, 8 p.*

- Cholécystectomie avec bisegmentectomie IV-V
C'est une exérèse hépatique de la totalité du segment V et la partie antérieure du segment IV (segment IVb).



➤ Cholécystectomies avec plurisegmentectomies

C'est une cholécystectomie associée à plus de deux segments hépatiques selon le degré d'extension de la tumeur telle :

-La trisegmentectomie IV-V-VIII- trisegmentectomie IVb-V-VI

➤ Cholécystectomie avec hépatectomie droite élargie au segment IV

Préconisée dès 1955 par Pack [13], carcinologiquement très satisfaisante, elle ne peut être réalisée que si le lobe gauche représente plus de 15 à 20 % du volume total du foie

➤ Cholécystectomie et bi- ou trisegmentectomie élargie aux organes de voisinage

Cette résection peut emporter en plus du cholécyste, et de plusieurs segments hépatiques, le bloc duodéno pancréatique selon la technique de Whipple, le côlon droit ou transverse, l'antre gastrique [14-15]
Elle a pour but d'effectuer une résection de type R0, c'est-à dire sans résidu tumoral macro- ou microscopique.

B-CHIRURGIE PALLIATIVE

La place des techniques chirurgicales palliative a nettement diminué au profit des méthodes endoscopiques et de radiologie interventionnelle. Toutefois, le drainage biliaire chirurgical permet généralement une palliation prolongée à la totalité de la survie des patients [16-17] Ces techniques ont pour but de permettre l'écoulement de la bile dans le tube digestif.

Deux techniques peuvent être employées : les drainages prothétiques ou les dérivations biliodigestives.

Elles sont identiques aux techniques de dérivation proposées pour les cancers de la portion supérieure des canaux biliaires.

Elles sont employées si l'envahissement locorégional contre-indique l'exérèse de la lésion au cours d'une laparotomie ou s'il existe une contre-indication d'ordre local ou général à une méthode endoscopique ou de radiologie interventionnelle.

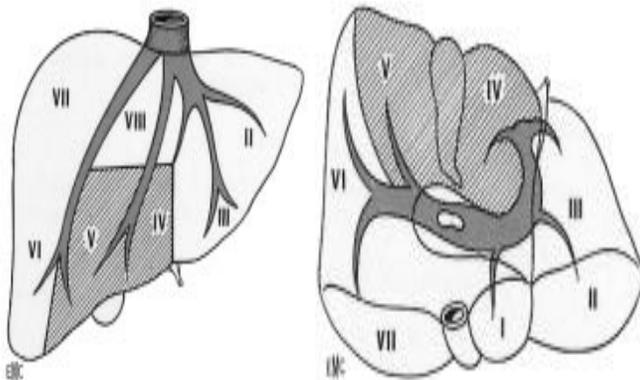
En cas de suspicion de maladie métastatique ou non résecable, l'intervention commence par une coelioscopie afin d'explorer la cavité abdominale.

✓ Drainages prothétiques

-Drainage interne-externe par intubation transtumorale (technique de Praderi).

-Intubation transtumorale à drain perdu.

-Prothèse de Kron.



Mathonnet M, Gainant A et Cubertafond P. *Cancers de la vésicule biliaire. Technique chirurgicale. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous. Techniques chirurgicales - Appareil digestif, 40-970-A, 2001, 8 p.*

✓ **Anastomoses biliodigestives**

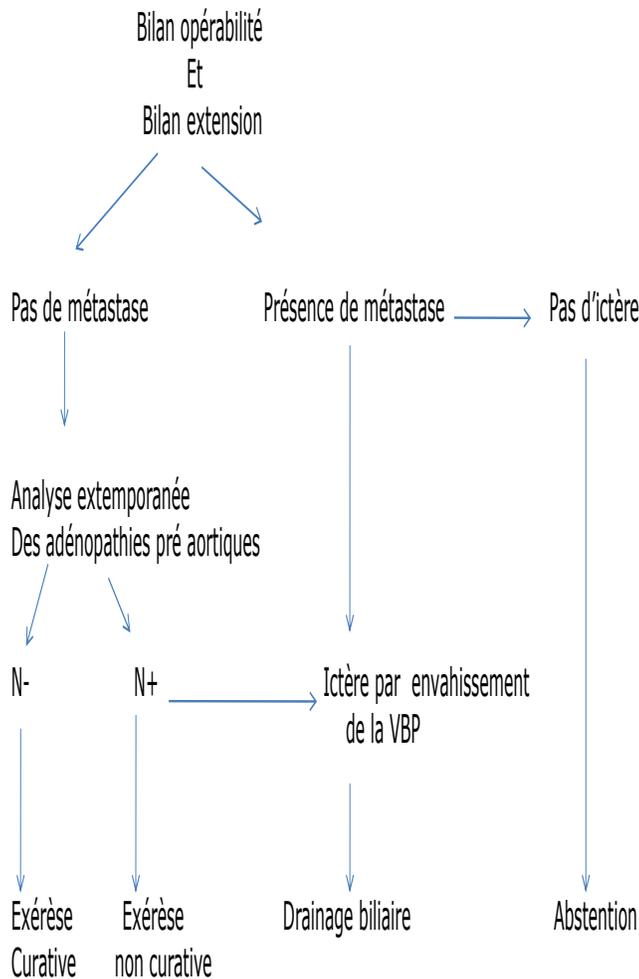
- Anastomose extrahépatique.
- Anastomose intrahépatique.

Le drainage de 30 % du parenchyme hépatique suffit pour obtenir la régression de l'ictère et la disparition du prurit.

L'anastomose intrahépatique gauche est la plus utilisée et porte sur le canal biliaire du segment III. L'anastomose sur anse en « Y » est en général latérolatérale.

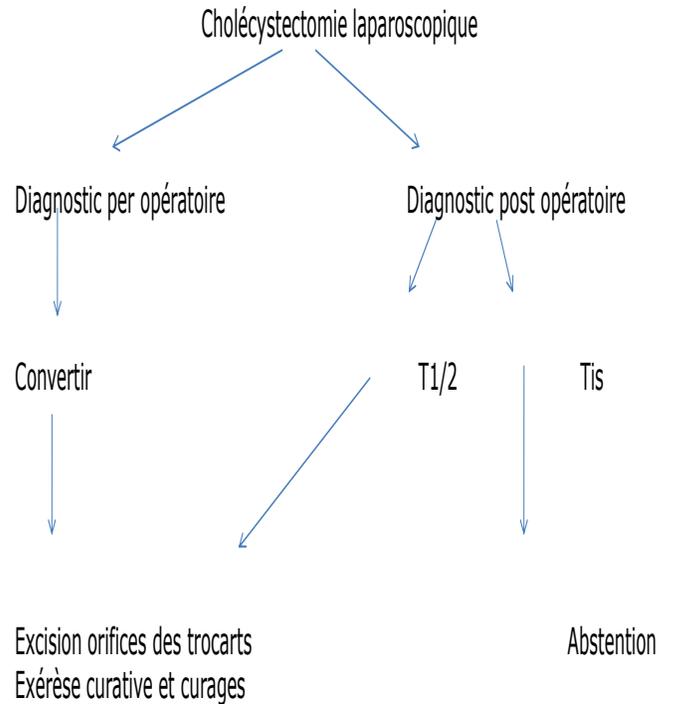
L'anastomose intra hépatiques droites porte sur le canal hépatique du segment V ou du segment VI.

Logarithme décisionnel



Conduite à tenir devant un cancer de la vésicule biliaire diagnostiqué avant l'intervention

. Mathonnet M, Gainant A et Cubertafofond P. *Cancers de la vésicule biliaire. Technique chirurgicale. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Techniques chirurgicales - Appareil digestif, 40-970-A, 2001, 8 p.*



Conduite à tenir devant un cancer de la vésicule biliaire non diagnostiqué avant l'intervention. Tis : tumeur in situ.

Mathonnet M, Gainant A et Cubertafofond P. *Cancers de la vésicule biliaire. Technique chirurgicale. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Techniques chirurgicales - Appareil digestif, 40-970-A, 2001, 8 p.*

REFERENCES

[1] Bouvier AM, Remontet L, Jouglu E, Launoy G, Grosclaude P, Buémi A, et al. Incidence of gastrointestinal cancers in France. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:877-81

[2] Plan national cancer 2015-2019

[3] Dr. Oriana Ciacio mise à jour le 14/10/2014 <http://www.centre-hepato-biliaire.org/maladie-foie/cholangiocarcinome/cancer-vesicule-biliaire.html>

[4] Cubertafofond P, Gainant A, Cucchiario G. Surgical treatment of 724 carcinomas of the gallbladder: results of the French surgical association survey. *Ann Surg* 1994 ; 219 : 275-280

[5] Donohue JH, Stewart AK, Menck HR. The national cancer data base report on carcinoma of the gallbladder, 1989- 1995. *Cancer* 1998 ; 83 : 2618-2628

[6] Pradeep R, Kaushik SP, Sikora SS, Bhattacharya BN, Pandey CM, Kapoor VK. Predictors of survival in patients with carcinoma of the gallbladder. *Cancer* 1995 ; 76 : 1145-1149 275-280

[7] Cubertafofond P, Gainant A, Cucchiario G. Surgical treatment of 724 carcinomas of the gallbladder: results of the French surgical association survey. *Ann Surg* 1994 ; 219 : 275-280

[8] Romagnuolo J, Bardou M, Rahme E, Joseph L, Reinhold C, Barkun AN. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease. *Ann Intern Med* 2003;139:547-57.

[9] Thésaurus national de cancérologie digestive 24/01/2014

[10] Ramage JK, Donaghy A, Farrant JM, Iorns R, Williams R. Serum tumor markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1995;108:865-9]

[11] Shirai Y, Yoshida K, Tsukada K, Ohtani T, Muto T. Identification of the regional lymphatic system of the gallbladder by vital staining. *Br J Surg* 1992 ; 79 : 659-662].

[12] Shimada H, Endo I, Togo S, Nakano A, Izumi T, Nakagawara G. The role of lymph node dissection in the treatment of gallbladder carcinoma. *Cancer* 1997;79:892-899

[13] Pack GT, Miller TR, Brasfield RD. Total right hepatic lobectomy for cancer of gallbladder; report of three cases. *Ann Surg* 1955; 142: 6-16.

[14] Okamoto A, Tsuruta K, Ishiwata J, Isawa T, Kamisawa T, Tanaka Y. Treatment of T3 and T4 carcinomas of the gallbladder. *Int Surg* 1996 ; 81 : 130-135,

[15] Shirai Y, Ohtani T, Tsukada K, Hatakeyama K. Combined pancreaticoduodenectomy and hepatectomy for patients with locally advanced gallbladder cancer. *Cancer* 1997 ; 80 : 1904-1909].

[16] Prat F, Chapat O, Ducot B, Ponchon T, Fritsch J, Choury AD, et al. Predictive factors for survival of patients with inoperable malignant distal biliary strictures: a practical management guideline

[17] Shepherd HA, Royle G, Ross AP, Diba A, Arthur M, Colin-Jones D. Endoscopic biliary endoprosthesis in the palliation of malignant obstruction of the distal common bile duct: a randomized trial. *Br J Surg* 1988;75:1166-8.

[18] Mathonnet M, Gainant A et Cubertafond P. Cancers de la vésicule biliaire. Technique chirurgicale. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris. Techniques chirurgicales Appareil digestif, 40-970-A, 2001, 8 p.*



MEDECINE MILITAIRE

PRISE EN CHARGE D'UNE INTOXICATION AIGUË A UNE SUBSTANCE XENOBIOTIQUE EN MILIEU MILITAIRE

A.Abdaoui, K.Cherifi, L.Belmahdi.

Unité de Toxicologie / Laboratoire central HMRUO/2RM

Face au nombre croissant d'intoxications aiguës, tant accidentelles que volontaires, admises en situation d'urgence, il est important de situer l'approche thérapeutique et toxicologique dans le diagnostic, le pronostic et le traitement de ces intoxications.

Devant tout trouble de conscience, agitation, convulsion, myosis ou troubles respiratoires, de même que devant un trouble du comportement, l'origine toxique doit être évoquée jusqu'à preuve du contraire même si le patient et son entourage le nient.

Reconnaître l'intoxication est l'étape la plus difficile lorsque les circonstances sont inconnues. L'intoxication peut être volontaire (profil psychologique particulier) d'où l'importance du rapport du comportement en milieu militaire, ou accidentelle.

Un interrogatoire minutieux de l'intoxiqué (s'il est conscient) et de son entourage est nécessaire pour déterminer la nature du toxique, la dose, l'heure et les circonstances de survenue.

La prise en charge comprend principalement une évaluation initiale des signes vitaux l'ABCD (Airway, Breathing, Circulation, Disability) et une stabilisation du patient.

Une fois l'état du patient stabilisé, on peut évaluer la nécessité d'un traitement évacuateur : évacuation digestive (lavage gastrique, charbon activé) et/ou d'un traitement épurateur (diurèse forcée, épuration extrarénale).

L'analyse toxicologique est un complément de l'approche clinique dans la prise en charge des intoxications aiguës particulièrement en milieu hospitalier, elle se fait sur des échantillons sanguins, urinaires et du premier jet du contenu gastrique.

L'analyse toxicologique est guidée par les signes cliniques et détermine la nature du toxique ainsi que sa concentration sanguine ce qui permet d'avoir un triple intérêt : diagnostic, pronostic (degré d'imprégnation toxique) et thérapeutique en d'autre terme, orienter l'épuration du toxique et particulièrement choisir le traitement antidotal spécifique adéquat qui reste d'utilisation très limitée en pratique courante.

Trois situations à individualiser en toxicologie d'urgence :

1*Le patient a été exposé volontairement ou accidentellement à un toxique mais l'examen clinique initial est normal.

La certitude de l'intoxication n'est pas nécessaire, la seule suspicion d'intoxication suffit au raisonnement. Celui-ci est basé sur la détermination de la nature des produits, de la dose et du délai depuis l'ingestion d'où l'importance d'une évaluation paraclinique biologique (hépatorénale, métabolique, ionique ...) et toxicologique (screening toxicologique). Ce qui permet de définir les points d'impact du toxique et donc les paramètres à surveiller, ainsi que l'intensité des troubles potentiels qui guide la nécessité d'une hospitalisation voire d'une admission en réanimation.

« TRAITER LE POISON AVANT DE TRAITER LE PATIENT »

2 *L'examen clinique initial du patient révèle la présence de symptômes et l'exposition à un toxique défini est suspectée.

La démarche est basée sur la recherche et le traitement symptomatique des défaillances vitales dans le but de maintenir des fonctions vitales (respiratoire, circulatoire, neurologique, thermique), la mise en œuvre doit être systématique et précoce et n'exige pas la connaissance de l'étiologie

« TRAITER LE PATIENT ET PAS LE POISON »

3* Le patient présente des symptômes pour lesquels une étiologie toxique est suspectée mais sans orientation initiale.

Si l'interrogatoire du patient ou de son entourage sont impossibles, seuls l'examen clinique et l'analyse critique des examens bio- toxicologiques apportent des informations pouvant orienter le diagnostic.

« TRAITER LE PATIENT ET LE POISON »

Quelques règles pratiques en toxicologie d'urgence :

- ❖ Une intoxication est définie comme grave devant la nécessité d'une surveillance rapprochée, en raison de la quantité importante de substance à laquelle le sujet a été exposé, des symptômes présentés (coma, convulsions, détresse respiratoire, hypoventilation, trouble du rythme ou de conduction cardiaque) ou de terrain sous-jacent (Co-morbidité, âge avancé ou nourrisson). Les intoxications graves doivent être admises en réanimation.
- ❖ L'évaluation du pronostic tient compte des caractéristiques du toxique, de la dose supposée ingérée, de la formulation, du terrain, du délai entre ingestion et prise en charge, du taux sanguin de l'apparition retardée de symptômes et de la survenue de complications.
- ❖ Un patient asymptomatique à la découverte ou à la présentation peut être gravement intoxiqué.
- ❖ L'origine clinique d'un sujet intoxiqué doit être orientée par les toxidermies exemple : un syndrome cholinergique évoque une prise d'un anticholinestérasique.

- ❖ La prise en charge d'une intoxication est basée essentiellement sur un traitement symptomatique, évacuateur (décontamination digestive, cutanée et administration du charbon activé...), épurateur (diurèse forcée...) et dans très peu de cas, un traitement antidotal est envisageable en pratique courante
- ❖ L'indication d'un antidote doit être discutée en fonction du bénéfice escompté, du risque iatrogène et des durées d'actions respectives du toxique et de l'antidote.
- ❖ Enfin, tout patient admis pour intoxication volontaire doit être évalué par un psychiatre dès que son état le permet.

REFERENCES

- [1] Benson B.E., Hoppu K., Troutman W.G., Bedry R., Erdman A., Höjer J., Mégarbane B., Thanacoody R., Caravati E.M., American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *Clinical Toxicology* Volume 51, 2013.
- [2] American Academy of Clinical Toxicology and European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists, *Clinical Toxicology* Volume 37, 42 et 43 2004-2005.
- [3] Alison L.Jones, Paul I.Dargan, Toxicologie d'Urgence 2008, Edition Elsevier Masson.
- [4] V. Danel, B. Megarbane, Urgence toxicologiques de l'adulte 2009, Edition Arnette.
- [5] P. Zetlaoui, M. Lenoble, Intoxications aux urgences 2004, EMC référence Edition Elsevier.

**« RESUME HISTORIQUE
DE L'HOPITAL MILITAIRE REGIONAL UNIVERSITAIRE D'ORAN/2°RM
Docteur Amir Mohamed BENAÏSSA »
M.BELAL/HMRUO/2 RM**

A l'origine, il s'agit d'une vieille bâtisse implantée au niveau de la Garnison d'Oran «Madina Djadida» avec une annexe chirurgicale « Clinique la Palmeraie ».

La réglementation régissant la création et le classement de l'HMRUO/2°RM :

Décision n° 482/74/SG/B1 du 29/11/1974, Portant Création et Implantation de l'Infirmier Régionale d'Oran.

Arrêté interministériel n° 448/74/SG/A du 29/11/1974, Procès-Verbal de formation de l'unité de la Santé/2° Région Militaire n°10/1975.

Décret Présidentiel N°92-82 PR du 22/05/1981. Statut type de l'Hôpital Militaire Régional, 2° Région Militaire.

Crée par Arrêté N°157/81/SG/A2 du 16/05/1981. Hôpital Militaire Régional, 2° Région Militaire

Déclaré en qualité d'Hôpital Universitaire par Arrêté Interministériel N°139/81/SG/A2 du 03/05/1981.

Transfert vers le site Ain El Türck: Le premier transfert au site Ain El-Türck (COLONEL ABBES) a été exécuté en Juin 1989 (Arrêté n°575/1989/MDN/A2 du 08/07/1989) vers une structure nouvellement inaugurée portant 286 lits repartis (Ain El-Türck : 220 lits, Palmeraie: 51 lits + Maternité: 15 Lits) et l'occupation du Centre de Consultations Spécialisées au sein du siège de la Direction du Service Social/2°RM -Ex DRAS.

Le nouveau site sis a Ain El Beida :

Arrêté n° 019/2005/MDN/A2 du 18 Janvier 2005 portant transfert de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran/2°RM sur le nouveau site réalisé à Ain El Beida.

Décision n° 085/2005/MDN/DCSSM/SDORG/BORG du 06 Février 2005, portant modalités d'exécution du transfert de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran/2°RM sur son nouveau site réalisé à Ain El Beida-Oran/2°RM



Implantation du complexe hospitalo-universitaire/HMRUO/2°RM : La nouvelle structure inauguré le 08 Septembre 2005 par son excellence, Monsieur ABDELAZIZ BOUTEFLIKA, Président de la République Algérienne Démocratique et Populaire, Ministre de la Défense Nationale.



Adresse : Bp 035 Ahmed MEDAGHRI Ain El Beida Oran-Algérie.



Dénomination de l'HMRUO/2°RM :

Décision n° 025/2011/MDN/B1 du 30 Janvier 2011, dénomination de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran/2°RM au nom du **Défunt Moudjahid Docteur Amir Mohamed BENAÏSSA.**

« Né à Sidi Bel-Abbes le 08 Octobre 1926. Etudes primaires et secondaires à Sidi Bel-Abbes, il rejoint l'université de Paris. Il obtient Doctorat en médecine générale et se spécialise en cardiologie. Ancien militant du PPA et du MTLD, Il adhéra au mouvement des scouts Algériens en 1941. En 1945 nommé commissaire. En Décembre il fut l'un des fondateurs du noyau de la Fédération du FLN en France chargé des étudiants et de la propagande en tant que président de l'Association des Etudiants Nord-Africain. Il s'installa au Maroc où il créa une école paramédicale d'où son sorties plusieurs promotions. Directeur Général de la Santé Militaire, puis Secrétaire Général à la Présidence (1970-1977). Ministre du travail et de la Formation Professionnelle de 1977 jusqu'à 1983, puis Président de la Cours des Comptes. Il décéda en Décembre 1990 ».



L'Hôpital Militaire Régional Universitaire d'ORAN/2°RM-Docteur Amir Mohamed BENAÏSSA, d'une capacité de **377** lits- **11** blocs opératoires- **26** services médico-chirurgicaux, avec un Centre de Consultations Spécialisées à proximité.



Missions de l'HMRUO/2°RM : - Assurer le soutien sanitaire de la 2° Région Militaire.

-Assurer des soins spécialisés, la formation médicale et paramédicale, les expertises médicales, la recherche scientifique en Sciences Médicales.

Objectifs : 1-l'amélioration de l'accueil des malades et l'humanisation de la structure hospitalière.

2/-Dynamisation des activités hospitalières et universitaires (soins, hospitalisations, interventions chirurgicales, formation, manifestations scientifiques, etc...).

3/-la maintenance et la mise à niveau des équipements d'infrastructure et appareillages médico-techniques.

4/-Création de pôles d'excellences dans plusieurs disciplines médico-chirurgicales.

PRINCIPALES RECOMMANDATIONS POUR LA PUBLICATION DANS LA REVUE MÉDICALE DE L'HMRUO

La Revue Médicale de L'HMRUO

Est une revue dite "avec comité de lecture", dont la langue exclusive est le Français. Les publications prennent en considération les articles scientifiques, les analyses d'ouvrages ou d'articles médico-militaires, les comptes rendus de réunions, congrès, événements scientifiques et les annonces, rédigés en français ou en anglais.

CONDITIONS DE PUBLICATION

Les articles originaux, ainsi que le texte intégral des communications ne peuvent être publiés qu'après avis d'un comité de Lecture.

Les textes peuvent être rédigés en français ou en Anglais.

Un résumé en français et en anglais devra être obligatoirement associé.

Chaque résumé doit être suivi de mots-clés (français et anglais).

Seul le Comité de Rédaction peut décider de l'opportunité de cette publication.

Les articles doivent être adressés par e-mail au coordinateur de la revue à l'adresse Email : conseil_scientifique_hmruo@mdn.dz Les articles ne doivent pas être soumis simultanément à une autre revue, ni avoir fait l'objet d'une publication antérieure.

PRESENTATION DES TEXTES

Page de titre

Le titre précis doit être indiqué sur une page spécifique qui doit comporter également les noms et prénoms de tous les auteurs, leurs titres et spécialités, leurs adresses postales et électroniques.

Sur la page de titre figurera aussi le nom de l'Université ou du Centre de Recherche et le nom et les coordonnées complètes de l'auteur correspondant.

Les tirés à part lui seront envoyés au format pdf.

Références

Elles doivent être classées par ordre d'apparition dans le texte, numérotées. Il ne sera fait mention que des références qui sont appelées dans le texte ou dans les tableaux et figures, avec le même numéro que dans la page de références.

Les références bibliographiques dans le texte doivent être numérotées dans l'ordre dans lequel elles sont mentionnées pour la première

fois. Elles doivent apparaître sous la forme de chiffres arabes en exposant, après la ponctuation s'il y a lieu, ou la dernière lettre d'un mot, mais sans espace.

Dans la liste en fin d'article, les références bibliographiques doivent apparaître en chiffres arabes (non exposant et sans point).

• Les noms des journaux doivent être abrégés selon la systématique de l'US National Library of Medicine (www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html) .

• Tous les auteurs doivent être mentionnés ; toutefois, si leur nombre dépasse trois, indiquer les trois premiers et ajouter « et al » (précédé d'une virgule).

• Le nombre maximal de références est en principe de 15. Pour les articles de synthèse (revues de la littérature), ce nombre peut être plus important.

Pour les articles :

On procédera de la façon suivante :

• noms des auteurs suivis des initiales du ou des prénoms

• titre du travail dans la langue originale; nom de la revue si possible en utilisant les abréviations de l'index Medicus ;

• année, tome (ou vol.), pages (première et dernière).

Pour les ouvrages :

• noms des auteurs suivis des initiales du ou des prénoms

• titre de l'ouvrage dans la langue originale avec mention éventuellement du numéro de l'édition

• ville d'édition, nom de l'éditeur, année de parution

Pour un chapitre dans un ouvrage :

• noms des auteurs suivis des initiales du ou des prénoms

• titre de l'article dans la langue originale. Ajouter In : nom de l'auteur, initiale du ou des prénoms, titre du livre, pages de l'article

• ville d'édition, nom de l'éditeur, année de parution

Abréviations

Pour les unités de mesure et de chimie, elles doivent être conformes aux normes internationales ; pour les mots, l'abréviation doit être indiquée à leur premier emploi, entre parenthèses. S'il y a trop d'abréviations, elles doivent être fournies sur une page séparée.

Figures et tableaux

Les illustrations doivent être limitées à ce qui est nécessaire pour la compréhension du texte.

Les illustrations doivent être appelées dans le texte par leur numéro (en chiffre arabe pour les figures, en chiffre romain pour les tableaux).

Chaque tableau ou figure constitue une unité qui doit être compréhensible en soi, sans référence au texte.

Les figures doivent être incluses au texte ou adressées en pièces jointes (en fonction de leur poids). Si une figure est empruntée à un autre auteur ou à une autre publication, l'autorisation de reproduction doit être obtenue auprès de l'éditeur et de l'auteur. Les légendes des figures doivent être dactylographiées dans l'ordre sur une page spécifique. Les abréviations utilisées dans les tableaux, les figures ou leurs légendes doivent être définies à chaque tableau ou figure.

ACCEPTATION DES TEXTES

• Les articles peuvent être acceptés, acceptés après modifications ou refusés. Les modifications demandées peuvent concerner aussi bien la forme que le contenu.

• C'est le Comité de lecture qui statue en dernier ressort.

• Une fois les articles acceptés et composés, les seules corrections encore possibles sont celles concernant les erreurs typographiques ou les modifications mineures nécessaires à la bonne compréhension et à la validité scientifique de l'article (un remodelage du texte n'est pas accepté)

Relations avec les auteurs
Toute correspondance concernant les articles soumis à publication et les candidatures à l'intégration des comités de lecture doit être directement adressée au coordinateur du comité de lecture.

DEMANDE D'INFORMATIONS SUR LES ARTICLES SOUMIS

Seules les demandes complètes (titre de l'article + nom du premier auteur + date d'envoi) adressées par e-mail, seront traitées.

KHERROUBI MUSTAPHA
+213661217092

Tout document contenant des INSERTIONS sous forme de ZONES DE TEXTES ou des FIGURES GROUPEES sera renvoyé automatiquement à son auteur

POUR PLUS D'INFORMATIONS CONTACTEZ NOUS SUR
Email: conseil_scientifique_hmruo@mdn.dz



La revue médicale de l'HMRUO

Dr. Amir Mohamed BENAÏSSA

© **DECEMBRE 2016**