



Le Journal de la **SOCIETE**
DE BIOLOGIE
CLINIQUE-BENIN

Organe Officiel d'Information de la Société de Biologie Clinique du Bénin - N° 016 - Année 2012

- DOUBLE INFECTION PAR LE VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE ET PAR LE VIRUS DE L'HEPATITE B CHEZ LES TUBERCULEUX A COTONOU**
- TRANSMISSION MANU-PORTEE DES MICRO-ORGANISMES AVANT ET APRES LE LAVAGE SIMPLE DES MAINS PAR LES AGENTS SANITAIRES DANS TROIS SERVICES DU CHDU-P (BENIN)**
- PLACE DE LA BIOLOGIE DANS LE DIAGNOSTIC DU SYNDROME DE STEIN LEVENTHAL CHEZ LES FEMMES INFERTILES A COTONOU**
- UNE OBSERVATION RARE DE TRISOMIE 9 ET REVUE DE LA LITTERATURE**
- ASPECTS ANATOMOPATHOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES DES TUMEURS OSSEUSES PRIMITIVES AU CNHU-HKM DE COTONOU**



COMITE DE LECTURE (REFEREES)

Professeur J. BERTHET	(Belgique)
Professeur M. MOURAY	(France)
Professeur I. ZOHOUN	(Bénin)
Professeur M. PHILIPPE	(Belgique)
Professeur M. SOSSO	(Cameroun)
Professeur S.A. AKPONA	(Bénin)
Professeur S.Y. ANAGONOU	(Bénin)
Professeur D. THIAM	(Sénégal)
Professeur M. TOURE	(Sénégal)
Professeur S. ABDOU BA	(Sénégal)
Professeur E. NGOU MILAMA	(Gabon)
Professeur K. KOUMARE	(Mali)
Professeur J. AKA	(Côte d'Ivoire)
Professeur A. MASSOUGBODJI	(Bénin)
Professeur S. LATOUNDJI	(Bénin)
Professeur J. NGOGANG	(Cameroun)

COMITE DE REDACTION

Directeur de publication : Raphaël Darboux
Directeur Adjoint : Marcellin Amoussou-Guenou

Membres : Simon Akpona
Séverin Anagonou

Composition et mise en page :

Centre de Réalisation de Matériels de Communication
Champ de Foire 01 BP 188 Cotonou
Tél : 229/21301236
E-mail : crmc.fss@gmail.com

SOMMAIRE

- FACTEURS ETIOLOGIQUES DES TRAUMATISMES DU NOUVEAU-NE D'ORIGINE OBSTETRICALE.** FIOGBE MA¹, TONATO-BAGNAN A², GBENOU AS³, SOSSOU R⁶, VISSIN A², BAGNAN-TOSSA L⁵, AGOSSOU KV⁴, ADISSO L⁷, HOUNDEFO T⁴, de SOUZA J⁴, AGOSSOU-VOYEME AK¹, AYIVI B⁵, PERRIN RX²
p 5-12
- FROTTIS CERVICAL ET EXAMENS BACTERIOLOGIQUES DIRECTS (ETAT FRAIS ET GRAM) AU CHU-TOKOIN-LOME-TOGO.** FOLLIGAN K. (1), LALEYE A. (2), MOUMOUNI H. (3), YAO G.V. (4), DAGNRA A. (5), AMEGBOR K. (6), DARRE T. (6), ADJAGBA M. (2), FETEKE L. (7), N'FALLE K. (1), AFFOLABI N. (1), EKOUE-TOULAN D.E. (1), BOUKARI B.S. (1)
p 13-16
- INTERET DE LA PROPOSITION SYSTEMATIQUE DU DEPISTAGE SEROLOGIQUE VIH AUX TOUSSEURS CHRONIQUES A COTONOU, BENIN.** AFFOLABI D, ADE G, FAÏHUN F, KOROGONE T, WACHINOUP, ODOUN M, BODI O, ANAGONOU S
p 17-21
- CARACTERISTIQUES ETIOLOGIQUES ET ANATOMO-CLINIQUES DES DEVIATIONS ANGULAIRES FRONTALES NON PARALYTIQUES DU GENOU.** FIOGBE MA¹, GBENOU SA², SOSSOU R³, KOURA A¹, AGOSSOU-VOYEME KA¹
p-22-28
- DOUBLE INFECTION PAR LE VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE ET PAR LE VIRUS DE L'HEPATITE B CHEZ LES TUBERCULEUX A COTONOU.** AFFOLABI D, ADE G, FAÏHUN F, KOROGONE T, GNINAFON M, ANAGONOU S.
p 29-33
- SEROPREVALENCE ET FACTEURS ASSOCIES AU PORTAGE DES ANTICORPS ANTI VIRUS DE L'HEPATITE C CHEZ DES PATIENTS INSUFFISANTS RENALX TRAITES PAR HEMODIALYSE A COTONOU** SEHONOU J¹, ADE G¹, AZON KOUANOU A¹, ZANNOU DM¹, ADJANOHOUS², BIGOT A², HOUNGBE F².
p 34-38
- TRANSMISSION MANU-PORTEE DES MICRO-ORGANISMES AVANT ET APRES LE LAVAGE SIMPLE DES MAINS PAR LES AGENTS SANITAIRES DANS TROIS SERVICES DU CHDU-P (BENIN).** ¹MENSAH E, ¹ALLODE SA, ¹HOUNKPONOU F, ¹FATIGBA H, ¹ADOUKONOU T, ¹ABLET L, ¹HOUNKPATIN SR, ²SOSSOU R, ²MAKOUTODE M, ²DARBOUX R.
p 39-46
- FROTTIS CERVICAL AU CHU-TOKOIN-LOME-TOGO : RELATION ENTRE MACROSCOPIE ET CYTOLOGIE DU COL.** FOLLIGAN K. (1), MOUMOUNI H. (2), AMEGBOR K (3), LALEYE A. (4), DARRE T. (3), YAO G.V. (5), ADJAGBA M. (4), AFFOLABI N. (1), EKOUE-TOULAN D E. (1), N'FALLE K (1), BOUKARI B S. (1)
p 47-51
- ASPECTS CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET GENETIQUES DE LA POLYPOSE ADENOMATEUSE FAMILIALE A COTONOU (BENIN) : A PROPOS D'UN CAS.** SEHONOU J, OLORY-TOGBÉ J-L¹, LALEYE A², AZONBAKIN S.², BALOGOUN R¹, DARBOUX R², PADONOU N¹
p 52-57
- L'AXE SOMATOTROPE DANS LE SYNDROME DE TURNER.** François DJROLO¹, Marcelline D'ALMEIDA², Jean Paul THISSEN³
p 58-61
- PLACE DE LA BIOLOGIE DANS LE DIAGNOSTIC DU SYNDROME DE STEIN LEVENTHAL CHEZ LES FEMMES INFERTILES A COTONOU.** DENAKPO J.(1), KEREKOU A.(2), HOUNKPATIN B.(1), AGUEMON C.(3), HOUETO M.(1), KOMONGUI D.(1), AMOUSSOU-GUENOU D.(2), DJROLO F.(2), PERRIN RX.(1)
p-62-66
- EVALUATION DE LA TOLERANCE ET DE LA TOXICITE AIGUE DE L'EXTRAIT AQUEUX DE ELAEIS GUINEENS JACQ. (ARECACEAE) CHEZ DES VOLONTAIRES SAINS : ETUDE CLINIQUE PHASE I.** OGOUYEMI-HOUNTO A¹, ALLABI AC², KINDE-GAZARD D¹, HOUESSOU F¹, OFFRIN G³, ANATO A³, MASSOUGBODJI A¹
p 67-74
- UNE OBSERVATION RARE DE TRISOMIE 9 ET REVUE DE LA LITTERATURE.** TONATO BAGNAN J A, HOUNKPATIN B, DENAKPO J, LATOUNDJI C, LOKOSSOU A, PERRIN RX
p-75-78
- EVOLUTION DE LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES DANS LES INFECTIONS BACTERIENNES COURANTES A COTONOU.** AFFOLABI D¹, ADE G¹, BANKOLE H², HOUNKPE C¹, SATCHI A², SOCLO DANSI E², ANAGONOU S¹
p 79-83
- PHARMACOVIGILANCE ACTIVE DES COMBINAISONS THERAPEUTIQUES A BASE D'ARTEMISININE AU BENIN.** Aurel Constant ALLABI¹, David KANMADAZO¹, Achille MASSOUGBODJI²
p 84-92
- ASPECTS ANATOMOPATHOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES DES TUMEURS OSSEUSES PRIMITIVES AU CNHU-HKM DE COTONOU.** MADOUGOU S¹, AKELE-AKPO M.T², HANS-MOEVI A.A¹, EWASSADJA V¹, GANDAHO H¹, PADONOU J¹.
p 93-100

EDITORIAL



Les publications du N° 16 et 17 de l'année 2012 sont toujours aussi variées. Nous félicitons les uns et les autres pour le travail abattu et les collaborations scientifiques entre départements et universités. Bientôt votre journal aura une **version en ligne** qui progressivement prendra le pas sur cette version.
Bonne lecture
Le numéro 18 est en cours et attend vos publications.

Dr S.A. AKPONA
Président de la Société de Biologie
Clinique du Bénin

Notes aux auteurs

La publication d'articles dans le Journal de la Société de Biologie Clinique est subordonnée à leur acceptation préalable par le Comité de Rédaction.

Les articles proposés ne doivent pas avoir été antérieurement publiés dans une autre revue médicale ni faire l'objet d'une publication en cours.

Les articles doivent être dactylographiés en double interlignes, en recto uniquement et imprimés en double exemplaires.

Les exemplaires dactylographiés seront sauvegardés sur une disquette ou un CDROM. Les caractéristiques du logiciel de traitement de textes utilisé pour la saisie doivent être précisées. Il est inutile de réaliser une mise en page au préalable.

Chaque article, après le titre et les auteurs (Nom suivi des prénoms) doit obligatoirement comporter un résumé et des mots-clés en français et en anglais. La totalité de l'article ne doit pas dépasser huit (8) pages au maximum, figures, photos, tableaux et graphiques compris.

Toute iconographie doit être numérotée et comportée une légende. Les photos doivent être de bonne qualité sur un format 9 x 13 (cm). Elles doivent comporter au verso, le nom du premier auteur et le titre de l'article. La reproduction des photos dans le journal se fait en noir et blanc. Tout tirage en couleur implique des frais supplémentaires à la charge de l'auteur.

En bas de la première page doivent figurer les noms des établissements ou organismes d'origine et des auteurs.

Les références bibliographiques doivent comporter les noms puis les prénoms de tous les auteurs de l'article en question.

La rédaction décline toute responsabilité sur les opinions exprimées dans les articles. Celles-ci n'engagent que leurs auteurs notamment dans les cas de mentions techniques ou de produits pharmaceutiques utilisés.

**FACTEURS ETIOLOGIQUES DES TRAUMATISMES DU NOUVEAU-NE
D'ORIGINE OBSTETRICALE**

FIOGBE MA¹, TONATO-BAGNAN A², GBENOU AS³, SOSSOU R⁶, VISSIN A²,
BAGNAN-TOSSA L⁵, AGOSSOU KV⁴, ADISSO L⁷, HOUNDEFO T⁴, de SOUZA
J⁴, AGOSSOU-VOYEME AK¹, AYIVI B⁵, PERRIN RX².



- 1-Clinique universitaire de Chirurgie Pédiatrique / CNHU- HKM Cotonou
- 2-Service de Gynéco-Obstétrique/ HOMEL Cotonou
- 3-Service de Chirurgie Pédiatrique /HOMEL Cotonou
- 4-Clinique Universitaire de Gynéco-Obstétrique/CNHU-HKM Cotonou
- 5-Clinique universitaire de Pédiatrie et de Génétique Médicale /CNHU- HKM Cotonou
- 6- Service de Radiodiagnostic et d'Imagerie Médicale / HOMEL Cotonou
- 7-Service de Radiodiagnostic et d'Imagerie médicale / CNHU-HKM Cotonou

Correspondant : FIOGBE Michel Armand, michfiogbe@yahoo.fr, Tel : 00 229 90 90 15 19

RESUME

Introduction: Les traumatismes d'origine obstétricale du nouveau-né sont fréquents. Ils ont pour cause, l'inobservance des facteurs de risque.

Objectifs: Etudier les aspects épidémiologiques et cliniques.

Méthode: Il s'agit d'une étude rétrospective (2006-2010), menée au CNHU-HKM et à l'HOMEL (Cotonou).

Résultats : Il a été enregistré 230 lésions chez 224 nouveau-nés. Les traumatismes majeurs provenaient des centres de santé non universitaires et cliniques privées (23 cas), contre 15 cas au CNHU-HKM et à l'HOMEL. Les traumatismes majeurs ont été observés chez les nouveau-nés accouchés par les paramédicaux (36 cas) contre 2 cas par les médecins en spécialisation de gynécologie-obstétrique. Les mères avaient un âge moyen de 25,3 ans, un niveau d'instruction faible (59%) et un bas niveau socio-économique (61%). Les mères étaient des primipares (52,6%), avec un bassin normal (92%) et 8% ont été reçues plus de 3 fois en consultation prénatale. Les fœtus avaient une présentation céphalique dans 92%, podalique 6% et transversale 2%. Le poids des nouveau-nés était au-dessus de la moyenne (3063,4g) dans 71,5% des cas et leur périmètre crânien, supérieur à 35cm dans 55,8%. Les lésions étaient dominées par les bosses séro-sanguines (77,8%) et les elongations du plexus brachial (8,3%).

Conclusion : Pour minimiser la fréquence des traumatismes du nouveau-né d'origine obstétricale, il faut une indication systématique de césarienne devant les facteurs de risque.

Mots clés : Traumatismes obstétricaux, nouveau-né, souffrance fœtale, césarienne.

ABSTRACT

Introduction:The birth injury are frequent. They have due by the non-observance of the risk factors.

Objectives: To study the epidemiologic and clinical aspects.

Method: It is about a retrospective study (2006-2010), led to Teaching hospitals CNHU-HKM and HOMEL (Cotonou).

Results: It was recorded 230 lesions at 224 new-born. The major traumatismes came from non teaching hospital and private clinics (23 case), against 15 case in CNHU-HKM and the HOMEL. The major traumatismes were observed at the new-born been confined by ancillary medical (36 cases) against 2 cases by the doctors in specialization of gynecology-obstetrics. The mothers had 25.3 years an average age, a low educational level (59%) and a low socio-economic level (61%).The mothers were first calf cows (52.6%), with a normal basin (92%) and 8% were received more than 3 times in antenatal consultation. The fetuses had a cephalic in 92%, podalic 6% and transverse presentation 2%.The weight of the new-born was above the average (3063.4g) in 71.5% the cases and their cranial perimeter, higher than 35cm in 55.8%.The lesions were dominated by the blood bumps (77.8%) and the elongations of the plexus brachial (8.3%).

Conclusion:To minimize the frequency of birth injury, needs a systematic indication of caesarean in front of risk factors.

Key words: birth injury, new-born, foetal suffering, caesarean.

INTRODUCTION

Tout accouchement par voie basse est potentiellement traumatisant. Celui-ci est en règle mineur, sans conséquence clinique, ni retentissement sur la vie future de l'enfant. Dans les

pays où l'accouchement est médicalisé, on estime à 1% la fréquence des traumatismes obstétricaux. Tous les types de traumatismes peuvent se rencontrer, des simples lésions cutanées, jusqu'aux lésions intracérébrales

gravissimes [1]. En effet il existe des traumatismes bénins dont le diagnostic n'est pas souvent fait et qui guérissent sans traitement. Par contre il existe des cas sévères, causes de décès du nouveau-né, dont le diagnostic n'est apporté que par l'autopsie. [2]

Ces traumatismes du nouveau-né d'origine obstétricale sont provoqués par l'influence de la mécanique obstétricale sur le mobile fœtal soit par pression de la filière génitale ou les manœuvres de traction et de pression produites pendant la délivrance.

MATERIEL ET METHODE D'ETUDE

Il s'agit d'une étude rétrospective transversale à visée descriptive et analytique allant du 1er Janvier 2006 au 31 Décembre 2010.

Etaient inclus dans l'étude tous les dossiers des nouveau-nés, nés au CNHU-HKM, à l'HOMEL ou référés dans ces deux hôpitaux et qui présentaient un traumatisme d'origine obstétricale.

Les variables dépendantes étaient les traumatismes mineurs et majeurs du nouveau-né.

Etaient considérés comme traumatismes mineurs : les bosses séro-sanguines, les céphal-hématomes, hématome sous cutané, les tuméfactions et blessures cutanées.

Les traumatismes majeurs étaient : les fractures de clavicule, de l'humérus, du fémur et paralysie obstétricale du plexus brachial.

Les variables indépendantes retenues étaient les suivantes :

Variables sociodémographiques :

-Facteurs sociodémographiques du nouveau-né: âge, sexe, poids et périmètre crânien.

RESULTATS

Nous avons colligé 306 nouveau-nés dont 224 répondant à nos critères d'inclusion présentaient 230 traumatismes d'origine obstétricale.

FACTEURS LIES A LA MERE

L'âge moyen des mères était de 25,3 ans avec des extrêmes de 15 ans et 39 ans.

La tranche d'âge la plus pourvoyeuse de traumatisme chez le nouveau-né était celle de 19 ans à 34 ans (87,4%).

La profession des mères des nouveau-nés était essentiellement libérale (revendeuses, artisanes, ouvrières et ménagères) (181 cas, 80,8%).

Un bassin étroit, la rigidité des tissus mous de la mère ainsi qu'un poids élevé de naissance du fœtus sont des facteurs prédisposants.

Ainsi le présent travail a pour objectif général d'étudier les aspects étiologiques des traumatismes du nouveau-né d'origine obstétricale au CNHU-HKM et à L'HOMEL en vue de contribuer à une meilleure prise en charge des accouchements. Plus spécifiquement, cette étude va déterminer les types de traumatismes, étudier les facteurs de risque et proposer des mesures préventives.

-Facteurs sociodémographiques de la mère: âge, niveau d'instruction et professionnel.

Variables obstétricales

Il s'agit :

- des antécédents personnels de la mère, l'anamnèse gestationnelle, le suivi de la grossesse, la parité de la mère et le mode d'accouchement (voie basse ou césarienne).

- des lieux d'accouchement: CNHU-HKM, HOMEL, Centres de Santé publiques non universitaires, Cliniques privées.

- de la qualification de l'accoucheur: Aides Soignantes, Infirmières, Sages Femmes, Médecins en DES de gynécologie et Médecins Gynécologues Obstétriciens.

- du siège des traumatismes: la peau, la tête, membre thoracique, l'abdomen, membre pelvien.

Les données recueillies ont été enregistrées sous le logiciel Excel. Elles ont été codifiées et analysées dans les logiciels statistiques Epi info et SPSS.

Les renseignements obtenus sont strictement confidentiels. L'anonymat des accoucheurs et des patients a été scrupuleusement respecté.

Le niveau d'instruction des mères était en majorité faible (59%), avec 32% de niveau primaire, niveau secondaire (31%), analphabète (27%) et supérieur (10%).

La majorité des mères avait un bassin normal 92% soit environ 9 sur 10.

Il y avait 121 nullipares (52,6%), 61 primipares (26,5%), 36 paucipares (15,7%) et 12 multipares (5,2%).

Le suivi de la grossesse a été régulièrement fait au moins 4 fois chez 8% des mères. Quatre (1,7%) nouveau-nés étaient issus d'une grossesse gémellaire. La majorité des mères (208 cas, 92,8%) n'ont pas réalisé d'échographie en fin de grossesse.

FACTEURS LIES A L'ACCOUCHEMENT

La présentation était céphalique chez 92% des nouveau-nés, caudale chez 6% et transversale chez 2%.

Les difficultés rencontrées lors du travail d'accouchement sont énumérées dans le tableau I.

Tableau I: Répartition des nouveau-nés selon les difficultés en cours d'accouchement

Difficultés en cours d'accouchement	Effectif	(%)
Dystocie	27	12,07
Accouchement dirigé	10	4,5
Mauvais effort expulsif	06	2,7
Accouchement provoqué après maturation cervicale	01	0,4
Rupture prématurée des membranes	01	0,4
Total	45	26,07

Une mère sur quatre (26,32%) a présenté des difficultés au cours de l'accouchement.

Des manœuvres et instruments ont été nécessaires au cours de quelques accouchements : l'application de forceps, 17 cas; de ventouse, 2 cas; l'abaissement de l'épaule, 1 cas et la version, 1 cas.

En dehors de ces manœuvres il y a eu des césariennes dont les indications figurent dans le tableau II.

Tableau II : Répartition des indications de césariennes

Indications césariennes	Effectifs	%
Souffrance fœtale aiguë	60	46,5
Césarienne itérative	12	9,2
Disproportion foeto pelvienne	12	9,2
BGR	10	7,7
Défaut d'engagement	9	6,9
Dilatation stationnaire	8	6,1
Prérupture	5	3,8
Bassin limite	2	1,5
Hémoglobinopathie/SS	2	1,5
BTR	1	0,7
Crise d'éclampsie	3	2,1
Dépassement de terme	1	0,7
Infection vulvaire	1	0,7
Macrosomie	3	2,2
PP Hémostatique	1	0,7

BGR=Bassin généralement rétréci BTR= Bassin transversalement rétréci PP= Placenta praevia

FACTEURS LIES AU NOUVEAU-NE

Le poids moyen était de 3063,4 g avec des extrêmes de 1420 et 4200 g. Les tranches de 3500-3999g (107cas, 47,8%) venaient en tête, suivies de 2500-2999g (59 cas, 26,3%), de 3000-3499g (47cas, 20,9%), poids >4000 g (6cas, 2,8%) et < 2500g (5cas, 2,2%)

Le périmètre crânien de naissance était inférieur à 35cm chez 44,2% des nouveau-nés et supérieur ou égal à 35cm chez 55,8%.

Les types de traumatisme enregistrés figurent au tableau III.

Tableau III: Répartition des lésions selon la nature du traumatisme

Nature du traumatisme	Effectif	(%)
Traumatismes mineurs		
Bosse séro-sanguine	179	77,8
Céphalématome	08	3,5
Front tuméfié	01	0,4
Hématome sous cutané temporal	03	1,3
Blessure frontale par bistouri	01	0,4
Traumatismes majeurs		
Fracture de clavicule	11	4,8
Fracture de l'humérus	05	2,2
Fracture du fémur	04	1,7
Paralysie obstétricale du plexus brachial	18	7,9
Total	230	100,0

Les lésions mineures étaient essentiellement les bosses séro-sanguines, 179cas (77,8%).

Les lésions majeures étaient les elongations du plexus brachial (**figure n°1**), 18cas (7,9%); les fractures de clavicule (**figure n°2**), 11cas (4,8%); les fractures de l'humérus (5cas, 2,2%) et les fractures du fémur (**figure n° 3**), 4cas (1,7%).



Figure 1: Elongation du plexus brachial gauche



Figure 2: Fracture clavicule gauche



Figure 3: Fracture fémur droit

FACTEURS LIÉS A L'ACCOUCHEUR

Le tableau IV énumère les types de traumatisme selon le lieu d'accouchement. Les traumatismes majeurs survenaient beaucoup plus dans les cliniques privées et centres de santé publiques non universitaires qu'au CNHU-HKM et à l'HOMEL.

Tableau IV: Répartition de la nature du traumatisme selon le lieu d'accouchement

Lieu d'accouchement	Nature du traumatisme		
	Majeur	Mineur	Total
Cliniques privées et centres de santé publiques non universitaires	30	4	34
CNHU(CUGO) et HOMEL	8	188	196
Total	38	192	230

Test de CHI corrigé de Yates, Chi = 99,01, p < 10⁻⁷, OR = 72,1 [19,9 ; 286,7]

La nature du traumatisme a été étudiée selon la qualification de l'accoucheur dans le tableau V.

Tableau V: Répartition des lésions selon la nature du traumatisme et la qualification de l'accoucheur

Qualification accoucheur	Nature du traumatisme		
	Majeur	Mineur	Total
Sages- femmes	36	60	96
Aides soignantes ou infirmières			
Gynécologues-obstétriciens	0	80	80
DES gynécologie	2	52	54
Total	38	192	230

Test de CHI2 de Pearson, Chi = 52,90 p < 10⁻⁸

La majorité des traumatismes majeurs a été enregistrée lors des accouchements réalisés par des Aides Soignantes, les Infirmières ou des Sages Femmes. Il y a globalement une relation statistiquement significative entre la qualification de l'accoucheur et la nature du traumatisme.

La relation entre le mode d'accouchement et la nature du traumatisme a été illustrée par le tableau VI.

Tableau VI: Répartition des lésions selon la nature du traumatisme et le mode d'accouchement

Mode d'accouchement	Nature du traumatisme		
	Majeur	Mineur	Total
Voie basse	32	68	100
Césarienne	6	124	130
Total	38	192	230

Test de CHI2 de Pearson, Chi = 9,73, p < 10⁻⁹, OR = 9,73 [3,65 ; 27,38]

Il y a une relation statistiquement significative entre le mode d'accouchement et la nature du traumatisme. La survenue des traumatismes majeurs est liée à l'accouchement par voie basse. Le risque de survenue d'un traumatisme majeur lors d'un accouchement par voie basse est environ 9,73 fois plus élevé que lors d'une césarienne.

DISCUSSION

CARACTERISTIQUES MATERNELLES

L'âge moyen des mères est de 25,3 ans avec des extrêmes de 15 et 39 ans. Ce résultat est proche de l'âge moyen en milieu urbain en Afrique de l'ouest qui est de 24,8 ans [3]. Fournier et al. [4] en République Démocratique du Congo ont noté un âge moyen de 23,9 ans. Dans une étude portant sur les accouchements dystociques à l'hôpital communautaire de Bangui, Serdouma [5] observait un âge moyen de 24,9 ans.

La parité moyenne de notre échantillon était de 1,03. Les mères de notre étude étaient des primipares (52,6%) et la fréquence des traumatismes du nouveau-né diminue lorsque la parité augmente. Nous pouvons alors déduire que la primiparité constitue un facteur étiologique des traumatismes d'origine obstétricale chez les nouveau-nés [6].

Les mères étaient illettrées dans 27% des cas et 32% d'entre elles avaient un niveau scolaire primaire. Du fait de ces faibles taux d'instruction elles étaient dans des situations socio-économiques qui ne leur garantissaient pas une prise en charge obstétricale dans les centres hospitaliers adéquats auxquels elles n'ont recours qu'en cas d'accouchement dystocique.

Les grossesses n'ont pas été bien suivies dans la plupart des cas. Seulement 8% des mères ont fait au moins 4 consultations prénatales. Ainsi nous pouvons déduire que l'inobservance des consultations prénatales est un facteur déterminant des traumatismes obstétricaux.

Aussi une échographie faite dans le dernier trimestre de la grossesse permettait d'évaluer le pronostic de l'accouchement à partir de l'étude morphologique (périmètre crânien, poids et la présentation) et d'établir le plan d'accouchement. Or la plupart des mères n'ont pas fait une échographie en fin de grossesse (94,8%). Ce taux élevé observé serait dû au bas niveau socio-économique et l'inexistence d'une sécurité sociale dans notre pays.

Dans notre série 92 % des mères avaient un bassin normal. Il ressort de ce constat que le bassin des mères n'a pas été déterminant

dans la survenue des traumatismes chez les nouveau-nés.

Le diabète constitue un facteur déterminant dans la survenue du traumatisme obstétrical du fait de la macrosomie qui l'accompagne. Celle-ci entraîne généralement une dystocie de l'épaule dont la résolution par les manœuvres maladroites en particulier une traction mal axée sur la tête fœtale entraînerait un traumatisme obstétrical [7].

CARACTERISTIQUES FŒTALES

Dans notre série 92% des nouveau-nés étaient nés en présentation céphalique. Ce résultat est proche de celui de Chauvet [6] qui avait retrouvé 95,5%. Les présentations céphaliques étaient les plus dominantes. Merger [8] a enregistré 96%. Ce taux élevé, justifie le grand nombre de bosses séro-sanguines et de céphalématomes.

Dans les présentations céphaliques, les paralysies du plexus brachial sont dues dans 75% des cas à une dystocie des épaules quasiment impossible à prévoir, ou à une manœuvre de dégagement des épaules utilisant une inclinaison latérale ou une torsion du cou [8].

Les présentations de siège 6 % et transversale 2% sont considérées par les auteurs comme des présentations hautement dystociques [8,10,11].

Concernant la présentation de siège, Merger [8] affirmait que l'accouchement par le siège entraîne une morbidité fœtale importante dominée par les accidents traumatiques notamment : les fractures de la clavicule, de l'humérus, du fémur, les paralysies du plexus brachial, un état de mort apparente du nouveau-né, une hémorragie méningée.

Camus [12] a noté que ce sont l'abaissement du bras ou une traction excessive sur une tête dernière désaxée ou une torsion sur le cou fœtal qui traumatisait le plexus brachial. Malik [13] a constaté que dans l'accouchement par le siège le risque de lésions traumatiques chez le nouveau-né est 13 fois plus élevé que le risque habituel. Green [14] a noté que 11,1% des accouchements du siège par voie basse entraînaient des lésions traumatiques chez le

nouveau-né contre 1,7% pour les présentations céphaliques.

Il ressort de toutes ces considérations que le type de présentation est un facteur favorisant des traumatismes chez les nouveau-nés. L'accouchement par voie basse des fœtus en présentation de siège et transversale devrait être évité du fait des risques potentiels de traumatismes.

Nous avons noté une relation statistiquement significative entre le mode d'accouchement et la nature du traumatisme. Dans notre série 6 cas de traumatismes majeurs sur les 38 étaient intervenus au cours des accouchements par césarienne. Donc 1 traumatisme majeur sur 6 était imputable à une césarienne. Ce taux est paradoxalement très élevé. Il s'agit d'interroger la pratique chirurgicale des obstétriciens, la délicatesse et la douceur dans l'exécution de l'extraction.

Le risque de survenue d'un traumatisme majeur lors d'un accouchement par voie basse est environ 9,73 fois plus élevé que lors d'une césarienne. La survenue des traumatismes majeurs est beaucoup plus liée à l'accouchement par voie basse.

Les traumatismes mineurs observés étaient au nombre de 124 cas au cours des accouchements par césarienne contre 68 cas lors des accouchements par voie basse. Ce taux très élevé de traumatismes mineurs au cours des césariennes est essentiellement dû à la longueur excessive du travail, en rapport avec une indication tardive de l'intervention chirurgicale. De plus les conditions de travail, notamment la disponibilité de l'équipe chirurgicale et des produits médicamenteux constituent aussi un frein à l'exécution rapide de la césarienne. Les lésions essentiellement mineures seraient constituées avant l'intervention chirurgicale.

William [11] en Californie et Raio [10] en Italie affirmaient que la césarienne serait une alternative pour réduire le taux de traumatismes obstétricaux; encore faudrait il qu'elle soit pratiquée par un accoucheur qui maîtrise la pratique obstétricale. Aussi l'accouchement par voie basse à part les traumatismes chez le nouveau-né a des conséquences sur la santé maternelle. Ainsi, chez la multipare ou la grande multipare il a été décrit le syndrome du périnée descendant depuis les années 1970 par Alan Parks rapporté par Villet [15].

Les traumatismes d'origine obstétricale étaient apparus dans 71,5% des cas chez les nouveau-nés de poids supérieur à leur poids

moyen qui était de 3063,4g. Aussi 50,6% des nouveau-nés avaient un poids supérieur à 3500g. Ceci montre que ces traumatismes surviennent beaucoup plus chez les nouveau-nés dont le poids de naissance est élevé [16].

Les traumatismes d'origine obstétricale étaient survenus dans 55,8% des cas chez les nouveau-nés dont le périmètre crânien (PC) est supérieur ou égal à 35cm; constat en accord avec celui de Camus [16]. L'intérêt de l'échographie anténatale morphologique au 3^{ème} trimestre de la grossesse est alors capital pour cette mesure.

CARACTERISTIQUES LIEES A L'ACCOUCHEUR

Les nouveau-nés du CNHU-HKM et de l'HOMEL représentaient 85,21% des victimes de traumatismes obstétricaux. Dans ce groupe nous avons observé 3,47% de traumatismes majeurs contre 81,74% de traumatismes mineurs.

Dans notre série 78,94% des cas de traumatismes majeurs étaient survenus chez les nouveau-nés des cliniques privées et centres de santé publique non universitaires. Il apparaît donc que dans ces centres l'accouchement est fait soit par un personnel non qualifié soit il y a un manque de matériels adéquats.

Les traumatismes majeurs, 11,06% des cas étaient survenues à l'HOMEL et au CNHU-HKM. Dans ces deux centres on ne devrait pas observer des cas de traumatismes majeurs.

Les nouveau-nés des cliniques privées de Cotonou et des centres de santé publiques non universitaires avaient 13,47% de traumatismes obstétricaux. Nous avons observé 13,04% de traumatismes majeurs contre 0,43% de traumatismes mineurs.

Les traumatismes majeurs surviennent beaucoup plus dans les cliniques privées et dans les centres de santé publique non universitaires de Cotonou.

En fait les traumatismes mineurs survenus dans les centres de santé périphériques ne sont pas tous référés, donc sous estimés.

Il apparaît alors que la survenue d'un traumatisme d'origine obstétricale chez le nouveau-né est liée au lieu d'accouchement.

Sur les 38 cas de traumatismes majeurs, 32 ont été notés chez des nouveau-nés accouchés par les sage-femmes, infirmières et aides soignantes. La plupart des accouchements sont faits par les sages-femmes, les aides

soignantes et infirmières dans les centres de santé publiques et cliniques privées qui ne prennent pas à temps l'indication de transfert des parturientes dans les centres plus équipés.

Sur 192 cas de traumatismes mineurs 132 ont été à l'actif des gynécologues obstétriciens et médecins en spécialisation. Les gynécologues prennent le relais des sages-femmes et des autres personnels paramédicaux lorsque l'accouchement est dystocique, donc ayant beaucoup duré avec constitution des lésions avant la prise en charge, ce qui justifie cette forte prédominance des traumatismes mineurs.

Les bosses séro-sanguines représentaient plus des $\frac{3}{4}$ des traumatismes et plus de 50% étaient intervenus après une césarienne. Ces traumatismes mineurs ne sont pas dus à la césarienne, mais imputables au long travail d'accouchement [1] et aussi à la non disponibilité de l'équipe médicale.

CONCLUSION

Les caractéristiques maternelles notées étaient la primiparité (52,6%) et la rareté des consultations prénatales régulières.

Des caractéristiques fœtales, nous avons constaté que 84% des traumatismes majeurs étaient survenus à l'occasion des accouche-

ments par voie basse avec un risque d'environ 9,73 fois plus élevé. Ce constat devrait amener le politique à poursuivre la gratuité de la césarienne.

Les centres de santé publiques non universitaires et cliniques privées sont les plus pourvoyeurs des traumatismes d'origine obstétricale chez les nouveau-nés reçus au CNHU-HKM et à l'HOMEL, ce qui met en cause la qualification de l'accoucheur et ses conditions de travail.

Pour minimiser la fréquence de ces traumatismes chez le nouveau-né, il faut, entre autres, promouvoir une politique de césarienne devant les facteurs de risque. Pour cela, il faut surveiller régulièrement les grossesses en vue de détecter à temps les facteurs de risque d'un traumatisme obstétrical et l'utilisation du partogramme en temps réel lors du travail d'accouchement.

L'inexistence dans notre série de traumatisme du foie, de la rate, voire cérébral, est une limite pour notre étude rétrospective. Une étude prospective incluant les cas de mort précoce, de détresse respiratoire, de crise convulsive et d'hypotonie néonatale permettra d'en mettre en évidence.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1-Labrune P, Oriot D, Labrune B, Huaut G. Urgences Pédiatriques: les traumatismes obstétricaux et lésions cérébrales du nouveau-né. Paris: estem; 2004. p.945-8.
- 2-Lehner M. Birth injuries. In: Rickman PP, Lister J, Irving I, eds. Neonatal surgery. 2^e Ed. London: Butterworks, 1980.p. 83-90.
- 3-Bouvier MH. Etude de la fréquence et des facteurs de risque de la dystocie dans 7 villes d'Afrique de l'Ouest. J Gynécol Obstét Biol Reprod 2002; 31: 52-62.
- 4-Fournier P, Itaj NK, Haddad S. La qualité des services de santé en Afrique: L'exemple du dépistage des grossesses dystociques à Nioki (RDC). Cahier de santé 1996; 6: 107-14.
- 5-Serdouma E, Bobossi G, Goumba CH, Simo AJ, Nali NM. Les accouchements dystociques à l'hôpital communautaire de Bangui. Médecine d'Afrique Noire 2004; 5110: 501-4.
- 6-Chauvet A, Boukerrou M, Nayama M, Dufour P, Puech F. Traumatismes crâniens obstétricaux spontanés: mythe ou réalité? Gynécologie Obstétrique et Fertilité 2005; 33(9): 582-5.
- 7-Alexander JM. Injury associated with cesaram delivery. Obstet Gynecol. 2006; 108(4): 885-90.
- 8-Merger R, Levy S, Melchior J. Précis d'obstétrique. 5^e Ed. Paris: Masson, 1993. 589p.
- 9-Métaizeau JP. Paralysies obstétricales du plexus brachial. In: Duparc J, Berard J, Bonnard Ch, Clavert JM, Filipe G, Gilbert A et coll, eds. Ortho-pédiatrie 3, membre supérieur, croissance, divers. Paris: Expansion Scientifique Française, 1994. p.97-112.
- 10-Raio L, Ghezzi F, Naro E, Buttarelli M, franchi M. Perinatal outcome of fetuses with a birth weight greater than 4500g; an analysis of 3356 cases. European journal of obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology 2003; 109: 160-5.
- 11-William M. Obstetrics and Gynecology: Associated factors in 1611 cases of brachial plexus injury.4^e Ed. California: Saunders; 1999. p.536-40.
- 12-Camus M, Vauthier D, Lefebvre G, Darbois Y. Etude rétrospective de 33 paralysies obstétricales du plexus brachial. J Gynécol Obstét Biol Reprod 1988; 17: 220-8.
- 13-Malik A, Aziz A, Riaz A. Factors associated with breech delivery at term. Professionnal Med J 2006; 13(1): 51-3.

14-Green JE, Lean F, Smith LP, Usher R. Has an increased cesarean section rate for term breech delivery reduced the incidence of birth asphyxia, trauma, and death? *Am J Obst Gynecol* 1982; 142: 643-8.

15-Villet R, Ayoub N, Salet-Lizée D, Gadonneix P. Le périnée descendant de la femme. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2006; 30(5): 681-6.

16-Camus M, Lefebvre G, Verou P, Darbois Y. Traumatismes obstétricaux du nouveau-né, enquête rétrospective à propos de 20.409 naissances. *J Gynécol Obstétr Biol Reprod* 1985; 14: 1033-44.



FROTTIS CERVICAL ET EXAMENS BACTERIOLOGIQUES DIRECTS (ETAT FRAIS ET GRAM) AU CHU-TOKOIN-LOME-TOGO

FOLLIGAN K. (1), LALEYE A. (2), MOUMOUNI H. (3), YAO G.V. (4), DAGNRA A. (5), AMEGBOR K. (6), DARRE T. (6), ADJAGBA M. (2), FETEKE L. (7), N'FALLE K. (1), AFFOLABI N. (1), EKOUE-TOULAN D.E. (1), BOUKARI B.S. (1)

(1) Service d'Histologie-Embryologie-Cytologie et Biologie de la Reproduction. CHU Tokoin-Lomé-Togo. B.P. 57.

(2) Faculté des Sciences de la Santé. Unité de Biologie Humaine. Université d'Abomey-Calavi. Cotonou, Bénin

(3) Faculté des Sciences de la Santé de Nyamey. Histologie-Embryologie, Pneumologie, Hématologie. Université Abdou Moumouni de Nyamey, Niger

(4) Service d'Histologie-Embryologie-Cytogénétique. CHU de Bouaké, Côte d'Ivoire.

(5) Laboratoire de Bactériologie-Virologie. CHU Tokoin-Lomé-Togo. B.P. 57.

(6) Laboratoire d'Anatomie pathologique. CHU Tokoin-Lomé-Togo. B.P. 57.

(7) Centre National de Transfusion Sanguine. Lomé, Togo, B.P. 20707.

Correspondance : Dr Koué FOLLIGAN. Service d'Histologie-Embryologie-Cytologie et Biologie de la Reproduction. CHU Tokoin-Lomé. B.P. 57. Lomé-Togo. Téléphone : [00228 90 14 15 40](tel:0022890141540) (portable) / [00228 22 21 29 65](tel:0022822212965) fixe). Email : bfolligan@yahoo.com ou folligan@tg.refer.org

RÉSUMÉ

Le frottis cervical est l'une des méthodes de dépistage du cancer du col utérin. Outre le cancer, le col utérin peut être le siège d'infection rendant complexe et délicate l'interprétation du frottis cervical. La présente étude transversale a eu pour objectif d'établir une corrélation entre le frottis cervical de dépistage et l'examen direct cyto bactériologique (état frais et Gram). Elle a porté sur 100 femmes reçues pendant la période d'étude pour frottis cervical au service d'Histologie-Embryologie-Cytologie et Biologie de la Reproduction du CHU Tokoin de Lomé (Togo) ayant servi de cadre d'étude pour ce travail. Chaque femme a été soumise à deux types de prélèvements : un pour le frottis conventionnel de dépistage et l'autre pour l'examen bactériologique. Sur quarante (40) femmes ayant eu un frottis normal, 65,8% ont présenté une vaginose à *Gardnerella vaginalis* et/ou *mobiluncus*, 28,5% une mycose et 5,7% le *trichomonas vaginalis*. Sur 25 femmes ayant eu un frottis correspondant à des anomalies cellulaires bénignes, *Gardnerella vaginalis* et *mobiluncus* ont été retrouvés chez 12%, même pourcentage pour les cas de levure ; 4% avaient le *Trichomonas vaginalis*. Ces taux élevés d'infections cervico-vaginales identifiées aux examens directs chez des femmes reçues pour un frottis imposent de traiter toute infection cervicale avant la réalisation du frottis cervical de dépistage.

Mots clés : Frottis cervical ; examens bactériologiques directs ; CHU Tokoin Lomé.

CERVICAL SMEAR AND DIRECT BACTERIOLOGICAL EXAMS (COOL STATE AND GRAM) IN CHU-TOKOIN-LOME-TOGO

SUMMARY

The cervical smear is one of the methods of tracking of the cancer of the uterine collar. Besides the cancer, the uterine collar can be the seat of infection making complex and delicate the interpretation of the cervical smear. The present transverse survey had for objective to establish an interrelationship between the cervical smear of tracking and the exam direct cyto bacterial (cool state and Gram). It was about 100 received women during the period of survey for cervical smear to the service of histology-embryology-cytology and Biology of the Reproduction of CHU Tokoin of Lomé (Togo) having served setting of survey for this work. Every woman has been submitted to two types of samplings : one for the conventional smear of tracking and the other for the bacteriological exam. On forty (40) women having had a normal smear, 65,8% presented a vaginose to *Gardnerella vaginalis* and/or *mobiluncus*, 28,5% a mycosis and 5,7% the *Trichomonas vaginalis*. On 25 women having had a corresponding smear to benign cellular anomalies, *Gardnerella vaginalis* and *mobiluncus* have been recovered at 12%, same percentage for the cases of yeast ; 4% had the *Trichomonas vaginalis*. These rates raised of cervico-vaginal infections identified to the direct exams at received women for a smear impose to treat all cervical infection before the realization of the cervical smear of tracking.

Keywords : Smear cervical; exams bacteriological directs; CHU Tokoin Lomé.

INTRODUCTION

Le frottis cervical est un prélèvement cellulaire au niveau du col utérin qui est examiné par un médecin cytopathologiste ou anatomopathologiste afin de dépister précocement tout cancer du col de l'utérus par la mise en évidence des lésions précancéreuses (lésions bénignes

mais pouvant évoluer vers le cancer) [1 – 2]. Il est préférable que le frottis soit pratiqué en dehors des règles et de tout épisode infectieux (un mois après le traitement de l'infection) [3 – 4]. Or dans la pratique courante, la plupart des demandeurs du frottis cervical à Lomé semblent ne tenir pas compte de cette condi-

tion préalable avant toute demande de frottis cervical. Pour affirmer ou infirmer ce constat la présente étude a été initiée par la réalisation systématique d'un examen direct cytotabactériologique (état frais et Gram) chez toute femme reçue pour un frottis cervical de dépistage.

CADRE, MATÉRIEL ET MÉTHODE

Cadre

La présente étude a eu pour cadre le service d'Histologie-Embryologie-Cytologie et Biologie de la Reproduction du CHU Tokoin de Lomé. Ce service de référence nationale reçoit des patients pour des problèmes andrologiques, des patientes pour des problèmes gynécologiques et des couples infertiles provenant de l'ensemble du territoire togolais et de la sous-région ouest-africaine.

Matériel d'étude

Il s'est agi d'une étude transversale de trois mois (mai – Juillet 2011) et a porté sur les femmes reçues dans le service pour un frottis cervical.

Méthode d'étude

Pour chaque femme, deux types de prélèvements cervicaux ont été réalisés : un pour les examens directs cytotabactériologiques (état frais et Gram) et l'autre pour le frottis conventionnel de dépistage selon la technique classique [5].

La coloration de Gram a été utilisée pour les examens cytotabactériologiques et la lecture des lames a été effectuée par le Technicien Supérieur du service.

Les frottis ont été confectionnés selon les méthodes classiques [3 – 4, 6], la coloration a été celle de Harris Shorr et la lecture des lames a été effectuée par l'Histologiste-Embryologiste du service et les résultats ont été donnés suivant la terminologie de Bethesda 2001 [7 – 8]

Pour chaque patiente, les paramètres suivants ont été étudiés : éventuels germes et / ou parasites retrouvés à l'état frais et / ou au Gram et la classe de frottis cervical selon Bethesda correspondant. Les données de l'étude ont été saisies, traitées et analysées à l'aide des logiciels Excel 2007 et Word 2007.

RÉSULTATS

Germes et parasites isolés à l'état frais et / au Gram

Les résultats des différents germes et parasites isolés à l'état frais et au Gram dans le tableau I

Tableau I : Les différents germes et parasites isolés à l'état frais et au Gram

Germes et parasites	Nombre de cas	Pourcentage
Trichomonas vaginalis	03	03%
Levures	16	16%
Gardnerella vaginalis et/ou Mobiluncus	31	31%
Absence de germes	50	50%
TOTAL	100	100 %

Les trichomonas ont été identifiés à l'état frais ; les levures à l'état frais et au Gram ; les Gardnerella vaginalis et Mobiluncus ont été identifiés au Gram

Différentes classes de frottis

Les résultats de la répartition des frottis de dépistage par classe dans le tableau II

Tableau II : Répartition des frottis de dépistage par classe.

Classe de frottis	Nombre	Pourcentage
- Frottis normal	40	40 %
- Frottis correspondant à des infections	35	35 %
- Frottis correspondant à des anomalies cellulaires bénignes	25	25 %
- Frottis correspondant à des lésions pavimenteuses intra épithéliale légères	00	00 %
- Frottis correspondant à des lésions pavimenteuses intra épithéliale sévères	00	00 %
- Frottis caractérisé par la présence des cellules glandulaires anormales	00	00 %
TOTAL	100	100 %

Les différents germes et parasites isolés à l'état frais et / au Gram et la classes de frottis correspondant

Les résultats des différents germes et parasites isolés à l'état frais et / au Gram et la classe de frottis correspondant dans le tableau III

Tableau III : Les différents germes et parasites isolés à l'état frais et / au Gram et la classe de frottis correspondant

Germes et parasites	Frottis normal	Frottis correspondant à des infections	Frottis correspondant à des anomalies cellulaires bénignes
- Trichomonas vaginalis	00 (00%)	02 (02%)	01 (01%)
- Levures	03 (02%)	10 (10%)	03 (03%)
- Gardnerella vaginalis et/ou Mobiluncus	03 (03%)	23 (23%)	05 (05%)
TOTAL	06 (06%)	35 (35%)	09 (09%)

Evaluation de la flore vaginale et la classe de frottis correspondant

Les résultats de l'évaluation de la flore vaginale et la classe de frottis correspondant dans le tableau IV

Tableau IV : Evaluation de la flore vaginale et la classe de frottis correspondant

Score	Frottis normal	Frottis correspondant à des infections	Frottis correspondant à des anomalies cellulaires bénignes
0	12 (12%)	02 (02%)	03 (03%)
1	12 (12%)	02 (02%)	12 (12%)
2	04 (04%)	00 (00%)	02 (02%)
3	02 (02%)	25 (25%)	02 (02%)
4	10 (10%)	06 (06%)	06 (06%)
TOTAL	40 (40%)	35 (35%)	25 (25%)

DISCUSSION

L'examen bactériologique à l'état frais et au Gram a mis en évidence 50% de prélèvements infectés dont 35% ont été retrouvés dans les frottis infectieux, 09% dans les frottis correspondant à des anomalies cellulaires bénignes et 06% dans les frottis normaux.

Or la recherche d'une infection cervicale doit être réalisée par un examen cyto-bactériologique classique avec établissement d'un antibiogramme et d'un antifongogramme. L'établissement d'un antibiogramme et d'un antifongogramme permet une prise en charge adéquate, efficace et efficiente de l'infection et un gain de temps pour la patiente et un coût moins (3500 FCFA).

Lorsque c'est le frottis cervical qui met en évidence l'infection, le cytologiste recommande au prescripteur du frottis un examen cyto-bactériologique du col. Ce qui augmente les coûts (coût du frottis (7000 FCFA) et coût de l'examen cyto-bactériologique (3500 FCFA).)

Le constat est aussi clair au sujet d'une des conditions à remplir avant la réalisation d'un frottis cervical n'est pas respectée par les prescripteurs de notre étude : celle de demander un examen cyto-bactériologique et mettre

en place un traitement éventuel approprié. Le frottis ne sera demandé que lorsque la patiente est exempte de toute lésion infectieuse [3 – 4].

Notre étude serait plus approfondie si en plus de l'état frais et le Gram, on faisait la culture bactérienne pour identifier les bacilles Gram négatif et les cocci Gram positif. Aussi, à l'état frais et au Gram, pour les levures retrouvées, la recherche de Candida albicans n'a-t-elle pas été effectuée. Ceci n'a pas été fait par manque d'équipements nécessaires car notre service n'étant pas un laboratoire de bactériologie. Cependant tout laboratoire de cytologie réalisant les frottis cervicaux de dépistage du cancer du col de l'utérus peut avoir l'équipement nécessaire pour les examens bactériologiques frais et au Gram.

CONCLUSION

Le frottis cervical demeure l'un des meilleurs moyens de dépistage du cancer du col de l'utérus de la femme. Pour sa réalisation, certaines conditions doivent être respectées comme l'absence d'une infection cervicale. Cette condition semble ne pas être respectée par les prescripteurs du frottis cervical de notre étude. En effet il ressort de cette étude que le

frottis cervical de dépistage a isolé 35% de cas de frottis infectieux. Cette infection devrait être diagnostiquée par un simple examen cyto-

tériologique dont les frais financiers de réalisation sont bas par rapport au prix de la réalisation du frottis cervical.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 – Parkin DM, Pisani P and Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int. J. Cancer* 1999; 80: 827-841.
- 2 – Ferlay J., 2004. *Cancer Incidence, Mortality and prevalence Worldwide*. IARC Cancer Base n°5, version 2.0, International Agency for Research on Cancer, Lyon (France).
- 3 – Koffi B., Serdouma E., Sepou A., kaimba CH., Rawogo DB. Frottis cervicaux de dépistage à Bangui. Résultat de trois années d'étude. *Méd. d'Afrique noire* 2004 ; 51(1) : 23-26
- 4 – IARC-CIRC, 2005. *Histopathology and Cytopathology of the Uterine Cervix – Digital Atlas*
- 5 – Toraude. *Examen de laboratoire en pratique médicale courante*. Troisième édition. Paris 2010
- 6 – American college of obstetricians and gynecologists (ACOG). *Cervical cytology screening obstet gynecol.* 2010; 114 (109): 1409-20
- 7 – Solomon D, Davery D, Kurman R. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287: 2110-2119
- 8 – Wright TC JR, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. For the 2001 ASCCP-sponsored Consensus Conference. 2001 Concensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002 ; 287: 2120-2129.

INTERET DE LA PROPOSITION SYSTEMATIQUE DU DEPISTAGE SEROLOGIQUE VIH AUX TOUSSEURS CHRONIQUES A COTONOU, BENIN



AFFOLABI D, ADE G, FAÏHUN F, KOROGONE T, WACHINOU P, ODOUN M, BODI O, ANAGONOU S
Programme National contre la Tuberculose, 01 BP 817 Cotonou, Benin

Auteur correspondant: Dissou AFFOLABI Programme National contre la Tuberculose
01 BP 817 Cotonou Tel : 21 33 15 33 Email : affolabi_dissou@yahoo.fr

RESUME

Objectif. Evaluer l'apport de la proposition systématique du test sérologique VIH à tous les touseurs chroniques au lieu des seuls patients tuberculeux.

Méthodes. Il s'agit d'une étude transversale prospective qui a porté sur les touseurs chroniques reçus au Centre National Hospitalier de Pneumo-phtisiologie (CNHPP) de Cotonou du 26 mai au 02 octobre 2009. Etaient inclus, les patients âgés d'au moins 15 ans et qui présentaient une toux productive depuis au moins trois semaines. Tous les patients inclus ont bénéficié d'une sérologie VIH, d'un examen microscopique des crachats à la recherche des bacilles acido-alcoolo-résistants et d'une culture des mycobactéries. Pour les patients séropositifs pour le VIH, la numération des lymphocytes T CD4 et la charge virale VIH ont été réalisées.

Résultats. La séroprévalence VIH chez les 756 patients inclus dans cette étude, était de 23,9%. La prévalence de l'infection par le VIH chez les non tuberculeux était de 30,3 % alors qu'elle était de 18,8% chez les patients tuberculeux ($p < 0,001$). Qu'ils soient ou non tuberculeux, la majorité des touseurs chroniques avaient à l'admission, une charge virale élevée ($\geq 5 \text{ Log}_{10}$ copies/ mL) et un nombre de lymphocytes T CD4 bas (< 200 cellules/ μL).

Conclusion. La prévalence de l'infection par le VIH est plus élevée chez les touseurs chroniques non tuberculeux que chez les tuberculeux au CNHPP de Cotonou. La toux chronique peut donc être considérée comme un symptôme majeur pouvant amener à proposer le dépistage sérologique VIH.

Mots clés : toux chronique, tuberculose, VIH

SUMMARY

Objective. To assess the utility of performing systematically HIV serology test in patients with chronic cough, instead of performing this for only tuberculosis (TB) confirmed cases.

Methods. We performed a cross-sectional prospective study on patients admitted in the National TB hospital, Cotonou from May 26th to October 2nd, 2009. We included patients with chronic cough (lasting more than 3 weeks) and age equal or greater than 15 years old. All patients were tested for HIV serology, smear microscopy for acid fast bacilli and mycobacterial culture on sputa. For HIV positive patients, CD4+ T cell and HIV viral load were measured.

Results. The HIV serology positivity rate among the 756 patients included was 23.9%. HIV serology positivity rate in non-TB patients (30.3%) was significantly higher than that in TB patients (18.8%) ($p < 0.001$). Either TB or non-TB patients were deeply immunosuppressed (< 200 cells/ μL) and had a high viral load ($\geq 5 \text{ Log}_{10}$ copies/ mL).

Conclusion. HIV serology positivity rate in non-TB patients was greater than that in TB patients, among patients with chronic cough in the National TB Hospital in Cotonou. Chronic cough can therefore be considered as a symptom requiring an HIV serology test.

Key words : chronic cough, tuberculosis, HIV

INTRODUCTION

D'après le rapport 2010 du Programme Commun des Nations Unies sur le VIH/ SIDA (ONUSIDA), 5,2 millions de personnes vivant avec le VIH (PVVIH) avaient accès au traitement par les antirétroviraux (ARV) à la fin de l'année 2009 [1].

En cinq ans, le nombre de PVVIH mis au traitement a été multiplié par dix. Cette disponibilité de plus en plus grande des ARV dans les pays de forte prévalence de l'infection par le

VIH, n'est cependant pas toujours accompagnée d'une stratégie appropriée de dépistage des PVVIH.

Les stratégies actuelles de dépistage de l'infection par le VIH dans les pays d'endémie comportent essentiellement le dépistage volontaire et la proposition du test aux patients cliniquement suspects, en particulier ceux présentant des infections opportunistes dont la tuberculose. Dans les Programmes de lutte contre la tuberculose (PNT), cette stratégie a donné

des résultats notables dans certains pays. Par exemple, sur les 3841 cas de tuberculose toutes formes confondues dépistés au Bénin en 2010, 3774 (98%) ont bénéficié du dépistage sérologique VIH et 585 (16%) étaient séropositifs [2]. Les patients dépistés dans ce cadre bénéficient d'une prise en charge spécifique notamment par les ARV qui contribuent largement à la diminution de la morbidité et de la mortalité liées à l'infection par le VIH.

Parmi les formes de tuberculose, la tuberculose pulmonaire est la forme la plus fréquente et la toux chronique (toux de plus de trois semaines) en est le maître-symptôme. En dehors de la tuberculose, d'autres infections opportunistes du VIH s'expriment également par une toux chronique mais leur diagnostic n'est pas toujours aisé en routine dans les pays d'endémie de l'infection par le VIH [3]. Or, les recommandations actuelles au Bénin pour la proposition du test sérologique VIH concernent les cas confirmés de tuberculose et non ceux présentant des symptômes simples à identifier comme la toux [4].

Dans cette étude, nous évaluons l'apport de la proposition du test sérologique VIH à tous les tousseurs chroniques au lieu des seuls patients tuberculeux.

MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude prospective transversale, à visée descriptive et analytique, qui a porté sur les tousseurs chroniques admis au Centre National Hospitalier de Pneumo-Phtisiologie de Cotonou du 26 Mai au 02 Octobre 2009. Ce centre est l'hôpital de référence pour la tuberculose au Bénin et dépiste chaque année plus du quart des cas de tuberculose du pays [2].

Nous avons inclus les patients âgés d'au moins 15 ans qui présentaient une toux productive depuis au moins trois semaines et qui ont accepté de participer à l'étude. Pour chaque patient inclus, les informations socio-

démographiques ont été recueillies. Puis, trois échantillons de crachats ont été collectés sur deux jours (deux sur site et un matinal). Les frottis réalisés à partir des 3 échantillons de crachats ont été colorés à l'auramine et lus au microscope à fluorescence LED (Light Emitting Diode) type FRAEN® [5]. Les crachats matinaux ont ensuite été décontaminés en utilisant la méthode de Petroff et ont été ensemencés aussi bien sur milieux solides de Löwenstein-Jensen que sur milieux liquides 7H9. En cas de culture positive, les mycobactéries ont été identifiées en utilisant l'algorithme de l'Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires, basé sur la recherche de la sensibilité à l'acide para-nitro benzoïque (PNB) et la production d'une catalase thermosensible [6]. Le patient a été déclaré tuberculeux selon les directives du PNT/ Bénin en vigueur pendant la période d'étude : au moins 2 crachats positifs à la microscopie et/ou une culture positive [7].

Après counselling, un prélèvement sanguin sur tube sec, a été effectué chez chaque suspect inclus, pour la sérologie VIH. Elle a été réalisée en utilisant des bandelettes Determine HIV1/HIV2® (Abbott, Japon). En cas de positivité, un test de confirmation a été réalisé avec la trousse Genie II HIV1/HIV2® (Biorad, France). Pour les patients séropositifs pour le VIH, un second prélèvement sanguin a été fait sur tube EDTA pour la numération des lymphocytes T CD4 et la quantification de la charge virale VIH. La numération des lymphocytes T CD4 a été réalisée en utilisant le cytomètre de flux Cyflow® (Partec, Allemagne) [8] et la quantification de la charge virale plasmatique VIH par PCR en temps réel en utilisant l'automate et le kit Abbott Real Time™ HIV1/HCV® (Abbott, Japon).

La saisie et l'analyse des données ont été réalisées avec le logiciel Epidata. Le test de chi carré a été utilisé pour comparer les variables. Le seuil de significativité a été fixé à 5%.

RESULTATS

Caractéristiques démographiques des tousseurs chroniques

L'échantillon était composé de 756 patients tousseurs chroniques dont 440 hommes et 316 femmes. Il y avait donc une prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,4. La tranche d'âge de 25 à 34 ans était la plus importante et représentait le tiers des patients (figure 1).

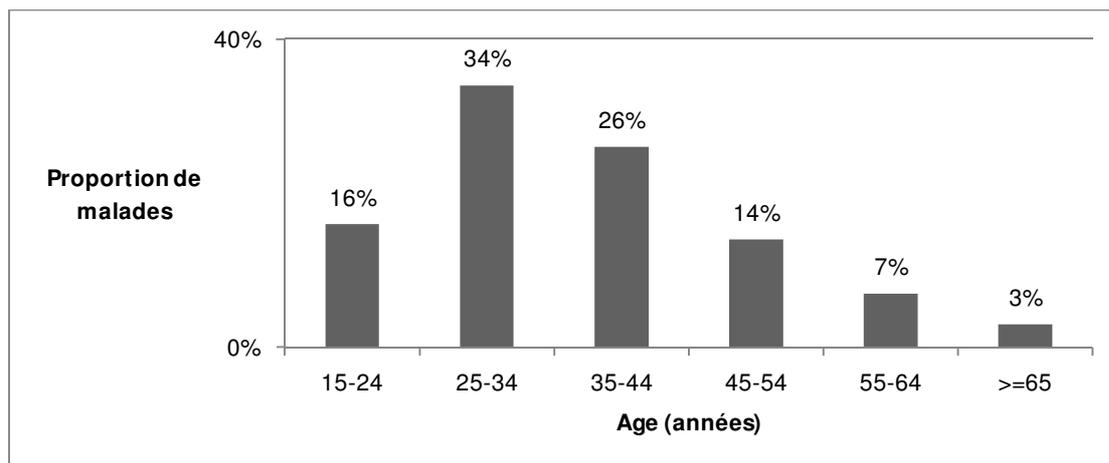


Figure 1. Répartition des tousseurs chroniques par tranche d'âge.

Diagnostic de tuberculose et positivité de la sérologie VIH chez les tousseurs chroniques

Parmi ces tousseurs chroniques, la combinaison de la microscopie et de la culture a permis de confirmer la tuberculose pulmonaire chez 293 patients : 270 par la microscopie et 23 supplémentaires par la culture.

Sur les 756 tousseurs chroniques testés, 180 (23,9%) avaient une sérologie VIH positive. A l'exception d'un patient infecté par le VIH2, tous les séropositifs étaient infectés par le VIH1. Les résultats de la microscopie et de la culture chez ces patients infectés par le VIH sont résumés dans le tableau I.

Tableau I. Comparaison de la microscopie et de la culture chez les sujets infectés par le VIH

		Culture		Total N (%)
		Positive N (%)	Négative N (%)	
Microscopie	Positive	37 (67,3)	02 (2,0)	39 (25,3)
	Négative	18 (32,7)	97 (98,0)	115 (74,7)
	Total	55 (100)	99 (100,0)	154 (100,0)

Chez les patients infectés par le VIH et dont les résultats de la culture étaient interprétables (154), le gain de positivité de la culture par rapport à l'examen microscopique était de 32,7%.

Comparaison de la sérologie VIH entre tuberculeux et non tuberculeux

La comparaison des résultats de la sérologie VIH des patients tuberculeux à ceux des patients dont la microscopie et la culture sont restées négatives, est présentée dans le tableau II.

Tableau II : Sérologie VIH et diagnostic de tuberculose

Sérologie VIH	Diagnostic final de tuberculose		Total N (%)
	Oui N (%)	Non N (%)	
VIH+	55 (18,8%)	125 (30,3%)	180 (25,5%)
VIH-	238 (81,2%)	288 (69,7%)	526 (74,5%)
Total	293 (100%)	413 (100%)	706 (100%)

La séroprévalence VIH chez les tuberculeux était de 18,8% alors qu'elle était de 30,3% chez les non tuberculeux. La différence est significative avec $p < 0,001$. Chez les patients ne souffrant pas de tuberculose, les diagnostics les plus fréquemment retenus étaient les bronchites (44,7%) et les pneumonies (31,5%).

Comparaison du profil immuno-virologique entre tuberculeux et non tuberculeux

Parmi les 180 tousseurs chroniques dépistés positifs au VIH, la numération des lymphocytes T CD4 et la quantification de la charge virale VIH, ont été disponibles respectivement pour 170 et 155 patients. Comme le montre le tableau III, la majorité des tousseurs chroniques infectés par le VIH (61,2%) était très immunodéprimée à l'admission avec un nombre de lymphocytes T CD4 < 200 cellules/ μ L. Pour le nombre de lymphocytes T CD4, il n'y a pas de relation statistiquement significative entre les tuberculeux et les non tuberculeux ($p = 0,15$).

Tableau III : Répartition des tousseurs chroniques infectés par le VIH en fonction du nombre de lymphocytes T CD4.

Nombre de lymphocytes T CD4/ μ L	Tuberculeux	Non tuberculeux	Total
< 200	35 (63,7)	69 (60,0)	104 (61,2)
[200 - 350[7 (12,7)	28 (24,3)	35 (20,6)
≥ 350	13 (23,6)	18 (15,7)	31 (18,2)
Total	55 (100)	115 (100)	170 (100)

Comme le montre le tableau IV, 63,5% des tousseurs chroniques avaient une charge virale supérieure ou égale à 5Log_{10} (100 000 copies)/mL. La charge virale était similaire chez les tuberculeux et les non tuberculeux ($p = 0,76$).

Tableau IV : Répartition des tousseurs chroniques infectés par le VIH en fonction de la charge virale.

Charge virale (copies/mL)	Tuberculeux N (%)	Non tuberculeux N (%)	Total N (%)
Indétectable	3 (6,3)	3 (3,0)	6 (4,1)
[3-5[16 (33,3)	32 (32,0)	48 (32,4)
[5-7[27 (56,2)	62 (62,0)	89 (60,1)
≥ 7	2 (4,2)	3 (3,0)	5 (3,4)
Total	48 (100,0)	100 (100,0)	148 (100,0)

DISCUSSION

Parmi les tuberculeux de l'étude, 18,8% étaient séropositifs pour le VIH. Ce taux est nettement inférieur à celui trouvé dans d'autres pays d'Afrique Sub-Saharienne comme le Swaziland (83%), l'Afrique du Sud (58%) ou la Côte d'Ivoire (30%) [9]. La prévalence de l'infection par le VIH chez les tuberculeux est souvent supérieure mais proportionnelle à la séroprévalence VIH dans la population générale ; confirmant bien que l'infection par le VIH est un facteur de risque de tuberculose-maladie [3]. Au Bénin, la séroprévalence VIH chez les femmes de 15 à 24 ans est estimée à 0,7% alors que cette estimation est de 15,6% au Swaziland, 13,6% en Afrique du Sud et 1,5% en Côte d'Ivoire [1].

En considérant tous les tousseurs chroniques, nous avons observé que la séroprévalence

VIH chez les non tuberculeux (30,3%) était significativement plus élevée que chez les tuberculeux (18,8%). Cette différence ne pourrait pas être liée à une sous-estimation de la tuberculose chez ces patients puisque la confirmation diagnostique a combiné aussi bien la microscopie à fluorescence que la culture sur milieux solides et liquides, considérées comme des techniques sensibles pour le diagnostic de la tuberculose pulmonaire, même chez les sujets infectés par le VIH [6].

En fait, ces résultats montrent bien que les sujets infectés par le VIH sont susceptibles de présenter avec une grande fréquence, une toux chronique non liée à la tuberculose. Il s'agit généralement d'infections respiratoires opportunistes à germes banals. Chez ces sujets, l'arbre respiratoire étant ouvert sur l'extérieur et exposé aux germes de

l'environnement à l'instar de la peau et du tube digestif, il est plus sujet aux infections. Dans notre cas, ces infections ont généralement régressé sous antibiothérapie non spécifique.

Au vu de ces résultats, la toux chronique devrait être considérée dans notre contexte comme un symptôme fréquent en cas d'infection par le VIH. Une proposition systématique de la sérologie VIH à tous les tousseurs chroniques pourrait donc permettre le dépistage d'un grand nombre de séropositifs au VIH qui pourront être pris en charge précocement. Le retard à ce dépistage est susceptible de compromettre le pronostic vital des patients puisque la majorité des tousseurs chroniques infectés par le VIH, qu'ils soient ou non tuberculeux, avaient à l'admission une charge virale élevée ($\geq 5 \text{ Log}_{10}$ copies/ mL) et un nombre de lymphocytes T CD4 bas (< 200 cellules/ μL). Cette observation souligne donc l'importance de ne pas retarder le dépistage sérologique VIH chez ces sujets.

En effet, selon Liddicoat *et al.*, les PVVIH ont déjà fréquenté à plusieurs reprises, de nombreux centres de santé sans avoir été testés, avant de bénéficier finalement du test sérologique VIH [10]. Toutes ces occasions man-

quées pour le dépistage précoce des patients infectés par le VIH, retardent la prise en charge et aggravent le pronostic de cette maladie [10, 11, 12].

Les directives pour la mise sous ARV ont évolué dans le temps. Alors qu'il y a quelques années, seuls les patients ayant une immunodépression majeure étaient privilégiés pour la mise sous ARV, en partie à cause des études disponibles à l'époque mais aussi en raison de la non disponibilité des ARV, les données ont sensiblement changé aujourd'hui avec une plus grande disponibilité des médicaments dans les pays à faible revenu comme le Bénin. Des stratégies appropriées de dépistage doivent donc accompagner ces nouvelles directives.

CONCLUSION

En conclusion, la prévalence de l'infection par le VIH est plus élevée chez les tousseurs chroniques non tuberculeux que chez les tuberculeux. La toux chronique peut donc être considérée comme un symptôme majeur pouvant amener à proposer le dépistage sérologique VIH.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. UNAIDS. Report on the global AIDS epidemic, 2010. Geneva, 2011, 364 p. http://www.unaids.org/globalreport/Global_report.htm
2. Gninafon M, Anagonou S. Rapport annuel du Programme National contre la Tuberculose. Cotonou, PNT Bénin, 2011, 44p
3. Girard PM, Katlama C, Pialoux G. VIH. Paris, Doin Editions, 2011, 840p
4. Gninafon M, Zannou M. Guide de surveillance épidémiologique et de prise en charge de la co-infection tuberculose/ VIH au Bénin. 2^{ème} édition, Cotonou, PNLs/PNT, 2008, 56p
5. Affolabi D, Torrea G, Odoun M, Senou N, Ali Ligali M, Anagonou S, Van Deun A. Comparison of two LED fluorescence microscopy build-on modules for acid-fast smear microscopy. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010; 14:160-4
6. Rieder HL, Van Deun A, Kam KM, Kim SJ, Chonde TM, Trébucq A, Urbanczik R. Priorités pour les services de bactériologie de la tuberculose dans les pays à faibles revenus. 2^{ème} édition, Paris, L'Union, 2007, 138p
7. Gninafon M, Anagonou S. Guide du Programme National contre la Tuberculose. 3^e édition, Cotonou, PNT Bénin, 2006, 50p
8. Lafia E, Dagba Gbessin H, Hounssounou E, Lafia E, Anagonou S, Zohoun I. Evaluation du cytomètre en flux Cyflow® Counter dans un contexte de pays aux ressources limitées. *Cas de la République du Bénin. Médecine d'Afrique Noire* 2008 ; 5507 :399-404
9. World Health Organisation. Global tuberculosis control report 2011. WHO, Geneva 2011, 258p. http://www.who.int/tb/publications/global_report/2011/gtbr11_full.pdf
10. Liddicoat RV, Horton NJ, Urban R, Maier E, Christiansen D, Samet JH. Assessing missed opportunities for HIV testing in medical settings. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 349-56
11. Klein D, Hurley LB, Merrill D, Quesenberry CP Jr. Review of medical encounters in the 5 years before a diagnosis of HIV-1 infection: implications for early detection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32:143-52
12. Alpert PL, Shuter J, DeShaw MG, Webber MP, Klein RS. Factors associated with unrecognized HIV-1 infection in an inner-city emergency department. *Ann Emerg Med* 1996; 28:159-64

CARACTERISTIQUES ETIOLOGIQUES ET ANATOMO-CLINIQUES DES DEVIATIONS ANGULAIRES FRONTALES NON PARALYTIQUES DU GENOU.

FIOGBE MA¹, GBENOU SA², SOSSOU R³, KOURA A¹,
AGOSSOU-VOYEME KA¹



1- Clinique Universitaire de Chirurgie Pédiatrique, Centre National Hospitalier Universitaire de Cotonou, Avenue Jean Paul II, 01 BP 386 Cotonou.

2- Service de Chirurgie Pédiatrique, Hôpital de la Mère et de l'Enfant Lagune (HOMEL), 01 BP 107 Cotonou, Tel (229) 21 31 31 28.

3- Service de Radiodiagnostic et Imagerie médicale, Hôpital de la Mère et de l'Enfant Lagune (HOMEL), 01 BP 107 Cotonou, Tel (229) 21 31 31 28.

Correspondance: FIOGBE Michel Armand. 02 BP8229 Cotonou, BENIN Tel : 00 (229) 90 90 15 19 Fax : 00 (229) 21 30 40 96 michfiogbe@yahoo.fr

RESUME

Objectif. Cette étude vise à analyser les caractéristiques étiologiques, cliniques, radiologiques et biologiques des déviations angulaires frontales non paralytiques du genou (DAFNPG).

Matériel et méthode Il s'agit d'une étude prospective menée de Janvier à décembre 2008, concernant les enfants citadins, âgés de 15 ans au plus, traités à la Clinique Universitaire de Chirurgie Pédiatrique du CNHU-HKM à Cotonou.

Résultats. Sur 65 enfants retenus, 39 étaient des nourrissons, 22 étaient âgés de 2 ans et demi à 5 ans et 4 de 5 ans à 15 ans. L'âge moyen était 2ans 8mois. Il s'agit de 43 garçons (66,2%) et de 22 filles (33,8%), soit une sex-ratio de 1,95.

Le niveau socio-économique des parents était élevé dans 23%, moyen dans 70,8 % et bas dans 6,2%. Les enfants étaient peu exposés aux rayons solaires dans 43,07 %. Les genu varum étaient en tête avec 63,08%, suivis des genu valgum, 26,15% et la déviation latérale en coup-de-vent, 10,77%. Les enfants étaient classés au 4^e degré selon LADITAN dans 34,48% et 85,71% au stade II de BATESON. Les déviations étaient idiopathiques dans 43,08% des cas et de cause rachitique dans 40% des cas.

Le bilan phosphocalcique était fréquemment anormal avec en une hypocalcémie, une hypophosphorémie, une hypoprotidémie et une hyperphosphatasémie alcaline.

Conclusion. Les DAFNPG sont souvent des séquelles de rachitisme, avec comme facteur favorisant, un déficit d'exposition solaire. Il existe une relation significative entre ces déformations et les perturbations phosphocalciques.

Mots clés: Genu varum, genu valgum, étiologies.

Abstract

Objective. This study aimed to analyze the characteristics epidemiologic, clinical, paraclinic and etiologic of the frontal axial deviations of the knee in children.

Material and method. It is about an exploratory study, led January 2008 to December 2008 and concerned the townsmen children from 0 to 15 years.

Results. On 65 children retained for this study, 39 were infants, 22 were old 2 years and half at 5 years and 4, 5 years old children to 15 years, with an average age of 2 years 8 months. 43 patients were male (66.2 %) and 22 were female (33.8 %). The sex-ratio was 1.95.

The socio-economic level of the parents was high in 23 %, means in 70.8 % and low in 6.2 %. The children were exposed little to the solar rays in 43.07 % case.

Genuvarum was the first anomaly with 63.08 %, follow-ups by genuvalgum, 26.15 % and windswept deformity, 10.77 %. The children were classified at 4th degree according to LADITAN in 34.48 % cases and 85.71 % at the stage II of BATESON. The deviations were idiopathic in 43.08 %, caused by rickets in 40 % of the cases.

The phosphocalcic assessment was frequently abnormal and consisted of a hypocalcemy, a hypophosphoremy, a hypoprotidemy and an alkaline hyperphosphatasemy.

Conclusion. Deviations of the knee, as a sequel to rickets; they are associated with lack of sunlight and, and significant relationship between those deformities and phosphocalcic perturbation.

Key words: Genu varum, genu valgum, etiology.

INTRODUCTION

Les déviations axiales frontales du membre pelvien par rapport à l'axe mécanique fémoro-tibial, est un problème orthopédique fréquent chez l'enfant. Elles entraînent souvent des troubles statiques pouvant nécessiter ultérieurement des gestes thérapeutiques [1,2]. Elles constituent un handicap à la marche

correcte chez l'enfant, source d'inquiétude parentale [3]. Cette étude préliminaire avait pour objectif d'analyser les caractéristiques étiologiques, cliniques, radiologiques et biologiques des déviations axiales frontales non paralytiques du genou (DAFNPG) d'une cohorte d'enfants suivis pendant 12 mois.

MATERIEL ET METHODE

Il s'agit d'une étude prospective, menée à la Clinique Universitaire de Chirurgie Pédiatrique du Centre National Hospitalier Universitaire de Cotonou (BENIN) du 1^{er} Janvier 2008 au 31 décembre 2008.

Ont été inclus dans l'étude tous les enfants âgés de 0 à 15 ans, demeurant à Cotonou, qui présentaient une déviation angulaire frontale non congénitale et non paralytique du genou.

Chaque patient était soumis à un prélèvement sanguin sur tube sec pour un bilan phosphocalcique (la calcémie, la phosphorémie, les

phosphatases alcalines et la protidémie et à un pangonogramme.

Ont été exclus de l'étude, les enfants qui avaient une déviation congénitale ou paralytique du genou et ou qui étaient perdus de vue après la première consultation, ou qui n'ont pas fait l'objet d'un bilan paraclinique.

L'évaluation clinique des déformations a été faite par la mensuration de la distance intercondylienne (DIC) pour le genu varum et de la distance inter malléolaire (DIM) pour le genu valgum. Les normes retenues étaient respectivement de 0,2 cm et de 2,5 cm, selon Omololu [4] au Nigéria.

L'appréciation clinique des déformations a été faite selon Laditan [5]:

- 1^{er} degré (< 5cm)
- 2^e degré (5-7,4 cm)
- 3^e degré (7,4- 9,9 cm)
- 4^e degré (> 10cm)

L'appréciation radiographique a été faite avec le pangonogramme qui a permis de mesurer la déviation angulaire globale (DAG), complément de l'angle issu des axes mécaniques du fémur et du tibia. L'importance de la déformation a été faite selon la classification de Bateson citée par Wellens [6] en 4 stades :

- Stade I: DAG <15°
- Stade II: DAG 15° et +
- Stade III: Tibia vara ou tibia valga modéré (TVM*)
- Stade IV: tibia vara ou tibia valga grave (TVG*)

L'appréciation biologique à la recherche des troubles phosphocalciques concernait la calcémie (95-105 mg/l), la protidémie (60-70g/l), la phosphorémie (48,05-54,25mg/l) et la phosphatasémie alcaline (80-200 UI/l).

Le niveau socio-économique des parents a été évalué en trois paliers : élevé, moyen et bas selon l'Institut National de la Statistique et de l'Analyse Economique (INSAE) de la République du BENIN.

Les paramètres étudiés étaient les aspects épidémiologiques, les entités nosologiques, les aspects paracliniques et étiologiques.

RESULTATS

- Caractéristiques épidémiologiques

Durant la période, sur 106 patients consultés pour DAFNPG, 65 ont été retenus pour cette étude.

Les enfants vus en consultation étaient dans 39 cas âgés de 8 mois à 2 ans et demi, dans 22 cas âgés de plus de 2 ans et demi à 5 ans et dans 4 cas de plus de 5 ans à 15 ans. L'âge moyen à la consultation était de 2 ans 8 mois avec des extrêmes de 8 mois et 14 ans. L'âge moyen à la marche était de 11 mois avec des extrêmes de 8 mois et 18 mois. 43 patients étaient de sexe masculin (66,2 %) et 22 de sexe féminin (33,8 %), soit une sex-ratio de 1,95

L'âge de survenue de la déviation est réparti dans le tableau I. La DAFNPG a été retrouvée selon les antécédents dans 12 cas dans la fratrie (6 cas chez un frère, dans 2 cas chez une sœur et dans 4 cas chez des frères jumeaux), dans 2 cas chez la mère et dans 2 cas chez un grand parent.

Le niveau socio-économique des parents d'enfants porteurs de DAFNPG était élevé dans 15 cas (23 %), moyen dans 46 cas (70,8 %) et bas dans 4 cas (6,2 %).

28 parents d'enfants (43,07 %) ont reconnu que leurs enfants étaient peu exposés aux rayons solaires, passant plus de temps en chambre que dehors.

Tableau I : Répartition des patients selon l'âge de survenue de la déviation

Age	Nombre de cas		Total	%
	Garçon	Fille		
] 6 mois- 1 an]	22	11	33	50,77
] 1an- 2ans]	15	10	25	38,46
] 2ans-5ans]	5	0	5	7,69
] 5 ans- 10 ans]	0	1	1	1,54
] 10 ans-15 ans]	1	0	1	1,54
Total	43	22	65	100

- Aspects cliniques

Selon les entités nosologiques (tableau II) on distingue 5 types de déviations frontales : genu varum bilatéral (figure n°1), genu varum unilatéral, genu valgum bilatéral (figure n°2), genu valgum unilatéral et les déviations en coup-de-vent (figure n°3), soit au total 119 genoux.



Figure 1 : Genu varum bilatéral.
L'élargissement des métaphyses distales des fémurs et des tibias fait évoquer une cause rachitique.



Figure 2 : Genu valgum bilatéral.
L'élargissement et l'aspect cratéiforme des métaphyses distales des fémurs et des tibias fait évoquer une cause rachitique.



Figure 3 : Déviation en coup-de-vent.
L'élargissement des métaphyses distales des fémurs fait évoquer une cause rachitique.



Figure 4 : Tibia vara ou maladie de Blount

Tableau II : Répartition des patients selon le type de déviation

Sexe Types de déviation	M			F			Total	%
	B	D	G	B	D	G		
Genu Varum	19	1	5	14	1	1	41	63,08
Genu valgum	11	0	2	3	1	0	17	26,15
Coup-de-vent:							7	10,77
Valgum D+varum G	3			2				
Valgum G+varum D	2							
Total	35	1	7	19	2	1	65	100

B=bilatéral, D=droit, G=gauche, M= masculin, F= féminin

La répartition des patients selon les résultats de la DIC et de la DIM d'après Laditan [5] figure au tableau III

Tableau III : Répartition des patients selon l'évaluation clinique des déviations

Type de déviation	Genu varum	Genu Valgum	Total	%
1 ^{er} degré (< 5cm)	8	3	11	18,97
2 ^e degré (5-7,4 cm)	7	6	13	22,41
3 ^e degré (7,4- 9,9 cm)	11	3	14	24,14
4 ^e degré (> 10cm)	15	5	20	34,48
Total	41	17	58	100

La DIC moyenne était de 12,40 cm avec les extrêmes de 3,5 et 24 cm.

La DIM moyenne était de 9,30 cm avec les extrêmes de 4 et 22 cm.

- Aspects paracliniques

-Caractéristiques radiographiques

Le pangonogramme a permis de mesurer la déviation angulaire globale de chaque genou répartie selon Bateson dans le tableau IV.

Tableau IV: Répartition des genoux déviés selon la classification de Bateson

Stade	Genu varum	Genu valgum	Total	%
I(<15°)	8	5	13	10,93
II (15° et +)	69	33	102	85,71
III (TVM*)	1		1	0,84
IV (TVG*)	3		3	2,52
Total	81	38	119	100

TVM* Tibia vara ou tibia valga modéré, TVG* tibia vara ou tibia valga grave

La DAG (déviation angulaire globale) moyenne dans les cas de genu varum était de 21,7° avec les extrêmes de 6° et 80°. La DAG moyenne dans les cas de genu valgum était de 14,3° avec les extrêmes de 7 à 37°.

-Caractéristiques biologiques

Tableau V : Répartition des patients selon les résultats du bilan biologique

Type de déviation		Genu varum	Genu valgum	Coup-de-vent	Total	P
Paramètres Biologiques						
Calcémie 95-105 mg/l	Normale	22	17	5	44	0,002
	Anormale	19	-	2	21	
Phosphorémie : 48,05-54,25mg/l	Normale	20	2	-	22	0,003
	Anormale	21	15	7	43	
Phosphatases alcalines: 80-200 UI/l	Normale	1	-	-	1	-
	Anormale	40	17	7	64	
Protidémie: 60-80 g /l	Normale	38	16	5	61	-
	Anormale	3	1	2	6	

Le bilan biologique, lorsqu'il est anormal, était soit une hypocalcémie, une hypophosphorémie, une hypoprotidémie ou une hyperphosphatasémie alcaline.

- Aspects étiologiques

Le tableau VI illustre les étiologies des DAFNPG.

Tableau VI : Répartition des patients selon les étiologies

Type de déviation	Genu varum	Genu valgum	Coup-de-vent	Total	%
Etiologies					
Idiopathique	14	11	3	28	43,08
Tibia vara (figure n°4)	4			4	6,15
Séquelle de rachitisme	20	3	3	26	40
Séquelle de traumatisme		1	1	2	3,08
Hyperlaxité ligamentaire	3	1		4	6,15
Séquelle d'ostéomyélite		1		1	1,54
Total	41	17	7	65	100

DISCUSSION

- Caractéristiques épidémiologiques

Dans notre série, la majorité des enfants (66,2 %) est de sexe masculin. Ce constat n'est pas en accord avec Agaja [8] au Nigéria. L'âge de survenue de la déformation concernait surtout la tranche d'âge de 6 mois à 2 ans, 58 cas (89,2 %), qui correspondait à la période de l'âge de la marche. 93,8 % des enfants étaient présentés à la consultation avant 5 ans d'âge. Agaja [8] a vu en consultation 81 % dans la même tranche. Le jeune âge retrouvé dans notre série est certainement lié à la précocité de la marche chez l'enfant noir [3, 9, 10].

Le rachitisme et ses séquelles ont représenté 40 % des cas. Cette fréquence élevée du

rachitisme semble paradoxale dans un pays ensoleillé toute l'année. Nous constatons que seulement 6,2 % des enfants ont un niveau socio-économique bas, ce qui élimine les facteurs nutritionnels. Or ceux-ci ont pour homologues les campagnards, qui selon Agaja [8] présentent 10 fois moins de DAFNPG que les citadins.

Ces derniers pour la plupart de niveau socio-économique moyen (70,8 %) ou élevé (23 %), avaient une exposition insuffisante au soleil (43,07 %), qui nous le savons est source d'une carence en vitamine D déterminant ainsi la survenue du rachitisme.

Cette fréquence élevée du rachitisme trouve donc sa genèse dans le défaut d'ensoleillement dont étaient victimes les en-

fants comme l'a relevé Echarri [11] dans une série d'enfants congolais. Wellens [6] n'a eu aucun cas de rachitisme dans sa série; ce qui contraste avec les résultats de Oginni [12] qui stipule qu'une déviation angulaire élevée au niveau des genoux dans la tranche d'âge de 2 à 5 ans suppose un rachitisme.

La fréquence de la maladie de Blount (6,15%) dans notre série était égale à celle rapportée par Laditan [5] et Brueton [13]. Elle est supérieure à celle observée par Ibrahim [14]. La fréquence élevée de la maladie de Blount observée dans notre série, témoigne de la réputation de cette maladie dans la race noire [7,15].

Les DAFNPG étaient idiopathiques dans 28 cas (43,07 %) or selon Hebert [10], certains genu varum classés constitutionnels seraient des séquelles d'un rachitisme ancien. Zeller [16] quant à lui énonce que toute persistance du genu varum au delà de 2 ans d'âge peut être considérée comme pathologique et une DIC supérieure à 5cm fera rechercher systématiquement le rachitisme.

- Aspects cliniques

La DIC moyenne retrouvée dans notre série est de 12,40 cm. Ce résultat témoigne de l'importance des déformations observées chez nos patients. 26 cas (63,4%) de genu varum de notre série ont une déformation du 3^{ème} et du 4^{ème} degré comme dans la série de Laditan [5]. Concernant le genu valgum, la DIM moyenne est de 9,30 cm dans notre série. Elle est également élevée par rapport à la norme de 2,5cm retrouvée dans la sous-région ouest africaine [4].

Le genu varum est la déformation prédominante, suivi du genu valgum, et de la déforma-

tion en coup-de-vent. Le même constat a été fait par Ibrahim [14], Oyemade [17] et Brueton [13]. La prédominance des formes bilatérales sur les formes unilatérales évoquée par Ibrahim [14] (85,4%), Brueton [13] (57,14%), et Agaja [8] est vérifiée dans notre étude avec 53,8%. Alors que notre série comporte très peu de cas de déviation en coup-de-vent (5 cas), ce type de déviation est très fréquent dans les séries rapportées par Agaja [8] (36,4%), Oyemade [17] (22,4 %) et Echarri [11] (23,7%).

- Aspects paracliniques

La phosphorémie était élevée chez 43 patients (66,2%), la phosphatase alcaline très élevée chez 64 patients (98,5%), alors qu'on a une hypocalcémie dans 21 cas (32,3%) et une hypoprotidémie dans 4 cas (9,2%). La phosphorémie et la phosphatasémie alcaline sont les paramètres biologiques le plus souvent perturbés quelle que soit l'entité nosologique. La protidémie et la calcémie sont perturbées en cas de genu varum et de déviation en coup-de-vent.

Pour les cas de genu varum, la DAG moyenne est de 21,7° (extrêmes de 6° et 80°) est en accord avec celle retrouvée par Brueton [13], 27° (extrêmes de 15° à 80°).

CONCLUSION

Les DAFNPG chez l'enfant sont fréquentes dans notre milieu. Les principales causes dans notre série sont le rachitisme, l'hyperlaxité ligamentaire et la maladie de Blount. Les facteurs nutritionnels ne sont pas en cause, mais le défaut d'exposition solaire, l'hérédité et la gémellité seraient des facteurs favorisants.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1-Ferrick MR, Birch JG, Albright M. Correction of non-Blount's angular knee deformity by permanent hemiepiphyseodesis. *J Pediatr Orthop.* 2004 Jul-Aug; 24(4): 397-402
- 2-Carlio H, Aufaure P. Troubles statiques des membres inférieurs et analyse d'une boiterie. *Encycl. Med. Chir.(Paris, France), Pédiatrie, 4007 C10, 9-1984,10 p*
- 3-Marcout F., Delaby J.P. Genu varum, genu valgum de l'enfant. *KS* 2004 ; N° 448 ,10 : 11-13.
- 4-Omololu B, Tella A, Ogunlade SO, Adeyemo AA, Adebisi A, Alonge TO, Salawu SA, Akinpelu AO. Normal values of knee angle, intercondylar and intermalleolar distances in Nigerian children. *West Afr J Med.* 2003 Dec; 22(4):301-4.
- 5-Laditan A.A.O. Bilateral genu vara in childhood. *Centr Afr J Med.* 1983; 29 (11): 229-31
- 6-Wellens F. De Windt J.S. Caria H.F. Genua vara, genua valga, medial and lateral Blount's disease. A frequent orthopaedic disorder in the Netherlands Antilles. *Acta Orthop. Belg.* 1980; 6(2):130-43
- 7-Catonné Y, Janoyer M, Josset P, Loubignac F, Dupont P, Rouvillain L, Delattre O, Pascal-Mousselard H. Le tibia vara de l'adolescent. *Rev chir orthop* 1999; 85, 434-449.
- 8-Agaja SB. Factors affecting angular deformities of the knees in Nigerian children-Ilorin experience. *West Afr J Med* 2001; 20(4):246-50.
- 9-Greene W.B. Genu varum and genu valgum in children: Differential diagnosis and guidelines for evaluation. *Comp. Ther.* 1996; 22(1): 22-29.

- 10-Hebert J.C, Sternier P, Pelourdeau T. Etiologies des genu varum bilatéraux chez l'enfant à Mayotte. *Revue de Pédiatrie* 1991; 17(2) : 84-8.
- 11-Echarri JJ, Bazeboso JA, Guillém-Grima F. Rachitic deformities of lower members in congolese children. *An Sist Sanit Navar* 2008; 31(3): 235-40.
- 12-Oginni LM, Badru OS, Sharp CA, Davie MW, Worsfold M. Knee angles and rickets in nigerian children. *J Pediatr Orthop.* 2004 Jul-Aug; 24(4):403-7.
- 13-Brueton RN. The aetiology of angular deformities of the lower limb in children in Malawi: a review of 35 patients. *Trop Doct.* 2006 Apr; 36(2):122-5.
- 14-Ibrahima F, Pison T, Abdo-Mbenti L, Sosso M. A., Eimo E. Malonga. Déformation angulaire du genu varum /genu valgum chez l'enfant et l'adulte jeune. *Médecine d'Afrique noire* 2002 ; 49 (4) 170-175
- 15-Souna B.S., Soumana A. Chirurgie de réadaptation fonctionnelle des handicapés locomoteurs à l'hôpital National Lamorde: à propos de 54 patients. *Médecine d'Afrique Noire* 2005; 52 (1):15-18
- 16-Zeller R, Seringue R. Genu varum chez l'enfant. *La gazette médicale.* 1992; 1(4):10-14.
- 17-Oyemade GA. Non-rachitic deformities of the knees in Nigerian children. *J Trop Med Hyg* 1977; 80(10): 213-8.



DOUBLE INFECTION PAR LE VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE ET PAR LE VIRUS DE L'HEPATITE B CHEZ LES TUBERCULEUX A COTONOU

AFFOLABI D, ADE G, FAÏHUN F, KOROGONE T, GNINAFON M, ANAGONOU S
Programme National contre la Tuberculose, 01 BP 817 Cotonou, Benin

Auteur correspondant : Dissou AFFOLABI Programme National contre la Tuberculose01 BP 817 Cotonou Tel : 21 33 15 33 Email : affolabi_dissou@yahoo.fr

RESUME

Objectif : Déterminer la prévalence de l'hépatite virale B chez les tuberculeux co-infectés par le VIH au Centre National Hospitalier de Pneumo-Phtisiologie (CNHPP) de Cotonou.

Matériel et méthodes. Nous avons réalisé une étude prospective transversale à visée descriptive et analytique. Ont été inclus dans l'étude, 171 cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive co-infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) et consécutivement dépistés au CNHPP de Cotonou du 26 Mai au 30 Septembre 2009.

Résultats. Le taux de positivité de l'antigène HBs dans cette population est de 11,1%. Il n'y a pas de relation statistiquement significative entre le taux de lymphocytes T CD4 et le portage de l'antigène HBs.

Conclusion. Il est nécessaire de rechercher l'infection par le VHB chez les patients tuberculeux co-infectés par le VIH pour une prise en charge adéquate de leur double infection virale.

Mots clés. VHB, VIH, tuberculose

SUMMARY

Objective : To determine the viral hepatitis B prevalence among TB/HIV co-infected patients diagnosed at the National TB Hospital in Cotonou, Benin

Materials and methods. We performed a cross-sectional prospective study which included 171 smear positive TB/HIV cases diagnosed at the National TB Hospital in Cotonou from May 26th to September 30th, 2009.

Results. The positivity rate of HBs antigen in these patients was 11.1% There was no significant relation between the number of CD4 cells and the positivity rate.

Conclusion. The determination of the HBs antigen in TB/HIV patients could help in improving TB/ HIV care in settings like Benin.

Key words. HBV, HIV, tuberculosis

INTRODUCTION

Dans le monde en 2009, 33,3 millions d'individus étaient porteurs du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) et 1,8 million en sont décédés. L'Afrique Sub-Saharienne est la région du monde la plus touchée par cette pandémie avec 22,5 millions de personnes vivant avec le VIH et 1,3 million de décès dus à cette infection [1] qui représente un important facteur de risque de tuberculose-maladie. En effet, un sujet séropositif pour le VIH présente environ 5 fois plus de risque de développer une tuberculose-maladie qu'un sujet séronégatif lorsqu'ils sont tous infectés par le bacille tuberculeux [2]. C'est pourquoi, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande la proposition systématique de la sérologie VIH à tout tuberculeux dépisté.

Cette stratégie mise en place au Bénin depuis de nombreuses années, permet de tester pour le VIH, plus de 95% des tuberculeux [3]. Les

malades dépistés co-infectés tuberculose/ VIH (TB/VIH) bénéficient d'une polychimiothérapie antituberculeuse et antirétrovirale qui comporte des médicaments potentiellement hépatotoxiques.

Par ailleurs, le VIH partage les mêmes voies de transmission que le Virus de l'Hépatite B (VHB) dont l'infection représente également un problème majeur de santé publique dans le monde avec 2 milliards de personnes infectées par ce virus et 360 millions de personnes souffrant d'hépatite chronique liée à ce virus. C'est la dixième cause de décès dans le monde avec 500 000 décès par an [4]. La prévalence de cette infection varie d'une région géographique à l'autre avec une prévalence très élevée (> 7%) en Chine et en Afrique Sub-Saharienne [4 ; 5].

L'infection par le VHB se manifeste par une hépatite aiguë qui évolue favorablement dans la majorité des cas. Mais dans 10% des cas,

elle évolue vers une hépatite chronique qui peut conduire à une cirrhose et/ou à un carcinome hépato-cellulaire.

La prévalence élevée des deux infections virales (VIH et VHB) en Afrique Sub-Saharienne suggère une fréquence élevée de la co-infection à ces virus dans cette région, notamment chez les tuberculeux dont une proportion importante est infectée par le VIH. Cette double co-infection chez les tuberculeux expose le malade à un triple risque d'hépatotoxicité : risque lié aux antituberculeux, aux antirétroviraux et au VHB lui-même. Pourtant, le dépistage de l'hépatite virale B n'est pas réalisé en routine pour la prise en charge des tuberculeux dans la plupart des pays d'Afrique Sub-Saharienne dont le Bénin.

L'objectif de cette étude est donc de déterminer la prévalence de la co-infection virale VIH/VHB chez les tuberculeux au Centre National Hospitalier de Pneumophtisiologie (CNHPP) de Cotonou, le centre de référence pour la prise en charge de la tuberculose au Bénin et qui dépiste plus du 1/4 des tuberculeux du pays.

MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude prospective, transversale, descriptive et analytique. Elle a concerné les patients de plus de 15 ans, souffrant d'une tuberculose pulmonaire à microscopie positive (TPM+) et co-infectés par le VIH, consécutivement dépistés au CNHPP de Cotonou du 26 Mai au 30 Septembre 2009.

La sérologie VIH de la population d'étude avait été réalisée en utilisant des bandelettes Determine HIV1/HIV2[®] (Abbott, Japon) et le test de confirmation avec la trousse Génie II HIV1/HIV2[®] (Biorad, France).

Dosage des CD4 : Tous les patients co-infectés TB/ VIH ont bénéficié d'une numération des lymphocytes T CD4. Cette numération a été réalisée comme précédemment décrite, en utilisant le cytomètre de flux Cyflow[®] version 1.2 (Partec, Allemagne) à partir du sang total prélevé sur EDTA [6]. Il s'agit d'une plate forme semi manuelle, effectuant un comptage volumétrique en utilisant pour la détection un fluorochrome conjugué aux anticorps monoclonaux anti-CD4.

RESULTATS

L'échantillon est composé de 77 hommes et 94 femmes. On note donc une prédominance féminine avec un sex-ratio de 0,81. Tous les patients ont été infectés par le VIH1. La répartition des patients selon l'âge se présente comme suit :

Dosage de l'antigène HBs : Les échantillons ont été testés avec le test rapide de détection de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (antigène HBs) en utilisant le kit Biotec HBsAg Rapid Device[®] rev2 (Biotec, Israel). Il s'agit d'un test qualitatif qui utilise un principe d'immunochromatographie. Le test a été effectué selon les recommandations du fabricant. Brièvement, 100 µl de l'échantillon sont déposés dans la zone prévue à cet effet. Si l'échantillon contient de l'antigène HBs, un complexe Ag HBs/anti-HBs se forme. Ce complexe migre jusqu'à la zone du test où il est immobilisé par un anti-HBs polyclonal fixé sur la membrane ; entraînant l'apparition d'une ligne rose (test positif). L'absence d'une ligne rose dans la zone du test indique un résultat négatif. L'apparition de la ligne colorée au niveau de la zone de contrôle confirme que le volume adéquat de sérum a été prélevé et que la membrane utilisée est de bonne qualité. L'absence de la ligne au niveau de cette zone entraîne l'invalidité du test.

En cas de positivité avec le kit Biotec[®], un 2^e test a été réalisé avec le kit enzymatique Monalisa[™] HBs Ultra assay[®] (Biorad, France) selon les recommandations du fabricant. Il s'agit d'un test ELISA de type « sandwich » à une étape qui utilise des anticorps monoclonaux de souris et polyclonaux de chèvre sélectionnés en fonction de leur capacité à se lier aux différents sous-types d'antigènes HBs reconnus par l'OMS. Les résultats ont été lus au spectrophotomètre à 450/620 - 700 nm. L'échantillon est positif lorsque ratio entre la densité optique du sérum et la valeur seuil du contrôle est supérieur ou égal à 1 ; il est négatif lorsque ce ratio est inférieur à 1.

Tous les échantillons positifs avec le 1^{er} test ont été confirmés avec le second.

En plus du portage de l'antigène HBs et du taux de lymphocytes T CD4, nous avons recherché les variables démographiques (âge, sexe) chez les patients.

La saisie et l'analyse des données ont été réalisées avec le logiciel Epidata. Le test de chi carré a été utilisé pour comparer les variables. Le seuil de significativité a été fixé à 5%.

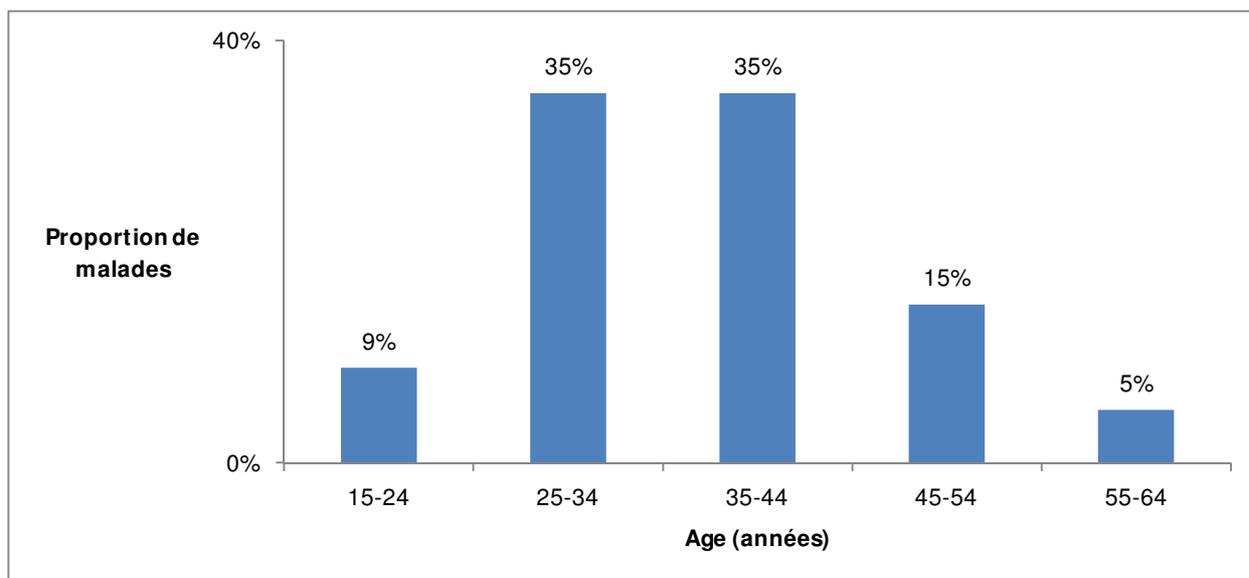


Figure 1. Répartition des patients selon l'âge.

La tranche d'âge de 25 à 44 ans est majoritaire avec 70% de l'ensemble des patients.

Sur le plan immunitaire, la majorité des patients était très immunodéprimée avec environ 60% des patients ayant un taux de lymphocytes T CD4 inférieur à 200 cellules / μL .

La répartition des patients selon le taux de lymphocytes T CD4 est résumée dans la figure 2.

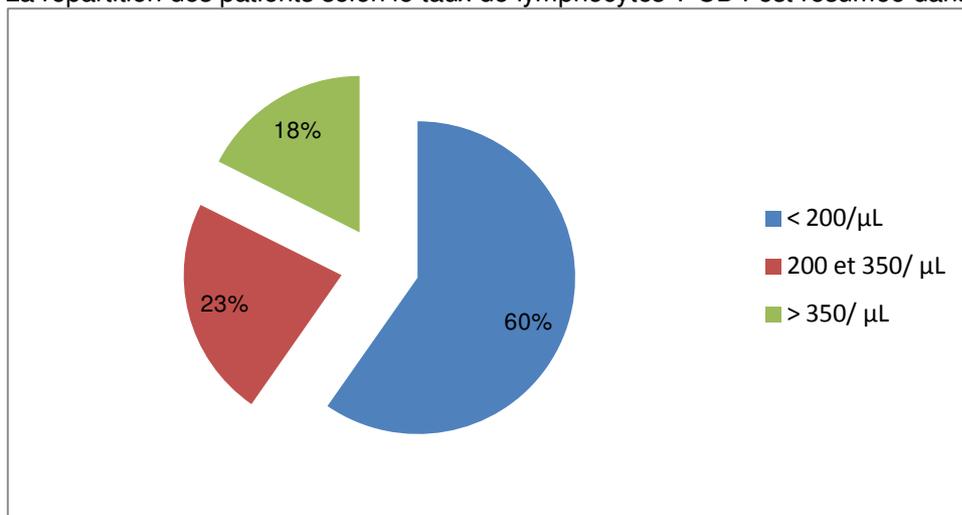


Figure 2. Taux de lymphocytes T CD4 chez les patients

L'antigène HBs était présent chez 19 patients, soit un taux de positivité de 11,1% [7,0%– 17,0%]. En recherchant une éventuelle relation entre la positivité de l'antigène HBs et le taux de lymphocytes TCD4, nous avons observé (tableau I) qu'il n'y a pas de relation statistiquement significative entre le taux de lymphocytes T CD4 et la positivité de l'antigène HBs ($p = 0,92$)

Tableau I. Relation entre taux de lymphocytes T CD4 et positivité de l'antigène HBs

Taux de lymphocytes T CD4	Antigène HBs			
	Négatif		Positif	
	N	%	N	%
< 200/ mm^3	91	59,9%	11	57,9%
200 et 350/ mm^3	34	22,4%	5	26,3%
> 350/ mm^3	27	17,8%	3	15,8%
Total	152	100,0%	19	100,0%

DISCUSSION

Le taux de positivité de l'antigène HBs chez les tuberculeux co-infectés par le VIH au CNHPP de Cotonou (11,1%) est similaire à celui retrouvé par Sehonou et al. chez les sujets séropositifs au VIH sous ARV à Cotonou (11,4%) [7], faisant suggérer que la tuberculose ne semble pas représenter un facteur de risque particulier chez ces patients. Ce taux est également comparable à celui observé en Zambie (9,9%) [8] mais différent de celui retrouvé en Afrique du Sud (4,8%) [9], au Sénégal (16,8%), [10] et en Tanzanie (17,3%) [11] chez des patients séropositifs au VIH reçus en consultation ambulatoire.

La prévalence de l'hépatite virale B chez les sujets infectés par le VIH est généralement en rapport avec celle de l'hépatite virale B dans la population générale. Même si les pays d'Afrique font tous partie d'une zone de forte prévalence de l'hépatite virale B, il existe des différences selon les pays et même d'une région à une autre à l'intérieur d'un même pays. Au Bénin, peu de données sont disponibles sur le sujet. Fujiwara K. et al. ont observé en 2005 que dans une population de 500 donneurs de sang, la prévalence du portage de l'antigène HBs était de 4,2 % [12].

Selon certains auteurs, la co-infection VIH/VHB est associée à un risque accru d'hépatite chronique, de progression vers la cirrhose et le carcinome hépato-cellulaire et une létalité plus importante [13]. Pour éviter cet excès de morbidité et de mortalité associée à la co-infection VIH/VHB, les directives dans les pays développés incluent la recherche systématique des virus des hépatites chez tous les sujets séropositifs au VIH [14].

Par ailleurs, les récentes directives de l'OMS indiquent que tous les patients tuberculeux co-infectés par le VIH doivent être mis sous ARV quel que soit leur taux de lymphocytes T CD4 [15]. Cependant dans beaucoup de pays d'Afrique Sub-Saharienne comme le Bénin, la recherche de l'antigène HBs n'est pas réalisée systématiquement en routine chez les patients infectés par le VIH. Pourtant, cette recherche est nécessaire pour choisir le régime de traitement ARV approprié pour le patient.

En effet, même si la lamivudine est un antiviral efficace contre le VHB et est inclus dans le

régime de traitement de 1^{ère} ligne des patients infectés par le VIH en vigueur au Bénin, il est le seul réellement efficace contre le VHB dans ce régime. Son utilisation met donc cette molécule en situation de monothérapie contre le VHB avec le risque de développement de résistance à cet antiviral. C'est pourquoi, la mise en évidence de l'antigène HBs chez les patients infectés par le VIH doit amener à privilégier un régime de traitement comportant certaines associations relativement coûteuses comme l'association ténofovir-lamivudine, mais qui sont efficaces aussi bien sur le VIH que le VHB.

Par ailleurs, l'utilisation simultanée des antirétroviraux et des antituberculeux chez des patients séropositifs au VIH et porteurs du VHB, expose ces malades à une hépatotoxicité importante qui risque de conduire à l'arrêt prématuré du traitement ou à une évolution plus rapide vers la cirrhose. Cette situation est aggravée par la prescription d'un régime de traitement inapproprié pour ces infections virales. La connaissance du statut sérologique des patients aussi bien vis-à-vis du VIH que du VHB est donc nécessaire pour leur prise en charge adéquate.

Cette étude présente quelques limites. En effet, nous n'avons recherché que l'antigène HBs. Les autres marqueurs sérologiques du VHB pourraient permettre d'avoir une vue plus complète de la co-infection VIH/VHB chez les tuberculeux. D'autre part, nous n'avons pas recherché des cas d'hépatite virale occulte qui se traduisent par l'absence de l'antigène HBs dans le sérum mais la mise en évidence de l'ADN du virus dans le plasma. Ces cas sont susceptibles d'évoluer de la même façon que les cas à antigène HBs positifs. Enfin la nature transversale de l'étude ne permet pas d'affirmer le caractère aigu ou chronique de l'infection par le VHB. Cette étude représente néanmoins une première approche du problème avant d'autres études de plus grande envergure.

CONCLUSION

En conclusion, un tuberculeux co-infecté par le VIH sur 9 est porteur de l'antigène HBs au CNHPP de Cotonou. La prise en compte de l'infection par le VHB dans le régime de traitement antirétroviral prescrit à ces patients permettra d'améliorer l'évolution de leur l'hépatite.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. UNAIDS. UNAIDS Report on the global AIDS epidemic 2010. http://www.unaids.org/globalreport/Global_report.htm.

2. Current concepts in the management of tuberculosis. Sia IG, Wieland ML. *Mayo Clin Proc.* 2011; 86:348-61.
3. Gninafon M. Rapport annuel du Programme National contre la Tuberculose (PNT) du Bénin, Cotonou, 2010, 42 p.
4. WHO. Hepatitis B. Dublin: World Health Organization; 2010; <http://who.int/inf-fs/en/fact204.html>.
5. Kramvis A, Kew MC. Epidemiology of hepatitis B virus and its genotypes in Africa, and the clinical associations of the genotypes. *Hepatol Res* 2007; 37:9–19.
6. Lafia E, Dagba Gbessin H, Hounssounou E, Lafia E, Anagonou S, Zohoun I. Evaluation du cytomètre en flux Cyflow® Counter dans un contexte de pays aux ressources limitées. Cas de la République du Bénin. *Médecine d'Afrique Noire* 2008 ; 5507 :399-404
7. Sehonou J, Zannou D.M, Fiogbé A, Bashi J, Acakpo J, Zinsou R. Prévalence de la co-infection VIH-VHB chez les patients sous traitement ARV au CNHU de Cotonou. 1^{ères} journées scientifiques Béninoises sur le VIH/SIDA, Cotonou, Nov 2007
8. Kapembwa KC, Goldman JD, Lakhi S, Banda Y, Bowa K, Vermund SH, Mulenga J, Chama D, Chi BH. HIV, Hepatitis B, and Hepatitis C in Zambia. *J Glob Infect Dis.* 2011;3:269-74
9. Firnhaber C, Reyneke A, Schulze D, Malope B, Maskew M, MacPhail P. The prevalence of hepatitis B co-infection in a South African urban government HIV clinic. *S Afr Med J.* 2008;98:541–4
10. Diop-Ndiaye H, Toure-Kane C, Etard JF, Lo G, Diaw P, Ngom-Gueye NF, et al. Hepatitis B, C seroprevalence and delta viruses in HIV-1 Senegalese patients at HAART initiation (retrospective study) *J Med Virol.* 2008;80:1332–6
11. Nagu TJ, Bakari M, Matee M. Hepatitis A, B and C viral co-infections among HIV-infected adults presenting for care and treatment at Muhimbili National Hospital in Dar es Salaam, Tanzania. *BMC Public Health.* 2008;8:416
12. Fujiwara K, Tanaka Y, Orito E, Ohno T, Kato T, Sugihara K, Hasegawa I, Sakurai M, Ito K, Ozasa A, Sakamoto Y, Arita I, El-Gohary A, Benoit A, Ogroundele-Akplogan SI, Yoshihara N, Ueda R, Mizokami M. Distribution of HBV genotypes among HBV carriers in Benin: phylogenetic analysis and virological characteristics of HBV genotype E. *World J Gastroenterol.* 2005;11:6410-5
13. Nikolopoulos GK, Paraskevis D, Hatzitheodorou E, Moschidis Z, Sypsa V, Zavitsanos X, et al. Impact of hepatitis B virus infection on the progression of AIDS and mortality in HIV-infected individuals: A cohort study and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1763–71.
14. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2009;58:1–207.
15. World Health Organization. Rapid advice: Antiretroviral therapy for HIV infection for adults and adolescents, November 2009. Geneva: WHO Press; 2009.



SEROPREVALENCE ET FACTEURS ASSOCIES AU PORTAGE DES ANTICORPS ANTI VIRUS DE L'HEPATITE C CHEZ DES PATIENTS INSUFFISANTS RENAUx TRAITES PAR HEMODIALYSE A COTONOU

SEHONOU J¹, ADE G¹, AZON KOUANOU A¹, ZANNOU DM¹, ADJANOHOUN S², BIGOT A², HOUNGBE F².

¹ Service de Médecine Interne et d'Oncologie Médicale Centre National Hospitalier et Universitaire Hubert Kutuku Maga CNHU-HKM.

² Service d'Immunologie Centre National Hospitalier et Universitaire Hubert Kutuku Maga CNHU-HKM.

Correspondance : Jean SEHONOU 01 BP 517 Cotonou E mail : jsehonou@yahoo.fr

RESUME

But : Rapporter chez des insuffisants rénaux traités par hémodialyse, la prévalence et les facteurs associés au portage des anticorps anti Virus de l'hépatite C.

Matériel et Patients : Cette étude prospective a porté sur 65 patients régulièrement suivis au sein de l'Unité d'hémodialyse du Centre National Hospitalier et Universitaire de Cotonou. Les anticorps anti virus de l'hépatite C étaient recherchés par la méthode ELISA.

Résultats. La prévalence des anticorps anti VHC était de (23,07% ; 15/65). Etait statistiquement associée au portage des Ac Anti VHC, l'étiologie hypertensive de l'insuffisance rénale (5/15 ; p= 0,03). Ce portage n'était pas lié au sexe, à l'âge, à la durée de l'hémodialyse ni au nombre de séances hebdomadaires de dialyse, ni aux antécédents de transfusion sanguine.

Discussion : Cette prévalence se situe dans la moyenne de celle trouvée dans la plupart des pays de la sous région. Des études complémentaires de biologie moléculaire sont nécessaires pour déterminer la part de transmission nosocomiale de ce portage au sein de cette population spécifique.

Mots clefs : Anticorps anti VHC. Hémodialyse- Prévalence. Facteurs associés- Bénin.

ABSTRACT

Seroprevalence and related factors of Anti Hepatitis C Virus Antibodies among hemodialysis patients at Cotonou.

Background : The prevalence of hepatitis C virus (HCV) infection among maintenance hemodialysis (MHD) patients varies among countries and among dialysis units within a single country.

Aim: The aim of the present study was to determine the prevalence and factors associated with the presence of Hepatitis C Virus antibody among patients undergoing haemodialysis.

Patients and methods: This transversal study was performed among 65 MHD patients treated in the National Teaching Hospital Hubert Kutuku Maga at Cotonou (Republic of Benin). HCV antibody were measured in these MHD patients by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) methods.

Results : The prevalence of HCV Ab was 23.07% (15/65). The only factor linked to the presence of HCV Ab was the hypertensive etiology of the Renal Failure. Nor age, gender, duration of MHD, history of blood transfusion, number of weekly sessions of MHD was linked to presence of HCV Ab.

Discussion : this prevalence is located in the middle of that found in developing countries specially in Sub Saharian Africa. Further investigations are needed in order to determine the part of nosocomial transmission in this unit.

Key Words: HCV Ab. Haemodialysis- Prevalence- Related factors - Benin.

INTRODUCTION

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est un important problème au sein de populations traitées par hémodialyse. Sa prévalence est plus élevée chez les patients traités par hémodialyse que dans la population générale. La prévalence des infections par le VHC varie d'une unité d'hémodialyse à l'autre et d'un pays à l'autre. Elle varie de moins de 5 % à 60% [1-2] voire à 80% dans certains pays en voie de développement [3]. Ces patients pourraient cumuler des facteurs de risques d'infection par le VHC, liés ou non à la pratique de la dialyse. Parmi les risques non liés à la dialyse figurent la susceptibilité génétique, le sexe masculin, le vieil âge, la résidence dans

une zone de forte prévalence de l'infection par le VHC, le type de pathologie responsable de l'insuffisance rénale chronique, les antécédents de transplantation d'organe ou surtout de transfusion sanguine.

Au nombre des facteurs liés à la dialyse, il est avancé le type de dialyse (hémodialyse plus à risque que dialyse péritonéale), sa durée et sa fréquence hebdomadaire, le nombre de personnes déjà infectés par le VHC au sein des patients ou du personnel soignant dudit centre, l'inefficacité des procédures désinfection des appareils de dialyse et autres appareils médicaux utilisés.

Les méthodes diagnostiques utilisées incluent la détection des anticorps anti VHC, l'identification de l'ARN du VHC, la charge virale et l'identification de son génotype.

La prévalence des anticorps anti VHC au Bénin de 7,5% chez de jeunes recrues [4-]; la coinfection par le Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le VHC est de 3%[5]

Aucune donnée n'est disponible sur la prévalence du portage des anticorps anti VHC chez les hémodialysés.

Aussi le présent travail se donne-t-il pour objectif de déterminer la prévalence des anticorps anti VHC chez les patients régulièrement suivis dans l'unité d'hémodialyse à Cotonou à Bénin.

MATERIEL ET METHODES

Cadre

L'étude s'était déroulée en de mars 2005 à avril 2007, dans l'unité d'hémodialyse du Centre National Hospitalier et Universitaire de Cotonou.

Cette unité est mise en service en Décembre 1997; elle dispose de 10 postes de dialyse fonctionnels (10 générateurs FRESNIUS 4008 B), répartis dans deux salles climatisées. Trente patients sont traités par jour. L'unité est fonctionnelle 24h sur 24h du lundi au samedi.

Le personnel soignant était composé de 2 médecins, 16 infirmiers 09 aides soignants et une assistante de direction.

Patients

Il s'agissait d'une cohorte de patients insuffisants rénaux chroniques traités dans l'unité d'hémodialyse. Sur les 77 patients traités par hémodialyse en 2005, 65 patients présents et ayant accepté de participer à cette étude étaient inclus dans ce travail.

Au cours de la période d'étude, 5 patients étaient décédés, et 2 étaient transplantés en 2006. La cohorte était réduite à 58 patients. L'étude actuelle transversale a porté sur les 65 patients inclus au départ de l'étude.

Méthodes

Mesures effectuées : la recherche des anticorps anti VHC était faite avec le réactif MONOLISA® Anti- HCV PLUS Version 2 par ELISA.

Interprétation des résultats : La présence ou l'absence des anticorps anti VHC était déterminée en comparant pour chaque échantillon l'absorbance enregistrée à celle de la valeur seuil. Cela était réalisé grâce à la lecture de la densité (DO), effectuée à 450 /620-700 nm à l'aide du lecteur de plaques.

Analyse : les données étaient saisies sur le classeur Excel et analysées grâce au logiciel EPI INFO 2000 Version 3.5.3 janvier 2011.

RESULTATS

Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients

Sur les 65 patients examinés, 44 étaient de sexe masculin (68%) ; l'âge moyen était de 52,37 ans, avec des extrêmes de 20 ans et 78 ans.

Sur le plan professionnel les agents permanents de l'état (fonctionnaires) étaient les plus nombreux (20patients ; 31%)suivis par les patients exerçant une profession libérale (15patients 23%)

Sur le plan clinique les étiologies responsables de l'insuffisance rénale était la néphroangiosclérose (37cas ; 57%), les glomérulonéphrites (12cas ; 18,5%), le diabète (5 cas ; 10,8%).

Des antécédents de transfusion sanguine étaient notés dans 47 cas (86%). L'ancienneté de la dialyse était de plus de 3 ans dans 46 cas (70,8%).

Prévalence des anticorps anti VHC.

Quinze patients étaient porteurs des anticorps anti VHC. La prévalence était de 23,07%

Facteurs associés au portage des anticorps anti VHC.

Comme mentionné dans le tableau I, le portage des anticorps anti VHC est statistiquement associé l'étiologie hypertensive de l'insuffisance rénale.

Tableau I Prévalence des anticorps anti VHC et facteurs associés.

	Total	Anticorps anti VHC Positifs N= 15	Anticorps anti VHC négatifs N=50	p
Sexe				0,68
M	44	9	35	
F	21	6	15	
Age (ans)				0,44
20-39	8	2	6	
40-49	21	6	15	
50-59	23	6	17	
60-69	10	0	10	
>=70	3	1	2	
Durée de l'Hémodialyse (ans)				0,29
<1	5	3	2	
1	3	0	3	
2	3	3	0	
3	10	1	9	
4	8	2	6	
5	5	3	2	
>5	23	3	20	
Antécédents de transfusion sanguine				0,66
Oui	56	13	43	
Non	9	2	7	
Nombre de poches transfusées				0,56
≤4	34	7	27	
>	22	6	16	
Nombre de séances hebdomadaires				0,82
2	37	11	36	
3	18	4	14	
Etiologies de l'insuffisance rénale				0,03
Hypertension artérielle	37	5	32	0,07
Diabète	5	3	2	0,58
Glomérulonéphrite	12	4	8	0,23
Polykystose rénale	1	1	0	
Néphropathie interstitielle chronique	3	2	1	0,13
Causes non déterminées.	7	0	7	0,28

DISCUSSION

Le but de la présente étude était de déterminer la prévalence des anticorps anti VHC et les facteurs associés à leur portage au sein d'une cohorte de patients traités par hémodialyse pour insuffisance rénale chronique.

La séroprévalence des anticorps anti VHC en hémodialyse trouvée dans notre étude (23,07%) était plus élevée que celle trouvée au Kenya (5%)[6] en Afrique du Sud(21%)[7] elle était plus faible que celle rapportée à Tunis (32,6%) [8] ou à Dakar (80%)[3] Nos résultats confirment la variabilité de cette prévalence.

Un des facteurs de risque de portage d'anticorps anti VHC par les patients traités par hémodialyse est la prévalence de l'infection

par le VHC dans la population générale du pays. Le Bénin est classé comme pays à risque intermédiaire d'infection par le VHC au cours des décennies précédentes : une séroprévalence de 2,3%(+/-1,2%) était trouvée en 1991 [9] chez 349 donneurs de sang, et de 0,7% (+/- 0,9%) chez 147 femmes enceintes en 1995 [10]; il pourrait être classé parmi les pays à haut risque si l'on tient compte des résultats des enquêtes sérologiques récentes (7,5% au sein d'une population de recrues au Bénin)[4]. Cela pourrait contribuer à expliquer la prévalence au sein de la population traitée par hémodialyse dans cette unité.

Dans notre étude, il n'était pas trouvé retrouvé un lien statistiquement significatif entre le portage des anticorps anti VHC d'une part, et de l'autre

l'âge, le sexe, la transfusion sanguine, le nombre de poches de sang reçus, et le nombre de séances hebdomadaires de dialyse, la durée en hémodialyse. Des observations similaires ont été rapportées par HMAIED et al.[8].

L'ancienneté du traitement par hémodialyse semble déterminante dans le portage des anticorps anti VHC. Ainsi, dans l'étude de Joukar et al,[11] la seroprévalence du portage des anticorps anti VHC était plus élevée au-delà de 15 ans de pratique de dialyse ; elle passait de 9% (38/420) chez les patients traités depuis moins de 5ans à 60% chez 3 patients des 5 traités depuis plus de 15 ans dans cette série.

Nos résultats ne confortent pas cette assertion. Ils doivent cependant être interprétés en tenant compte du fait que la pratique de l'hémodialyse dans cette unité à Cotonou est récente (elle a démarré depuis 8ans). Des études ultérieures sont nécessaires pour confirmer ces notions.

Dans le groupe des porteurs des anticorps anti VHC, 5 sur 15 (33%) avaient une néphropathie vasculaire, versus 32 sur 50 (64%) chez les séronégatifs. Cette différence observée est statistiquement significative ($p=0,03$). Ces résultats pourraient paraître surprenants. On aurait pu s'attendre à une prévalence plus élevée au sein de ce sous groupe : Il existe en effet des relations entre l'infection par le virus de l'hépatite C et les risques cardiovasculaires. Les patients porteurs d'une infection par le VHC, non obèses, non diabétiques ont un taux élevé de cytokines pro inflammatoires (IL6 et TNF - α) pouvant prédisposer à la survenue de lésions favorisant la néphroangioclérose.[12,13].

Cette étude transversale n'a pas porté sur certains facteurs de risque de transmission de l'hépatite C au sein des unités d'hémodialyse. Un sous-effectif en personnel – comme c'est le cas dans notre étude - a été identifié comme un facteur de risque majeur [14]. La mise en

évidence d'ARN VHC sur les mains du personnel souligne le risque de transmission manuportée[15]. L'absence d'utilisation systématique de gants ou l'absence de changement de gants entre deux patients a été constatée par Jadoul et al [16]. La transmission pourrait également être liée à la dispersion de sang contaminé dans l'environnement direct du patient [17] ou au partage de différents dispositifs tels que des flacons multidoses [18]. Cette étude mono centrique transversale sera suivie de travaux prospectifs qui comporteront un volet d'épidémiologie virologique (génotypage, détermination de la charge virale et études phylogéniques et génétiques), des conditions de travail et les risques de transmission soignant patient. Ils permettront de mieux évaluer la part de la transmission nosocomiale au sein de cette unité.

Devant cette prévalence relativement élevée des mesures de prévention ont été proposées de par le monde ; il s'agit d'isoler les machines de dialyse soit de faire des séances de dialyse spécialement dédiées aux porteurs d'anticorps anti VHC, soit d'isoler les patients porteurs des anticorps dans une seule pièce ; cette dernière mesure semble plus efficace selon Yang[19]. Toutefois, le risque accru de surinfection et le coût sont les principaux arguments contre l'isolement [20]. Cette mesure semble difficile dans le contexte de sous médicalisation actuelle où l'unité ne dispose que de deux salles de dialyse actuellement.

CONCLUSION

Une séroprévalence de 23,07% a été trouvée chez les patients traités pour hémodialyse. Aucun facteur de risque sociodémographique n'a été identifié. L'hypothèse d'une transmission nosocomiale est probable. Des investigations complémentaires sont nécessaires pour confirmer cette notion. Ces études déboucheront sur la consolidation des mesures de prévention de la transmission du VHC au sein de cette unité d'hémodialyse.

REMERCIEMENTS. Les auteurs remercient tout le personnel d'hémodialyse, les patients pour leur collaboration.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- Pol S, Vallet-Pichard A, Fontaine H, Lebray P: HCV infection and hemodialysis. *SeminNephrol* 2002; 22: 331–339.2-
- 2- Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, Jadoul M, Gillespie B, Hedderwick SA, et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int.* 2004; **65**(6):2335-42.
- 3- Diouf ML, Diouf B, Niang A, Kaye Pouye A, Seck A, Moreira Diop T . Prevalence of hepatitis B and C viruses in a chronic hemodialysis center in Dakar. *Dakar Med* 2000; 45: 1-4

- 4- Sehonou J , Atadokpede F, Abdoulaye I, Kodjoh N, Zohoun I. Seroprevalence des anticorps antiviral de l'hépatite C dans une population de jeunes recrues au Bénin. *J Afr Hepato gastroenterol* 2007 (1) : 103-5.
- 5- Sehonou J N. Kodjoh N I. S. Sama Set F. Atadokpédé F. Prévalence des anticorps antiviral de l'hépatite C chez des patients porteurs de sida sous traitement à Cotonou *Journal Africain d'Hépatologie-Gastroentérologie* 2008 ; (2) 4 :163-6.
- 6- Otedo AE, Mc'Ligeyo SO, Okoth FA, Kayima JK. Seroprevalence of Hepatitis B and C in maintenance in a public hospital in a developing country. *S Afr Med J* 2003; 93: 380-400
- 7- Cassidy MJ, Jankelson D, Becker M, Dunne T, Walzi G, Moosa MR. The prevalence of antibodies hepatitis C virus at two haemodialysis units in South Africa. *S Afr Med J* 1995; 85: 996-8 .
- 8- Hmaied F. Hepatitis C infection among dialysis patients in Tunisie: Incidence and molecular evidence for nosocomial transmission. *J Med Virol* 2006; 78: 185-192
- 9- Develoux M, Boni G, Aguessy Ahyi B, Gnahoui L, Delaporte E. Prévalence des anticorps anti-virus de l'hépatite C chez les femmes enceintes et les donneurs de sang au Bénin . *Bull Soc Pathol Exot* 1995; 88 (3):115-6
- 10- Bigot A, Fretz C, Kodjoh N, Siebertz B, Attolou V, Assogba U, Diallo P, Fournel JJ, Zohoun I - *Prévalences des anticorps du virus de l'Hépatite C chez des donneurs de sang et des malades transfusés à Cotonou au Bénin. J. Soc. Biol. Clin. - Bénin*, 1996, n°3: pp. 49-53
- 11- Joukar F, Besharati S, Mirpour H, Mansour-Ghanaei F. Hepatitis C and hepatitis B seroprevalence and associated risk factors in hemodialysis patients in Guilan province, north of Iran. *Hepat Mon.* 2011;**11**(3):178-181.
- 12- Oliveira CPKappel CR, Siqueira ER, Lima VM, Stefano JT, Michalczuk MT, Marini SS, Barbeiro HV, Soriano FG, Carrilho FJ, Pereira LM, Alvares-da-Silva MR. Effects of Hepatitis C virus on cardiovascular risk in infected patients: A comparative study. *Int J Cardiol.* 2011 Jul 22.
- 13- Boddì M, Abbate R, Chellini B, Giusti B, Solazzo V, Soft F, Pratesi G, Pratesi C, Gensini G, Zignego AL. HCV infection facilitates asymptomatic carotid atherosclerosis: preliminary report of HCV RNA localization in human carotid plaques. *Dig Liver Dis.* 2007 ; 39 Suppl 1:S55-60.
- 14- Petrosillo N, Gilli P, Serraino D, Dentico P, Mele A, Ragni P, Puro V, Casalino C, Ippolito G Prevalence of infected patients and understaffing have a role in hepatitis C virus transmission in dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2001; 37(5):1004-10.
- 15- Alfurayh O, Sabeel A, Al Ahdal MN, Almeshari K, Kessie G, Hamid M, Dela Cruz DM. Hand contamination with hepatitis C virus in staff looking after hepatitis C-positive hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2000 ; 20(2):103-6
- 16- Jadoul M. Transmission routes of HCV infection in dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996, **11** : 36-38
- 17- Jayasekera H. Hepatitis C virus : overview of clinical and technical perspectives. *Edtna Erca J* 2001, **27** : 125-128
- 18- Kokubo S, Horii T, Yonekawa O, Ozawa N, Mukaide M. A phylogenetic-tree analysis elucidating nosocomial transmission of hepatitis C virus in a haemodialysis unit. *J Viral Hepat* 2002, **9** : 450-454
- 19- Yang CS, Chang HH, Chou CC, Peng SJ: Isolation effectively prevents the transmission of hepatitis C virus in the hemodialysis unit. *J Formos Med Assoc* 2003; 102: 79–85.
- 20- Jadoul M, Cornu C, Van Ypersele De Strihou C. Incidence and risk factors for hepatitis C seroconversion in hemodialysis : a prospective study. The UCL Collaborative Group. *Kidney Int* 1993, **44** : 1322-6



TRANSMISSION MANU-PORTEE DES MICRO-ORGANISMES AVANT ET APRES LE LAVAGE SIMPLE DES MAINS PAR LES AGENTS SANITAIRES DANS TROIS SERVICES DU CHDU-P (BENIN)

¹MENSAH E, ¹ALLODE SA, ¹HOUNKPONOU F, ¹FATIGBA H, ¹ADOUKONOU T, ¹ABLET L, ¹HOUNKPATIN SR, ²SOSSOU R, ²MAKOUTODE M, ²DARBOUX R.

¹Faculté de Médecine, Université de Parakou, Bénin.

²Faculté des Sciences de la Santé, Université d'Abomey-Calavi, Bénin.

RESUME

Introduction : La prévention des infections nosocomiales repose sur l'hygiène des mains et la propreté de l'environnement des malades. Le présent travail vise à évaluer le niveau de transmission manu portée des micro-organismes avant et après le lavage simple des mains par les agents sanitaires dans les Services de Chirurgie Générale, de Gynécologie-Obstétrique et de Pédiatrie CHDU-P (Bénin).

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude prospective et évaluative allant du 1^{er} juillet au 31 décembre 2009. Les variables étudiées ont été d'ordres qualitatif en fonction du profil des agents sanitaires et quantitatif en fonction de la nature des micro-organismes.

Résultats : Avant le lavage simple des mains, il y a moins de micro-organismes qui circulent dans les Services de Chirurgie Générale et de Pédiatrie que dans le Service de Gynécologie-Obstétrique. Après le lavage simple des mains, c'est en Pédiatrie (secteur de Néonatalogie) que la moyenne des micro-organismes est plus importante ($p = 0,045$). Le risque de contamination est plus réel après les soins qu'avant les soins dans chacun des Services ($p = 0,039$). Il persiste des micro-organismes en rapport avec les catégories professionnelles, après le lavage simple des mains ($p = 0,22$) ; le Staphylococcus Aureus prédomine.

Conclusion : Le lavage simple des mains est mal exécuté dans les Services. Des efforts de sensibilisation et de changement effectif de comportements sont nécessaires avec l'appui des comités de lutte contre les infections nosocomiales, pour son amélioration.

Mots clés : Lavage simple des mains, agents sanitaires, micro-organismes, contamination.

SUMMARY

MANU-RANGE TRANSMISSION OF MICROORGANISMS BEFORE AND AFTER THE SIMPLE HANDWASHING BY AGENTS IN THREE HEALTH SERVICES OF CHDU-P (BENIN)

Introduction: The prevention of nosocomial infections is based on hand hygiene and clean environment for patients. The present work aims to assess the level of transmission manu range of microorganisms before and after simple washing of hands by health workers in the Services of General Surgery, Obstetrics Gynecology and Pediatrics of CHDU-P (Benin).

Materials and Methods: It is about a prospective and evaluative study covering from January 1st to 31th of December 2009. Qualitative depending on the profile of health workers and quantity depending on the nature of micro-organisms were the variables studied.

Results: Before the simple handwashing, there are fewer microorganisms circulating in the Services of General Surgery and Pediatrics (Neonatology sector) than in the Service of Obstetrics and Gynecology. After simple handwashing, the average micro-organisms is greater in Pediatrics (Neonatology sector) ($p = 0.045$). The risk of contamination is real after-care before the care in each of the Services ($p = 0.039$). It persists microorganisms in relation to occupational categories, after simple handwashing ($p = 0.22$); the, Staphylococcus aureus predominates.

Conclusion: The simple handwashing is poorly executed in the Services. Outreach efforts and effective change in behavior is needed with the support of committees to fight against nosocomial infections, for improvements.

Keywords: simple handwashing, health workers, microorganisms, contamination.

INTRODUCTION

La transmission croisée de malade à malade par les mains du personnel soignant, ou éventuellement indirecte par l'environnement des malades infectés reste un mode essentiel de

risque dans la survenue des infections nosocomiales ou infections associées aux soins (IAS) [1]. Vingt à quarante pour cent des infections nosocomiales sont dues à une transmission manu-portée de bactéries [2 ; 3]. Elles

sont transmises d'un malade à un autre par contact direct entre patients, entre patients et soignants, ou indirect, notamment par l'intermédiaire de dispositifs médicaux ou matériel de soins. En 2006, une enquête menée dans les centres de santé du Bénin, a révélé que la plupart des agents interrogés ne connaissent pas les différents types de lavage des mains (simple, antiseptique, chirurgical), leurs objectifs et leurs indications [4]. Au Centre Hospitalier Départemental et Universitaire de Parakou (CHDU-P) au Bénin, il n'existe pas une base de données pouvant faire le point sur la situation des infections nosocomiales. Le présent travail vise à :

- mesurer le niveau de contamination des mains des agents sanitaires de ces Services ;
- étudier l'efficacité du lavage simple des mains au sein de ces Services ;
- décrire la pathogénicité de ces micro-organismes après le lavage simple des mains.

MATERIELS ET METHODES

Nous avons réalisé une étude observationnelle descriptive réalisée du 1^{er} juillet 2009 au 31 janvier 2010 dans les Services de Chirurgie Générale, Gynécologie-Obstétrique et Pédiatrie du CHDU-P.

La population d'étude est représentée par les agents sanitaires travaillant dans les Services concernés, pendant la période d'étude. L'échantillon de l'étude est constitué de prélèvements par écouvillonnage au niveau des mains des soignants avant et après les soins. Sont retenus pour ces prélèvements tous les membres de l'équipe de soins constitués des étudiants internes, infirmiers ou infirmières, sages-femmes, anesthésistes et aides-soignants. Le prélèvement dans les unités de soins s'effectue lorsqu'une des conditions qui nécessite le lavage simple des mains s'impose mais surtout avant et après les soins.

Le matériel de manipulation utilisé est composé de : boîtes de pétri, écouvillons, solution saline stérile, crayon gras, brûleur Bunsen, briquet, étuve, fil de platine, lames portes objets, lamelles, tubes stériles, boîtes de décontamination, pipettes Pasteur à pointes fermées, eau de Javel, gants, autoclave, galerie Api 20 E, milieux de culture (bouillon trypticase soja, bouillon thioglycolate avec resazurine, bouillon Sabouraud au chloramphénicol, milieu Chapman, milieu éosine bleu de méthylène "EMB", gélose chocolat + polyvitex, gélose au sang, gélose Sabouraud, gélose trypticase-soja, gélose à l'ADN "Acide Désoxyribonu-

cléique", dispositif pour culture uniquement en l'absence de di-oxygène), portoir, réfrigérateur et microscope.

La collaboration avec les surveillants et le personnel soignant des Services ciblés a été nécessaire à la réalisation de la présente étude. Nous avons utilisé les réactifs ci-après : colorants de Gram (violet de gentiane phéniquée, lugol, alcool à 95°C, Fuchsine, eau oxygénée 20 volumes, acide chlorhydrique concentré, coffret réactif Api 20 E et huile de paraffine.

Etant donné qu'il s'agit de bactéries vivantes et potentiellement pathogènes, toutes les précautions ont été prises dans les manipulations pour ne pas se contaminer soi-même avec les cultures bactériennes et ne pas contaminer les cultures bactériennes pures. Des examens bactériologiques ont été effectués sur les divers prélèvements afin de déceler la présence d'éventuels micro-organismes. A partir des cultures, la numération a été faite pour quantifier les micro-organismes de chaque prélèvement avant et après le lavage simple des mains. Enfin nous avons procédé à l'identification des micro-organismes détectés, de la manière suivante :

- culture et numération des micro-organismes dans les prélèvements le premier jour ;
- lecture et isolement le deuxième jour ;
- lecture et identification le troisième jour ;
- lecture et interprétation des résultats le troisième jour.

Les données collectées ont été à la fois quantitatives et qualitatives. La collecte a été faite grâce à la récupération de questionnaires administrés aux enquêtés dans le but d'avoir des données quantitatives sur la pratique du lavage simple des mains. Elle est surtout basée sur les résultats d'analyses microbiologiques du laboratoire. Les paramètres mesurés sont ceux liés à la pratique du lavage simple des mains et aux difficultés rencontrées pour sa bonne exécution. Il s'agit de :

- paramètres liés à la contamination effective des mains des personnels médicaux et paramédicaux quel que soit le statut professionnel dans les Services ciblés (laboratoire exclu) : c'est la mesure de la densité des micro-organismes avant le lavage simple des mains des agents.
- paramètres liés à la pathogénicité des micro-organismes avant le lavage simple des mains dans les Services de prélèvements : c'est l'identification des micro-organismes.
- paramètres liés à l'exécution du protocole du lavage simple des mains : c'est la com-

paraison quantitative et qualitative des micro-organismes avant et après le lavage simple des mains.

- paramètres liés aux barrières à la pratique du lavage simple des mains : non disponibilité d'une procédure prédéfinie et connue, disponibilité des ressources matérielles et connaissances et compétences du personnel sur la pratique du lavage simple des mains.

Les données inscrites sur les fiches de dépouillements ont été enregistrées et traitées dans le logiciel Epi Info version 3.5.1.

Le logiciel Word 2007 a servi à la saisie. Le logiciel Excel 2007 a permis les divers calculs statistiques, la confection des tableaux et des graphiques pour les données quantitatives.

Les données qualitatives sont codifiées selon les thèmes principaux. L'aspect quantitatif a concerné le nombre de prélèvements exécutés dans les différents services et les micro-organismes dénombrés.

L'aspect qualitatif a été rapporté à la vérification des ressources matérielles disponibles, aux compétences liées à la pratique du lavage simple des mains par le personnel médical et paramédical et à la réalisation de sa technique.

Les comparaisons des différentes moyennes étaient faites en utilisant une analyse de variance (ANOVA). Un p inférieur à 0,05 était considéré comme statistiquement significatif.

La collaboration avec les surveillants et le personnel soignant des Services ciblés a été nécessaire à la réalisation de la présente étude. Les autorités administratives du CHDU-P et les personnels des Services concernés ont été informés de l'étude et y ont adhéré. La confidentialité des données recueillies a été garantie.

Certaines difficultés ont été rencontrées à type de problèmes de prélèvements lorsqu'il y a coupure d'eau, de refus de certains agents sanitaires de se faire prélever ou de remplir les fiches et d'insuffisance de réactifs au CHDU-P.

RESULTATS

Au total l'étude a porté sur 150 échantillons à raison de 50 écouvillonnages (25 avant et 25 après le lavage simple des mains) par Service.

Résultats qualitatifs

Résultats liés aux ressources matérielles des Services :

Tableau I : Equipement des postes de lavage des mains par Service d'hospitalisation (CHDU-P, Bénin, juillet 2009-janvier 2010)

	Gynécologie-Obstétrique	Chirurgie Générale	Néonatalogie
Point d'eau	Oui*	Oui	Oui
Lavabo	Oui	Oui	Oui
Disponibilité de types de savon non aseptique	Savon liquide, pain de savon, savon en poudre, savon local liquide**	Savon liquide, pain de savon***, savon en poudre**	Savon en poudre**

*On note parfois des coupures d'eau.

**Parfois, la dotation en savon ne s'effectue pas.

***Parfois, le pain de savon est insuffisant (en finition).

Tableau II : Equipement des postes de lavage des mains dans les Services d'hospitalisation. (CHDU-P, Bénin, juillet 2009-janvier 2010)

	Poste de soins	Chambre du malade	Salle de garde	Toilettes du personnel
Point d'eau	Oui	Oui	Oui	Oui
Lavabo	Oui	Oui	Oui	Oui
Distributeur de savon non aseptique	Non	Non	Non	Non
Distributeur d'essuie-mains	Non	Non	Non	Non
Collecteurs de déchets sans contact manuel près du lavabo	Non	Non	Non	Non

Au CHDU-P, toutes les structures ne sont pas équipées en lavabos fonctionnels et dispositifs adéquats pour le lavage des mains. Nous avons noté que tous les Services sont approvisionnés en eau potable mais il n'existe pas au sein de ces derniers des bonbonnes ou de récipients pouvant retenir de l'eau pour le lavage des mains en cas de coupure.

Résultats liés aux connaissances et compétences du personnel soignant du CHD-B :

Tableau III : Barrières pratiques du lavage simple (LS) des mains par Service. (CHDU-P, Bénin, juillet 2009-janvier 2010)

	Chirurgie	Néonatalogie	Gynécologie-Obstétrique
Formation Oui = 1 Non = 0	1/30 a subi 1 fois une formation LS	1/30 a subi 1 formation LS	1 seule personne a subi une fois la formation LS
Disponibilité de la procédure Oui = 1 Non = 0	Pas de procédure disponible dans le Service	Pas de procédure disponible dans le Service	Pas de procédure disponible dans le Service
Maitrise des indications 1 = 0 2 indications = 1 3 indications = 2 5 indications = 3	9/30 connaissent 3 indications 9 personnes au plus, 1 indication 12 personnes, les 5 indications	9 personnes connaissent juste 1 indication 7 personnes 2 6 personnes 4 8 personnes 5	9 personnes ne connaissent pas du tout ou au plus 1 indication 4 personnes 2 6 personnes 3 11 personnes 5
Maitrise des recommandations (R) : 1 R = 0; 2 R = 1 3 R = 2	Aucun personnel ne maîtrise les recommandations	1/30 maîtrise 2 recommandations	2 personnes ont une idée sur les recommandations requises sur le LS
Description de la technique Bonne = 1 Mauvaise = 0	Personne ne peut bien décrire la technique du lavage simple des mains	Aucun personnel n'arrive à décrire correctement la technique	Une description correcte n'a pu être faite par un seul personnel

Résultats quantitatifs

Typologie des statuts du personnel par niveau de portage des micro-organismes et par Service :

La figure 1 ci-après montre la quantité moyenne des micro-organismes par Service avant et après le lavage simple des mains.

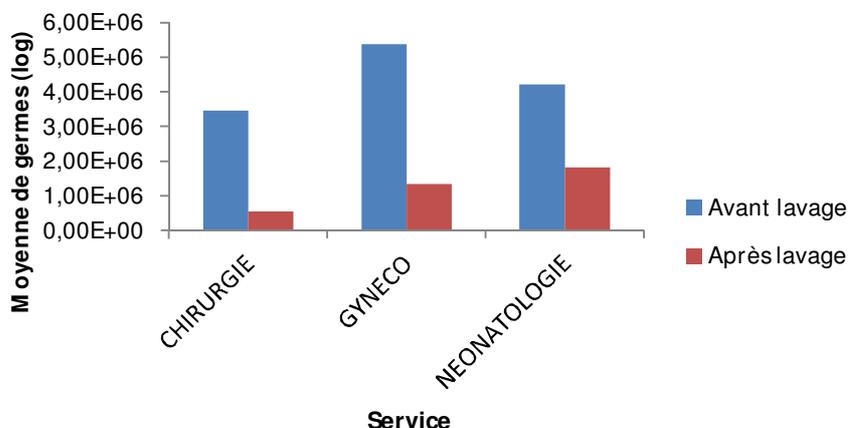


Figure 1 : Quantité de micro-organismes sur les mains du personnel par Service avant et après lavage. (CHDU-P, Bénin, juillet 2009-janvier 2010) $p = 0,045$

- Avant le lavage simple des mains, il y a moins de micro-organismes qui circulent dans les Services de Chirurgie et Pédiatrie (Néonatalogie) que dans le Service de Gynécologie-Obstétrique. En effet, la moyenne des micro-organismes retrouvés est de :
 - $3,47^E + 06 \pm 4,58$ dans le Service de Chirurgie
 - $4,22^E + 06 \pm 4,82$ dans le Service de Pédiatrie (Néonatalogie)
 - $5,38^E + 06 \pm 4,91$ dans le Service de Gynécologie-Obstétrique.
- Après lavage simple des mains, c'est en Néonatalogie que la moyenne des micro-organismes est plus importante. En effet,
 - elle est de $1,81^E + 06$ dans le Service de Pédiatrie (Néonatalogie)
 - elle varie entre $1,33^E + 06$ et $1,43^E + 05$ dans les Services de Gynécologie-Obstétrique et de Chirurgie.

Le statut de portage des micro-organismes du personnel diffère d'un Service à l'autre. Le risque de contamination des mains du personnel et de transmission croisée varie au sein des Services ciblés.

Comparaison des résultats en fonction de la catégorie professionnelle :

Tableau IV : Statut du personnel en fonction de la catégorie professionnelle avant et après lavage des mains. (CHDU-P, Bénin, juillet 2009-janvier 2010) $p = 0,022$.

	Densité microbienne moyenne avant le lavage simple des mains	Densité microbienne moyenne après le lavage simple des mains
Etudiant	$4,2756^E 6 \pm 4,80922^E 6$	$1,1277^E 6 \pm 3,04887^E 6$
Infirmier	$3,9827^E 6 \pm 4,71816^E 6$	$1,3469^E 6 \pm 3,14428^E 6$
Sage-femme	$1,5512^E 6 \pm 3,43904^E 6$	$1,5140^E 5 \pm 3,45734^E 5$
Anesthésiste	$1,0000^E 7 \pm 0,00000$	$8,2000^E 3 \pm 4024,92236$
Aide-soignant	$1,0755^E 7 \pm 2,51650^E 7$	$2,1362^E 6 \pm 4,08441^E 6$

- Avant le lavage, tout le personnel porte en moyenne sur les mains une densité microbienne qui varie d'une catégorie professionnelle à une autre (entre $1,07^E + 07$ et $1,55^E + 06$).
- Après lavage, il existe encore des bactéries sur les mains de chaque catégorie et leur nombre a varié.

Comparaison des résultats en fonction des espèces bactériennes :

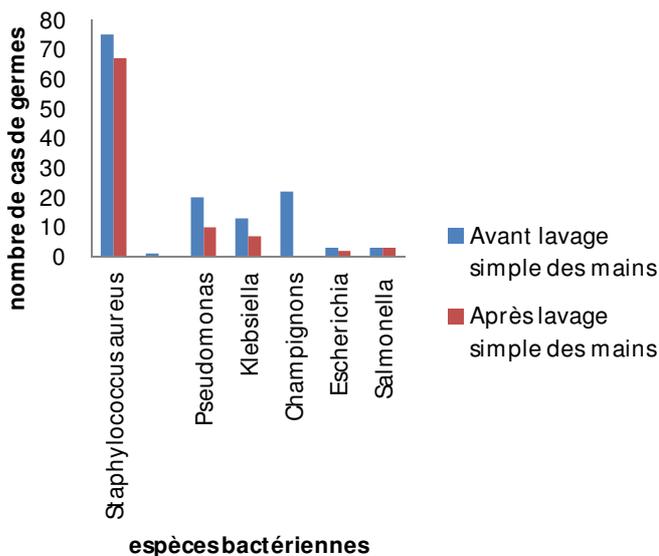


Figure 2 : Espèces bactériennes avant et après lavage simple des mains. (CHDU-P, Bénin, juillet 2009-janvier 2010)

- Avant le lavage simple des mains, l'espèce *staphylococcus aureus* est la plus rencontrée (100%) suivie des *Champignons* (29,33%) et les *Pseudomonas* (26,33%) ; nous avons également noté la présence des *Salmonella* et *Escherichia* dans une proportion de 4%.
- Après le lavage simple des mains, les *Staphylococcus aureus* occupent toujours la première place avec 89%, suivis des *Pseudomonas* (13,33%) et les *Klebsiella* (9,33%). Quant aux *Champignons* ils sont entièrement éliminés après ce lavage. Les *Salmonella* persistent à 100% après le lavage simple des mains.

L'association des *Staphylococcus aureus* avec d'autres germes tels que *Pseudomonas*, *Klebsiella* ou *Salmonella* a été constatée. Tous les micro-organismes de la flore transitoire ne sont pas éliminés après lavage simple des mains. Certains micro-organismes résistent même à 100% ; c'est le cas des *Salmonella* et d'autres tels que les *Staphylococcus aureus* à 89%.

Comparaison des résultats avant et après les soins, en fonction du lavage simple ou non des mains :

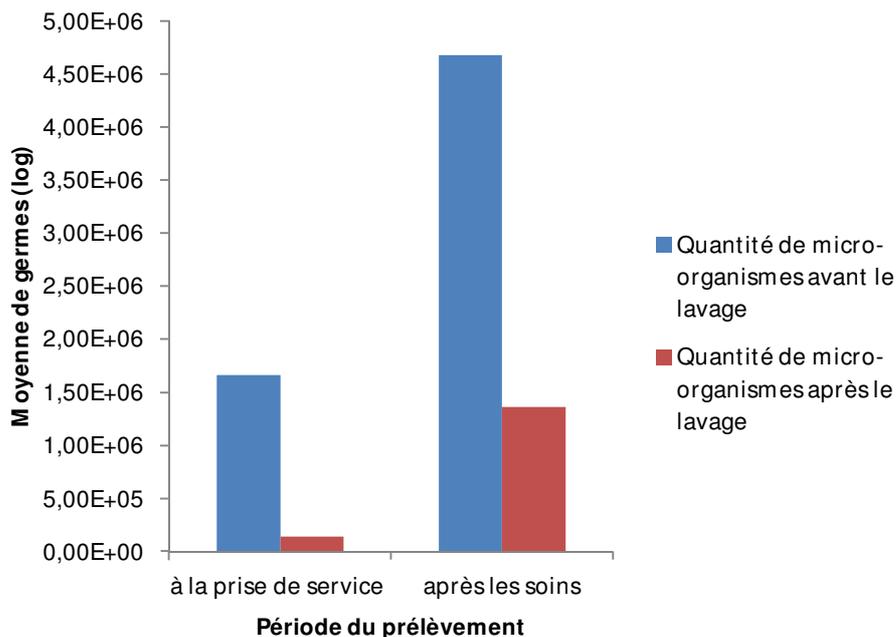


Figure 3 : Répartition des micro-organismes avant et après les soins avant ou après le lavage simple ou non des mains. (CHDU-P, Bénin, juillet 2009-janvier 2010)

- Avant les soins, la densité microbienne est plus faible avant lavage, avoisinant $1,66^E + 06 \pm 3,39$ alors qu'elle est de $4,67^E + 06 \pm 4,67$ qu'après les soins. La main est souillée près de 3 fois après les soins qu'avant les soins. Les mains semblent relativement plus propres avant les soins. La densité bactérienne après lavage diminue ainsi que celle trouvée après les soins ; elle varie de $1,41^E + 05 \pm 3,48$ à la prise de service à $1,36^E + 06 \pm 3,22$.
- La densité bactérienne augmente en fonction des activités. Elle est plus élevée après les soins qu'avant les soins.

La moyenne de micro-organismes sur les mains des femmes et des hommes avant le lavage a été respectivement de :

- $4,02^E + 06 \pm 4,71$ pour les femmes
- $9,25^E + 06 \pm 0,20$ pour les hommes.

Elle a été moins importante chez les femmes que chez les hommes.

Après lavage, les valeurs sont toujours plus faibles chez les femmes que chez les hommes et varient de $9,58^E + 05$ à $1,88^E + 06$.

DISCUSSION

Au CHDU-P, aucun Service n'est doté du protocole correct du lavage simple des mains bien que les Comités de Lutte contre les Infections Nosocomiales aient été instituées au sein de l'hôpital. Selon Price [5], la présence de bactéries sur la surface des mains est un phénomène normal et il est probablement impossible

de rendre les mains complètement stériles après un lavage simple comprenant plusieurs étapes. Par rapport à la densité bactérienne de la main du personnel, notre étude démontre toute l'importance du lavage simple des mains dans un milieu hospitalier. Elle nous permet d'affirmer que le personnel de soins dans les Services ciblés du CHDU-P, possède de nom-

breuses bactéries sur la surface des mains, surtout après les soins ($p < 0,05$). Il en a résulté que :

- l'observance des protocoles de lavage des mains n'est pas suffisamment respectée par le personnel de santé.
- l'hypothèse selon laquelle les personnels médicaux et paramédicaux portent différemment sur leurs mains des quantités différentes de micro-organismes selon les Services, est vérifiée ($p = 0,045$).
- il existe une différence significative en ce qui concerne la quantité de micro-organismes en rapport avec la catégorie professionnelle ($p = 0,022$). Le risque de la transmission des micro-organismes augmente avec la catégorie professionnelle.
- le test de comparaison donne une valeur $p = 0,039$; nous pouvons alors en déduire qu'il existe une différence significative du point de vue activités et contamination des mains du personnel soignant.
- il existe une différence significative par rapport au sexe. Les hommes semblent porter plus de micro-organismes que les femmes ($p = 0,039$). Cela peut être dû au fait que les hommes se lavent moins les mains que les femmes.
- dans l'ensemble, le lavage n'est pas bien effectué dans les différents Services du CHDU-P d'autant plus que pour toutes les variables étudiées il existe au seuil de 5% une différence significative en rapport avec les différents Services.

L'hypothèse qui confirme que la densité microbienne varie en fonction de la charge des activités est vraie. Elle justifie les travaux du réseau REA-Raisin qui affirme que 75 à 90% des maladies proviennent des mains qui sont très chargées en milieu hospitalier [6]. Pour limiter la propagation, il est donc conseillé dans ces cas de se laver fréquemment les mains.

Pittet [7] a démontré l'efficacité du lavage simple des mains en milieu hospitalier qui fait chuter la mortalité de 20 à 0,23%. Notre étude montre qu'avant tout comme après les soins il n'existe pas une différence significative par rapport à la moyenne en micro-organismes. La réduction moyenne en micro-organismes recherchée n'est pas atteinte.

La technique de la pratique du lavage simple des mains au sein des Services enquêtés du CHDU-P n'est pas bien exécutée car du point de vue la qualité. Lorsque nous abordons les espèces bactériennes rencontrées au sein de l'hôpital, non seulement la réduction de la densité bactérienne recherchée n'est pas atteinte

après le lavage mais aussi la majorité des micro-organismes mise en cause n'est pas éliminée. Les micro-organismes sont souvent parfois retrouvés en association de deux espèces. Il semble être très difficile avec un lavage contenant plusieurs étapes successives, d'arriver à éliminer la totalité des micro-organismes. Les micro-organismes éliminés ne sont en général que les champignons, les autres espèces persistent. Il faut selon Larson [8] que le lavage et l'antisepsie des mains représentent la mesure de base de la prévention de la transmission d'agents pathogènes susceptibles d'être responsables d'infections acquises en milieu hospitalier. Le lavage doit être répété plusieurs fois pour être certain de son efficacité. Cependant, la main étant remplie de crevasses et de pores et munie d'ongles qui sont tous des endroits où les bactéries peuvent facilement se loger, il y a lieu de porter des gants en chirurgie, non seulement pour se protéger des contacts avec le sang, mais aussi pour limiter la propagation des bactéries.

En ce qui concerne la catégorie professionnelle des agents, nous avons remarqué que le portage des micro-organismes dépend de la catégorie et que certaines catégories en ramassent plus que d'autres. L'hypothèse selon laquelle les personnels médicaux et paramédicaux portent sur leurs mains des micro-organismes qui diffèrent en moyenne selon leurs professions est confirmée. Que ce soit la profession ou le Service, le niveau de portage des micro-organismes en nombre n'est pas identique au sein de l'hôpital.

Kourta [9] a constaté que 12,82% des infirmiers ne connaissent pas les modes de transmission des infections nosocomiales. Dans notre étude, personne ne maîtrise les indications, les recommandations et la technique du lavage simple des mains au sein des Services enquêtés du CHDU-P. Les séances de formation et de sensibilisation suivies d'évaluation sont indispensables pour garantir l'observance des protocoles et amener tout le monde au même niveau d'information. Un autre aspect est la motivation du personnel à l'observance de ces pratiques pour assurer la qualité en matière de soins.

Le présent travail aura permis de sensibiliser les agents sanitaires à l'importance du lavage des mains et de les conscientiser au fait que la présence de nombreuses bactéries sur la surface des mains était un phénomène normal. Mais en milieu hospitalier il est nécessaire de la pratiquer selon les normes internationales [10 ; 11].

CONCLUSION

L'un des piliers de la prévention des infections acquises à l'hôpital est la maîtrise du portage de germes pathogènes ou potentiellement pathogènes sur les mains des soignants médecins et des paramédicaux et leur transmission aux patients qui se confient à l'art médical.

Le lavage des mains s'inscrit dans une démarche de soins "globale". En effet il ne peut y avoir d'un côté le soin et de l'autre les procédures visant à éviter l'infection nosocomiale.

Le lavage des mains fait partie intégrante du soin. Il s'agit d'un acte raisonné et cohérent dont les fondements sont basés sur des critères objectifs et scientifiques, même si aujourd'hui il ne paraît plus envisageable d'en prouver le bien fondé par des études expé-

mentales. Parmi tous les moyens qui sont susceptibles d'améliorer la pratique du lavage des mains, il en est un qui est le plus percutant, celui du malade qui nous demande si nous nous sommes lavé les mains.

Pour une bonne procédure du lavage des mains, il faudra selon Lejeune et al. [12] :

- **Militer** pour le lavage simple des mains avant et après tout acte
- **Arroser** les mains d'un savon détergent
- **Insister** sur le geste pendant au moins une minute
- **Ne pas oublier** de fermer le robinet avec essuie-mains
- **Sensibiliser** tous les membres de l'équipe au risque infectieux.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Brun-Buisson C et al.** A l'aube du 3^e millénaire les infections nosocomiales: bilan et perspectives. *Médecine / Sciences* 2000; 16: 892-9.
2. **Nyström B.** Impact of handwashing on mortality in intensive care: examination of the evidence. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15: 435-6.
3. **Ben Jema AM, Ben Ammar B, Mounni N et al.** Risque infectieux en milieu de soins-Lavage des mains: procédures et intérêts, Tunis, *Rev. Tun. Infectiol.* 2008 ; 2(3) : 40-5.
4. **Politique Nationale d'Hygiène Hospitalière** Decret, Bénin, 2006 ; 27p.
5. **Price.** The bacteriology of normal skin. *Journal of infections Diseases* 1936; 63: 301-18.
6. **Réseau REA-Raisin.** «Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte. France, résultats 2007» Institut de veille sanitaire, 2009; 60p.
7. **Pittet D, Widmer A.** "Hygiène des mains : nouvelles recommandations". *Swiss -NOSO - Infections nosocomiales et hygiène hospitalière : aspects actuels.* 2001 ; 8(4) : 25-31.
8. **Larson E.** A causal link between handwashing and risk of infection? *Examination of the evidence. Infection control and hospital epidemiology,* 1988; 28-36.
9. **Kourta D.** Maladies nosocomiales. Quand le danger vient de l'hôpital. *Rev Tun Infectiol, Algérie,* 2008 ; 2(3): 40-5.
10. **Albert RK, Condie F.** Hand-washing patterns in medical intensive-care units. *N Engl J Med* 1981; 304:1465-66.
11. **Frenay J, Renaud F, Leclerc R, Riegel P.** Précis de bactériologie clinique. 2^e éd., Editions ES-KA, Paris, 2007 ; 67-108.
12. **Lejeune B, Rothan-Tondeur M.** Le lavage et l'antisepsie des mains. *Groupe Hospitalier Charles Foix-Jean Rostand AP-HP.* 2010 ; 15p.



**FROTTIS CERVICAL AU CHU-TOKOIN-LOME-TOGO :
RELATION ENTRE MACROSCOPIE ET CYTOLOGIE DU COL**

FOLLIGAN K. (1), MOUMOUNI H. (2), AMEGBOR K (3), LALEYE A. (4),
DARRE T. (3), YAO G.V. (5), ADJAGBA M. (4), AFFOLABI N. (1),
EKOUE-TOULAN D E. (1), N'FALLE K (1), BOUKARI B S. (1)

(1) Service d'Histologie-Embryologie-Cytologie et Biologie de la Reproduction. CHU Tokoin- Lomé-Togo. B.P. 57.

(2) Faculté des Sciences de la Santé de Nyamey. Histologie-Embryologie, Pneumologie, Hématologie. Université Abdou Moumouni de Nyamey, Niger.

(3) Laboratoire d'Anatomie pathologique. CHU Tokoin-Lomé. B.P. 57. Lomé, Togo.

(4) Faculté des Sciences de la Santé. Unité de Biologie Humaine.

Université d'Abomey-Calavi. Cotonou, Bénin

(5) Service d'Histologie-Embryologie-Cytogénétique. CHU de Bouaké. Côte d'Ivoire.

Correspondance : Dr Koué FOLLIGAN. Service d'Histologie-Embryologie, Cytologie et Biologie de la Reproduction. CHU Tokoin-Lomé. B.P. 57. Lomé, Togo. Téléphone : 00228 90 14 15 40 (portable) / 00228 22 21 29 65 (fixe). Email : bfolligan@yahoo.com ou folligan@tg.refer.org

RESUME

Introduction et objectifs L'une des méthodes de dépistage du cancer du col utérin est le frottis cervical. Le présent travail s'est fixé comme objectif de déterminer les relations entre l'aspect macroscopique du col et la cytologie correspondante par la réalisation d'un frottis conventionnel.

Cadre et Méthodologie Le service d'Histologie Embryologie Cytologie et Biologie de la Reproduction du CHU Tokoin de Lomé (Togo) a servi de cadre d'étude pour ce travail. Il s'est agi d'une étude transversale par la réalisation d'un frottis conventionnel selon les méthodes de l'OMS et du CIRC. Pour chaque patiente, les paramètres suivants ont été étudiés : l'aspect macroscopique du col et la classe de frottis cervical selon Bethesda correspondant.

Résultats : Durant la période de l'étude 106 patientes ont réalisé le frottis cervical. Au plan aspect macroscopique, 49,05% des patientes avaient présenté un col apparemment sain Au plan cytologique, 53,77% des patientes avaient un frottis normal, 19,81% avaient un frottis inflammatoire, 0,95% avaient un frottis correspondant à des lésions précancéreuses et 25,47% de frottis ininterprétables. Pour les relation entre l'aspect du col utérin et la cytologie : 26,92% des patientes ayant présenté un col apparemment sain, avaient un frottis avec lésion. Par contre 35,19% de patientes ayant présenté un col avec lésion, avaient un frottis sans lésion. 33,33% de frottis sans lésions correspondaient à un col avec lésion. Par contre 28,57% de frottis avec lésions correspondaient à un col apparemment sain.

Conclusion L'ensemble de ces résultats montre qu'il n'y a pas de concordance entre l'aspect macroscopique du col et les lésions décrites sur les frottis. Ce qui confirme que la demande du frottis cervical pour le dépistage du cancer du col de l'utérus doit être systématique sans tenir de l'aspect macroscopique du col utérin.

Mots clés : frottis cervical, CHU-Tokoin-Lomé, macroscopie et cytologie du col

CERVICAL SMEAR TO CHU-TOKOIN-LOME-TOGO: RELATION MACROSCOPY AND CYTOLOGY OF THE CERVIX

SUMMARY

Introduction and objectives One of the methods of tracking of the cancer of the uterine collar is the cervical smear. The present work set like objective to determine the relations between the macroscopic aspect of the cervix and the corresponding cytology by the realization of a conventional smear.

Setting and Methodology The service of histology Embryology Cytology and Biology of the Reproduction of CHU Tokoin of Lomé (Togo) served setting of survey for this work. It was about a transverse survey by the realization of a conventional smear according to the methods of the WHO and the CIRC. For every patient, the following parameters have been studied: the macroscopic aspect of the cervix and the class of cervical smear according to corresponding Bethesda.

Results: During the period of the study 106 patients achieved the cervical smear. To the plane macroscopic aspect, 49,05% of the patients had presented an apparently healthy collar. On a cytological level, 53,77% of the patients had a normal smear, 19,81% had an inflammatory smear, 0,95% had a corresponding smear to precancerous lesions and 25,47% of smear no interpretable. For the intercourse between the aspect of the uterine collar and the cytology : 26,92% of the patients having presented an apparently healthy collar, had a smear with lesion. On the other hand 35,19% of patients having presented a collar with lesion, had a smear without lesion. 33,33% of smear without described lesions corresponded to a collar with lesion. On the other hand 28,57% of smear with lesions corresponded to an apparently healthy collar.

Conclusion The set of this results watch that there is not a concordance between the macroscopic aspect of the collar and the lesions described on the smears.

Keys words: cervical smear, CHU Tokoin-Lomé, macroscopy and cytology of the cervix

INTRODUCTION

Le cancer du col utérin une affection gynécologique grave qui, à l'échelle mondiale, occupe le premier ou le deuxième cancer le plus fréquent chez la femme selon les régions [1, 2]. Or c'est un cancer qu'on peut dépister grâce à plusieurs méthodes dont le frottis cervical, la biopsie, la colposcopie, l'inspection visuelle à l'acide acétique (IVA), l'inspection visuelle à l'aide du Lugo (IVL) et la détection du human papilloma virus (HPV) [3, 4]. Le frottis cervical est un examen simple, rapide et indolore qui a pour but d'examiner au microscope les cellules du col de l'utérus [3]. Dans la pratique du frottis cervical, est-ce que des lésions précancéreuses ou cancéreuses peuvent exister sur un col apparemment sain ou un col suspect peut-il être exempt de lésions précancéreuses ou cancéreuses ? Pour apporter des éléments de réponses à ces différentes questions, ce travail a été réalisé et s'est fixé comme objectif de déterminer l'existence d'une éventuelle relation entre l'aspect macroscopique du col et sa cytologie.

CADRE, MATERIEL ET METHODE

Cadre

Notre étude a eu pour cadre le Service d'Histologie-Embryologie-Cytologie et Biologie de la Reproduction du CHU-Tokoin de Lomé (Togo). Ce service de référence nationale reçoit des patients pour des problèmes andrologiques, des patientes pour des problèmes gynécologiques et des couples infertiles provenant de l'ensemble du territoire togolais et de la sous-région ouest-africaine.

Matériel et méthode

Il s'est agi d'une étude transversale de 3 mois (octobre – décembre 2011). Le matériel d'étude a été constitué des patientes ayant été reçues pour la réalisation d'un frottis cervical au cours de la période d'étude.

La description du col

La patiente une fois installée sur la table et en position gynécologique, la source lumineuse allumée, et après l'introduction du spéculum dans le vagin l'appréciation de l'aspect du col a été faite à l'œil nu.

La cytologie cervicale

Il s'est agi de frottis cervical conventionnel. Les frottis ont été confectionnés selon les mé-

thodes classiques [5] et la coloration a été celle de Harris Shorr.

La lecture a été effectuée par l'Histologiste-Embryologiste-Cytologiste du service et les résultats ont été donnés suivant la terminologie de Bethesda 2001 [3, 5]

Pour chaque patiente, les paramètres suivants ont été étudiés : l'aspect macroscopique du col et la classe de frottis cervical selon Bethesda correspondant. Les données de l'étude ont été saisies, traitées et analysées à l'aide des logiciels Excel 2007 et Word 2007.

RESULTATS

106 patientes ont réalisé le frottis cervical pendant la période de l'étude.

Aspect macroscopique du col

La répartition des patientes selon l'aspect macroscopique du col dans le tableau I.

Tableau I : Répartition des patientes selon l'aspect macroscopique du col

Aspect du col	Effectif	Pourcentage
Col sans lésions	52	49,05%
*Cols avec lésions	54	50,95%
Total	106	100%

* Cols utérins avec lésions : col inflammatoire, col ulcéré, col bourgeonnant, col saignant

Résultat du frottis cervical

La répartition des patientes selon la classe de frottis dans le tableau II.

Tableau II : Répartition des patientes selon la classe de frottis.

Frottis cervical	Effectif	Pourcentage
Normal	57	53,77%
Inflammatoire	21	19,81%
Lésions précancéreuses	01	00,95%
Lésions cancéreuses	00	00%
Ininterprétable	27	25,47%
Total	106	100%

Relation entre aspect macroscopique du col et classe de frottis cervical

Relation entre aspect macroscopique du col et classe de frottis cervical dans les tableaux III et IV

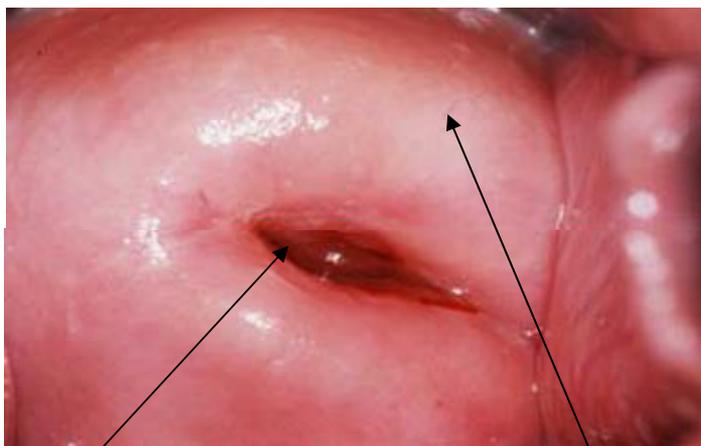
Tableau III : Répartition des patientes selon l'aspect du col de l'utérus et la cytologie

Aspect du col	Cytologie		Total
	Frottis normaux	Frottis anormaux	
Cols sains	38 (73,08%)	14 (26,92%)	52 (100%)
Cols avec lésions	19 (35,19%)	35 (64,81%)	54 (100%)
Total	57 (53,77%)	49 (46,23%)	106 (100%)

Tableau IV : Répartition des patientes selon la cytologie et l'aspect du col de l'utérus

Cytologie	Aspect du col		Total
	Cols sains	Cols avec lésions	
Frottis normaux	38 (66,67%)	19 (33,33%)	57 (100%)
Frottis anormaux	14 (28,57%)	35 (71,43%)	49 (100%)
Total	52 (49,05%)	54 (50,95%)	106 (100%)

Il y a une absence de concordance entre l'aspect macroscopique du col et la cytologie cervicale, c'est-à-dire qu'un col apparemment sain ne correspond pas toujours à un frottis normal (figure 1 et 2) et qu'un col avec lésion peut correspondre à un frottis normal (figure 3 et 4).



jonction pavimento-cylindrique

exocol

Figure 1 : Col apparemment sain à l'examen au spéculum

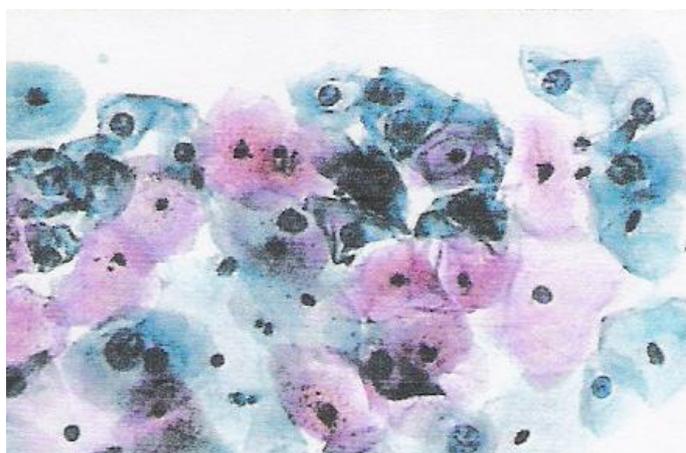


Figure 2 : Frottis cervical dysplasique correspondant au col apparemment sain de la figure 1



Zone inflammatoire

Figure 3 : Col inflammatoire à l'examen au spéculum



Cellule malpighienne superficielle

Figure 4 : Frottis cervical normal correspondant au col inflammatoire de la figure 3

DISCUSSION

Aspect macroscopique du col

Dans notre étude, 49,05% des femmes ont présenté un col apparemment sain. Ce résultat est supérieur celui de Koffi et al qui en Centrafrique avaient trouvé 36,1% [6].

La qualité du personnel effectuant le prélèvement pourrait expliquer cette différence, car si dans l'étude centrafricaine où l'appréciation du col était faite par un gynécologue dans le nôtre elle était pratiquée par un Histo-embryologiste-Cytologiste.

Données cytologiques

Dans notre étude, 53,77% de frottis étaient normaux et 25,47% de frottis étaient ininterprétables ; 19,81% % étaient inflammatoires, 0,95% de frottis correspondaient à des lésions précancéreuses.

Relation entre l'aspect macroscopique du col et la classe de frottis cervical

Dans notre étude, 26,92% des patientes ayant présenté un col apparemment sain, avaient un frottis avec lésion. Par contre 35,19% de patientes ayant présenté un col avec lésion, avaient un frottis sans lésion.

Pour la correspondance cytologie cervicale et aspect macroscopique du col, 33,33% de frottis sans lésions correspondaient à un col avec lésion. Par contre 28,57% de frottis avec lésions correspondaient à un col apparemment sain.

L'ensemble de ces résultats montre qu'il n'y a pas de concordance entre l'aspect macroscopique du col et les lésions décrites sur les frottis.

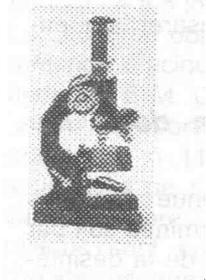
CONCLUSION

Il ressort de cette étude qu'il n'existe pas de concordance entre l'aspect macroscopique du col et les lésions de la cytologie, c'est-à-dire qu'un col apparemment sain peut correspondre à un frottis avec lésion ou au contraire un col avec lésion peut correspondre à un frottis normal. Ce qui confirme que la demande du frottis cervical dans le dépistage du cancer du col de l'utérus doit être systématique sans tenir de l'aspect macroscopique du col utérin.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 – Duport N. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. État des connaissances – Actualisation. 2008 ; 33 : 6-10
- 2 – Dargent D. Diagnostic classification et pronostic du cancer du col utérin Rev. Prat. (Paris) 1990 ; 40(1) ; 190 -25
- 3 – Agence Nationale d'Accréditation et Evaluation en Santé (ANAES). Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervical anormal bénin du col utérin. 2011 ; 32 : 7-10
- 4 – Agence Nationale d'Accréditation et Evaluation en Santé (ANAES). Conduite à tenir devant un frottis anormal du col de l'utérus. 2003 ; 4-8.
- 5 – American college of obstetricians and gynecologists (ACOG). Cervical cytology screening obstet gynecol. 2009; 114(109): 1409-20
- 6 – Koffi B., Serdouma E., Sepou A., kaimba C.H., Rawogo D.B. Frottis cervicaux de dépistage à Bangui. Résultats de trois années d'étude. Méd. d'Afrique noire 2004; 51(1) : 23-26

ASPECTS CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET GENETIQUES DE LA POLYPOSE ADENOMATEUSE FAMILIALE A COTONOU (BENIN) : A PROPOS D'UN CAS



SEHONOU J, OLORY-TOGBÉ J-L¹, LALEYE A², AZONBAKIN S.²,
BALOGOUN R¹, DARBOUX R², PADONOU N¹.

¹ Service de chirurgie viscérale CNHU Cotonou

² Laboratoire de Cytogénétique et Biologie Moléculaire, FSS - Cotonou

Tirés à part : joloryt@hotmail.com

RESUME

La polypose adénomateuse familiale (PAF) est une maladie génétique rare caractérisée par la présence d'une centaine de polypes siégeant sur le cadre colique associés à des certaines manifestations extra-coliques. Le risque de dégénérescence maligne des polypes existe dès l'âge de 20 ans. L'affection est très peu étudiée en Afrique. La présente étude a été prospective et transversale et menée sur une période de 9 mois. Un recrutement exhaustif et non aléatoire de tous les sujets de la famille D ayant signalé une rectorragie a été effectué. Dix huit cas ont été colligés, tous issus de la même lignée et reconstitués à partir d'un pedigree prenant en compte 4 générations de 153 sujets. L'âge moyen de ces patients était de 32 ans avec des extrêmes entre 11 et 70 ans. Les symptômes extra digestifs étaient rares. La coloscopie a appuyé l'hypothèse d'une forme atténuée de la polypose (1 à 20) et l'histologie en a confirmé la nature adénomateuse. Au cours de cette étude, deux cas de tumeur maligne (l'une rectale et l'autre colique) ont été découverts. Aucune mutation dans les gènes habituellement incriminés APC et MYH n'a été retrouvée lors du séquençage direct. Les travaux se poursuivent afin d'élucider les particularités cliniques et génétiques de la polypose adénomateuse familiale au Bénin.

Mots clés : Polypose adénomateuse familiale, polypes, gènes, Bénin

ABSTRAT

Familial adenomatous polyposis is a genetic disease characterized by the formation of hundreds of colorectal adenomatous polyps and an extra-intestinal manifestation. Malignant degeneration begins at age 20. This complaint is poorly studied in Africa. It's a prospective and transverse study lasting nine months. There has been a comprehensive and nonrandom recruitment of all the members of the D. family where cases of rectal bleeding have been reported. 18 cases have been identified and they all come from the same lineage that has been rebuilt over 4 generations of 153 people. The patients age ranges from 11 to 70 years old with a median of 32. Extra digestive symptoms are scarce. The Colonoscopy confirmed an attenuated polyposis (1-20) while the histology corroborated an adenomatous polyposis. We noticed 2 colorectal tumors at colonoscopy. The molecular analysis of APC and MYH genes revealed no mutation but researches are underway. Researches continue to clear up clinical and genetical appearance of familial adenomatous polyposis.

Keys words: Familial adenomatous polyposis , polyps, genes, Benin

INTRODUCTION

La polypose adénomateuse familiale (PAF) est une maladie génétique qui se définit par la présence d'une centaine d'adénomes colorectaux chez le patient, une histoire familiale de polypose sur plusieurs générations, l'existence de pathologies extra-coliques associées (adénomes duodénaux, tumeurs desmoïdes) et une mutation qui dans 85% des cas concerne le gène APC (Adenomatous polyposis coli) [1,2]. Le gène APC situé sur le bras court du chromosome 5 (5q21) et constitué de 15 exons est le siège de mutations différentes responsable du développement de la maladie [3]. Des corrélations entre les mutations du gène APC

et les phénotypes de la maladie sont connues [3]. Il existe par ailleurs une population de malades atteints de PAF sans mutation dans le gène APC mais plutôt dans le gène MYH (Mut Y homolog) qui est un gène réparateur de l'ADN situé sur le bras court du chromosome 1. A la différence du gène APC, MYH est à transmission autosomique récessive [4,5]. Des variétés de PAF sans mutation ou avec peu de polypes (nombre inférieur à 100) sont également décrites.

C'est à l'adolescence que débute le développement de certaines d'adénomes sur le cadre colique. Les polypes ont un fort potentiel de dégénérescence et le risque de développer un

adénocarcinome colique existe dès l'âge de 20 ans [2].

Dans les pays développés, environ 10% des décès par cancer sont dus aux cancers colorectaux, et environ 30% de tous les cancers colorectaux sont héréditaires [6]. Dans ces pays la PAF est bien étudiée et des registres nationaux existent. En France par exemple, sa prévalence est estimée à 1/10000 et elle représente 1% des cancers colorectaux [1].

Au Bénin, un premier cas clinique évoquant une polypose adénomateuse familiale a été observé en 1994, mais aucune enquête épidémiologique, clinique ou génétique n'a été réalisée dans cette famille malgré deux décès suite à un cancer du rectum survenus plus tard dans la fratrie à un jeune âge [7].

Le but de notre étude est de décrire, en partant d'un cas index, de décrire les aspects cliniques, biologiques et génétiques de la polypose adénomateuse familiale.

PATIENTS ET METHODE

Il s'agit d'une étude prospective transversale qui s'est déroulée du 1^{er} Janvier 2011 au

30 Septembre 2011. Les patients ont été recrutés dans le village d'Azhouè Aliho dans la commune de Tori Bossito (50 Km de Cotonou). Tous les membres de la famille du cas index ont été interrogés et examinés puis un arbre généalogique a été réalisé.

Dans la famille 80 sujets vivants, ont subi un examen clinique. Parmi ceux-ci, 18 présentant une rectorragie franche et ayant donné leur consentement éclairé ont bénéficié d'examen complémentaires cliniques et paracliniques. Une coloscopie standard et une fibroscopie oesogastroduodénal suivies d'une biopsie ont été réalisées en vue d'un examen anatomopathologique. De l'ADN génomique total a été extrait à partir d'un prélèvement de sang veineux en utilisant le protocole standard phénol-chloroforme au Laboratoire de Cytogénétique de la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou. Ensuite une analyse moléculaire par séquençage direct à la recherche de mutations dans les gènes APC et MYH a été réalisée au laboratoire de génétique de l'Hôpital Européen Georges Pompidou à Paris.

RESULTATS

L'arbre généalogique de la famille étudiée en partant du cas index concerne 153 sujets répartis sur 4 générations (I, II, III, IV). Il n'y avait pas de notion de consanguinité entre les conjoints (voir figure 1).

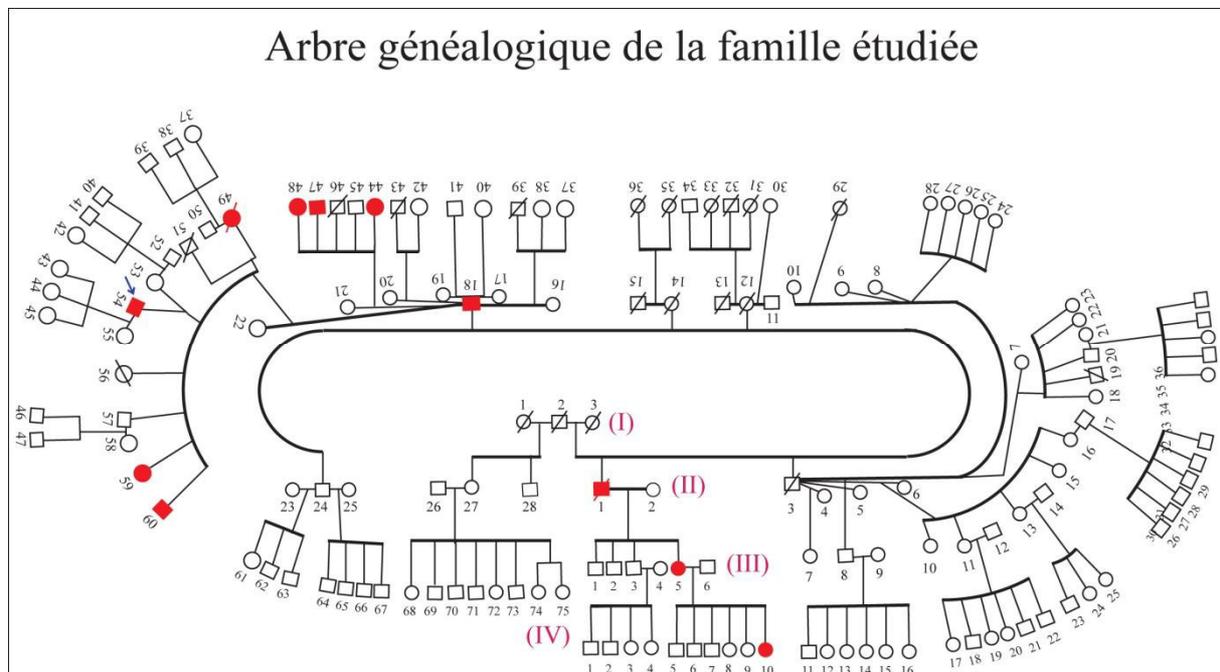


Figure N°1 : Arbre généalogique de la famille

Le sujet numéro 3 de la première génération (I3) décédé de cause inconnue était probable-

ment porteur de l'affection et l'aurait transmis à 2 de ses descendants (II1 et II18) sur 6. Parmi

les autres sujets de sa descendance, un est vivant et apparemment sain, alors que les 3 autres sont décédés de cause inconnue. Le sujet II1, probablement porteur de l'affection et décédé suite à un cancer du rectum à l'âge de 40 ans, aurait transmis l'affection à son descendant III5 qui à son tour l'aurait transmis à son descendant IV10. Le sujet II18 probablement porteur de l'affection, toujours vivant, l'aurait transmise à 7 de ses descendants (III44, III47, III48, III54, III58, III60 et III49) dont fait partie notre cas index III54. Notons par ailleurs que le sujet III49 est décédé suite à un cancer du rectum à l'âge de 34 ans.

Dans cette famille, 18 sujets, soit 17,6% des descendants vivants, étaient malades ; leur âge était compris entre 11 et 70 ans, avec une moyenne de 32 ans.

La rectorragie a été la symptomatologie commune retrouvée chez tous les patients. Elle était récurrente, d'abondance variable, sans horaire précis, capricieuse, précédant ou accompagnant les selles. Des douleurs abdominales vagues lors des selles, la diarrhée et la constipation ont aussi été notés. L'examen physique était normal chez la majorité des patients mais a permis de noter une proci-

ence d'une masse anorectale dure saignant au contact chez un autre.

La coloscopie totale standard réalisée chez tous les patients a été le principal moyen de diagnostic. Elle a permis de noter :

- des polypes sessiles ou pédiculés de taille variable, de nombre allant de 1 à 20 et d'aspect endoscopique bénin chez 7 patients (38,9%) (Figure 2),

- une tumeur anorectale basse d'allure endoscopique maligne d'environ 50 mm de diamètre à base d'implantation large, irrégulière s'étendant du bas rectum vers l'anus associée à plus d'une dizaine de polypes sigmoïdiens infra centimétriques chez une patiente (Figure 3)

- et une tumeur du côlon gauche ulcérobourgeonnante d'allure endoscopique maligne associée à en moyenne 5 polypes dont la taille varie entre 5 et 50 mm, étagés sur le rectum, le sigmoïde et le côlon gauche chez 1 patient (Figure 4).

Des polypes gastriques et duodénaux sessiles de quelques millimètres de diamètre ont été notés chez une femme porteuse d'une vingtaine de polypes étagés sur tout le côlon.



Figure N°2 : Image d'un polype pédiculé observé chez un patient de 21 ans

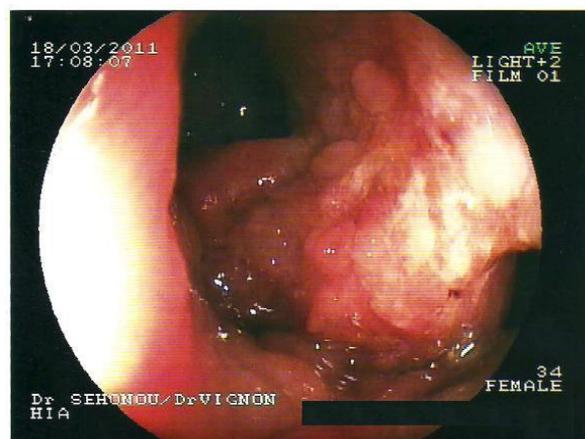


Figure N°3 : Image d'une tumeur anorectale chez une patiente de 34 ans

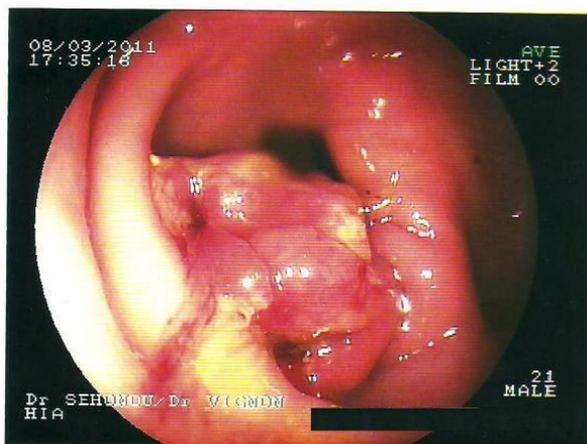


Figure N°4 : Image d'une tumeur du côlon gauche chez un patient de 21 ans

DISCUSSION

La prévalence de la PAF dans notre population ne peut être estimée puisqu'il s'agit d'un premier cas familial documenté au Bénin. Cette situation est pareille dans la plupart des pays africains, l'affection étant peu étudiée. Sa prévalence précise n'est donc pas disponible et seulement quelques cas sporadiques ont été décrits. En 2009, ALESE et IRABOR avaient rapporté un cas de polypose adénomateuse colique chez une femme âgée vivant au Nigéria [8]. En 2007 en Tunisie, une forme atténuée de la PAF a été décrite chez un homme de 59 ans par BOUGATEF et al [9]. En 2002, en Afrique du Sud, GROBBELAAR et al, avaient rapporté le premier cas de mutation du gène APC identifié chez des populations indigènes noires auparavant diagnostiquées PAF [10].

Dans les pays développés par contre, la maladie est bien connue et des registres nationaux de PAF sont tenus. Sa fréquence en France est estimée à 1/10000 naissances [1,11].

La faible incidence de la PAF dans les pays africains pourrait s'expliquer d'une part par le peu de réalisation de coloscopies avec coloration en raison de son coût élevé et par l'absence de recherche sur les maladies héréditaires rares d'autre part. De plus les autopsies qui auraient permis de déceler des cas en post-mortem et donc de faire une enquête familiale ne sont pas de pratique systématique en Afrique noire. Par ailleurs les cancers colorectaux ont une incidence faible chez le sujet noir africain. Pour la majorité des auteurs [10,12,13], la principale raison serait

Au plan histologique, la nature adénomateuse des polypes au sein de cette famille a été mise en évidence : il s'agissait d'adénomes tubulaires ou tubulo-villeux. Les lésions tumorales d'allure clinique maligne observées chez deux malades étaient des adénocarcinomes au stade C de la classification de DUCKES (1 adénocarcinome assez bien différencié et ulcéré du rectum et 1 adénocarcinome mucineux de type intestinal du côlon gauche).

La numération formule sanguine était normale chez la majorité des patients (83,3%) et une discrète anémie microcytaire a été noté chez 16,67% des patients.

La recherche de mutations les gènes pouvant APC et MYH par séquençage direct sur les ADN des patients n'a noté aucune mutation reconnue délétère à ce jour.

l'alimentation traditionnelle africaine pauvre en graisse et riche en fibres. Cette alimentation riche en fibres, en hydrates de carbone et pauvre en graisse jouerait donc un rôle protecteur dans la survenue de cancers colorectaux. Mais cette faible incidence du cancer colorectal en Afrique noire peut faire penser que la physiopathologie de ce cancer et particulièrement les voies de son développement dans les populations mélanodermes sont peut-être différentes de celles observées dans les populations caucasiennes.

Cependant, une telle hypothèse est partiellement réfutée par VAN'T HOF et al qui ont montré que la prolifération cellulaire de la muqueuse colique chez les caucasiens et les africains (avec ou sans cancer colorectal) ne diffère pas significativement [14].

L'analyse de la distribution au sein de cette famille de la PAF révèle le caractère autosomique dominant de l'affection. Dans chaque génération en effet, un membre au moins de la famille est atteint (preuve de sa dominance) et les hommes sont atteints aussi bien que les femmes, ce qui montre son caractère autosomique. Sa pénétrance est complète mais son expressivité est variable, avec absence de parallélisme de l'évolution de la maladie entre les membres d'une même famille, l'âge de révélation et les signes de la maladie variant d'un individu à l'autre au sein de la famille.

Les deux sujets décédés suite à un cancer du rectum et les deux cas d'adénocarcinome du côlon (1cas) et du rectum (1cas) découverts au

cours de l'étude étaient respectivement âgés de 34, 40, 21 et 34 ans soit un âge moyen de 32,25 ans. L'âge moyen d'apparition de cancer, relativement jeune dans notre étude, diffère de ceux de la littérature [15] où, l'âge moyen des cancers dans la PAF atténuée était plus tardif entre 43 et 50 ans.

Le nombre de polypes découverts chez les 9 patients de notre étude variait entre 1 et 20. La mise en évidence des polypes au cours de la coloscopie surtout dans les formes atténuées de PAF, dépend de plusieurs facteurs dont le temps de retrait, la qualité de la préparation colique et surtout l'utilisation ou non d'une coloration (chromoendoscopie) à l'indigo carmin ou d'un autre colorant [15]. La coloscopie standard utilisée dans notre étude, n'avait pas permis de mettre en évidence les polypes de petite taille ni les adénomes plans donc de faire un comptage rigoureux des polypes. Le nombre de polypes nécessaires pour le diagnostic de polypose n'est pas clairement défini. Ce nombre varierait entre 5 et 100 selon les auteurs [1,16].

Il faut noter la rareté des polypes extra coliques (gastriques ou duodénaux) dans les formes atténuées de la PAF. L'hypertrophie de l'épithélium pigmentaire de la rétine est une lésion décrite dans les formes classiques de la PAF [17] mais aucun des nos patients ne présentait cette lésion au fond d'œil. Ceci serait sans doute en rapport avec la rareté des lé-

sions extra digestives dans les formes atténuées de l'affection.

Le séquençage du génome de nos patients n'a objectivé aucune mutation dans les principaux gènes généralement en cause (APC ou MYH). Plusieurs auteurs [9,18] ont noté un résultat similaire dans des formes atténuées de l'affection.

Cette hétérogénéité génétique caractérisée par la présence d'adénomes coliques parfois rectaux (10 à 100) sans manifestation extra colique et avec un risque très élevé de dégénérescence sans mutations encore identifiées suppose la probable implication d'autres gènes autres que APC et MYH qui auraient une pénétrance moindre et qui seraient responsables de formes atténuées de la PAF [1,19,20,21].

CONCLUSION

La Polypose Adénomateuse Familiale (PAF) n'est pas bien connue dans notre population car il s'agit manifestement d'une forme atténuée de l'affection. Aucune mutation dans les gènes généralement en cause, APC ou MYH n'est mise en évidence dans notre échantillon. Ceci suggère l'existence d'autres anomalies géniques en rapport avec la PAF qu'il mérite de rechercher. Aussi, cette étude mérite d'être poursuivie à l'instar de celles d'autres équipes travaillant sur les aspects génétiques de la PAF, afin de mieux caractériser la maladie dans notre pays.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- OLSCHWANG S. Les polyposes intestinales : Aspects génétiques. *Gastroenterol Clin Biol* 2001; 25: 26-30
- 2- IWAMA T, MISHIMA Y. Mortality in young first-degree relatives of patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer* 1994 Apr 15;73(8):2065-8
- 3- BODMER WF, BAILEY CJ, BODMER J, BUSSEY HJ, ELLIS A, GORMAN P, LUCIBELLO FC, MURDAY VA, RIDER SH, SCAMBLER P. Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. *Nature* 1987 Aug 13-19;328(6131):614-6
- 4- SIEBER OM, LIPTON L, CRABTREE M, HEINIMANN K, FIDALGO P, PHILLIPS RK, BISGAARD ML, ORNTOFT TF, AALTONEN LA, HODGSON SV, THOMAS HJ, TOMLINSON IP. Multiple colorectal adenomatous, classic adenomatous polyposis and germ-line mutations in MYH. *N Engl J Med* 2003 Feb 27;348(9):791-9
- 5- SAMPSON JR, DOLWANI S, JONES S, ECCLES D, ELLIS A, EVANS DG, FRAYLING I, JORDAN S, MAHER ER, MAK T, MAYNARD J, PIGATTO F, SHAW J, CHEADLE JP. Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH. *Lancet* 2003 Jul;362(9377):39-41
- 6- JASPERSON K W, TUOHY T M, NEKLASON D W, BURT R W. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2044-58

- 7- ADDRA B, KODJOH N, PADONOU N, BOCO V. Polypose adénomateuse familiale à propos d'un cas découvert dans une famille béninoise. *Le Bénin Médical* 1998; 10: 96-102
- 8- ALESE O B , IRABOR D O. Adenomatous polyposis coli in an elderly female Nigerian. *Ghana Med J* 2009; 43 (3): 139-41
- 9- BOUGATEF K, KRICHENE A, MARRAKCHI R, KOURDA N, BLONDEAU LAHELY Y, MOUSSA A, TROUDI W, JILENI SB, NAJJAR T, SOUBRIER F, AMMAR ELGAAIED AB. Do we know all there is to know about Familial Adenomatous Polyposis? *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31: 1062-6
- 10- GROBBELAAR JJ, WILKEN E, de RAVEL TJL, NICHOLSON DL, KOTZE MJ. Familial adenomatous polyposis in two black South African families. *Clin Genet* 2002; 61: 214-7
- 11- SAURIN J C. Prise en charge clinique de la polypose adénomateuse familiale. *Gastroentérol Clin Biol* 2001; 25: 31-7
- 12- IRABOR D O. Colorectal cancer in West Africans: some considerations on its relatively lower incidence compared with Caucasians. *Pak J Med Sci* 2008; 24: 331-5.
- 13- IRABOR D, ADEDEJI O A. Colorectal cancer in Nigerian: 40 years on, a review. *Eur J Cancer Care* 2009; 18: 110-5
- 14- VAN'T HOF A, GILISSEN K, COHEN RJ, TAYLOR L, HAFFAJEE Z, THORNLEY AL, SEGAL I. Colonic cell proliferation in two different ethnic groups with contrasting incidence of colon cancer: Is there a difference in carcinogenesis? *Gut* 1995; 36: 691-695
- 15- SAURIN J C. La polypose adénomateuse familiale (PAF) atténuée : une entité à connaître. *Gastroentérol Clin Biol* 2008; 32: 158-65
- 16- ARETZ S. The differential diagnosis and surveillance of hereditary gastrointestinal polyposis syndromes. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107 (10): 163-73
- 17- COLLIGNON N, COLLIGNON-BRACH J, GALAND A. Intérêt de l'examen ophtalmologique dans la polypose adénomateuse familiale. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 1999; 274: 11-6
- 18- KANTER SMOLER G, FRITZELL K, ROHLIN A. Clinical characterization and the mutation spectrum in Swedish adenomatous polyposis families. *BMC Medicine* 2008; 10 (6): 1015-6
- 19- HALF E, BERCOVICH D, ROZEN P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2009; 4 (1): 172-86
- 20- BISGAARD M L, RIPA R, KNUDSEN AL, BULOW S. Familial adenomatous polyposis patients without an identified APC germline mutation have severe phenotype. *Gut* 2004; 53: 266-70
- 21- RENKONEN ET, NIEMINEN P, ABDEL-RAHMAN WM, MOISIO AL, JÄRVELÄ I, ARTE S, JÄRVINEN HJ, PELTOMÄKI P. Adenomatous polyposis families that screen APC mutation-negative by conventional methods are genetically heterogeneous. *J Clin Oncol* 2005 Aug ; 23(24): 5651-9

L'AXE SOMATOTROPE DANS LE SYNDROME DE TURNER

François DJROLO¹, Marcelline D'ALMEIDA², Jean Paul THISSEN³



1 : Unité d'endocrinologie et des maladies métaboliques, faculté des Sciences de la Santé BP 188 Cotonou.

2 : Unité de Pédiatrie et de génétique médicale, Faculté des Sciences de la Santé, BP 188 Cotonou.

3 : Unité d'endocrinologie et de diabétologie, Faculté de Médecine de l'Université Catholique de Louvain.

Correspondance : François Djrolo, Faculté des Sciences de la Santé, BP 188 Cotonou E-mail : fjrolofss@yahoo.fr

RESUME

Introduction : Le syndrome de Turner est caractérisé par un retard de croissance et une petite taille chez la fille atteinte laissant penser à une insuffisance somatotrope. Les taux plasmatiques d'IGF-I (Insulin-like Growth Factor) et d'IGFBP3 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein) sont les reflets de la sécrétion d'hormone de croissance.

Objectif : évaluer chez des filles présentant un syndrome de Turner, la fonction somatotrope par la détermination des taux plasmatiques d'IGF-I et d'IGFBP3.

Patients et méthode : L'étude a concerné 12 filles présentant un syndrome de Turner. Les taux plasmatiques d'IGF-I et d'IGFBP3 ont été déterminés par dosage radio-immunologique avant et après traitement par hormone de croissance. L'analyse statistique a été effectuée par le test de Student.

Résultats : Les valeurs d'IGF-I et d'IGFBP3 observées chez les filles présentant un syndrome de Turner sont plus basses que celles observées chez les sujets contrôles mais restent encore dans les limites normales. Après traitement par l'hormone de croissance, on note une augmentation des taux plasmatiques d'IGF-I et d'IGFBP3. Cette augmentation est statistiquement significative pour l'IGFBP3.

Conclusion : Bien que le retard de croissance soit une manifestation constamment observée dans le syndrome de Turner, la fonction somatotrope reste comparable à celle des sujets normaux.

Mots clés: IGF-I, IGFBP3, syndrome de Turner.

SUMMARY : Somatotropic axis in Turner syndrome

Background: Turner syndrome is characterized by growth delay in affected girls resulting in short stature suggesting growth hormone insufficiency. Plasmatic levels of IGF-I and IGFBP3 are known to reflect growth hormone secretion.

Objective: To evaluate somatotropic function by the determination of plasma levels of IGF-I and IGFBP3 in girls with Turner syndrome.

Patients and method: Twelve girls with Turner syndrome were included. Plasma level of IGF-I and IGFBP3 were determined by radioimmunologic dosage before and after growth hormone treatment. Student's test was used for statistical analysis.

Results: Plasma levels of IGF-I and IGFBP3 observed in girls with Turner syndrome were lower than those observed in girls without Turner syndrome but remain in the normal ranges. Plasma levels of IGF-I and IGFBP3 increased after growth hormone treatment but increase was statistically significant only for IGFBP3.

Conclusion: Although growth delay is a constant component of clinical feature in Turner syndrome, growth hormone axis remain normal as reported in previous studies.

Key words: IGF-I, IGFBP3, Turner's syndrome.

INTRODUCTION

Le syndrome de Turner est un syndrome génétique caractérisé par une aberration chromosomique qui se manifeste entre autre par un retard de croissance chez l'enfant phénotypiquement de sexe féminin et à terme par une petite taille chez la fille. Cette perturbation de la croissance suggère une implication de l'axe somatotrope. Si la croissance somatique dépend essentiellement de l'hormone de croissance, l'action de cette dernière est médiée principalement par un peptide à action hormonale, l'Insulin like Growth Factor I (IGF-I). L'IGF-I circulant est principalement produit par

le foie sous l'action de l'hormone de croissance. La sécrétion de l'IGF I est donc régulée par l'hormone de croissance. Mais contrairement à l'hormone de croissance dont la sécrétion est pulsatile, les concentrations plasmatiques d'IGF-I sont stables au cours du nyctémère.

Ainsi, alors qu'en routine un dosage ponctuel du taux plasmatique d'hormone de croissance ne suffit pas pour dépister les troubles de l'axe somatotrope, le dépistage en routine des troubles de la croissance se fait par la mesure du taux plasmatique d'IGF-I (1). Par ailleurs,

l'IGF-I circulant est transporté par des protéines porteuses appelées IGFBP (Insulin like Growth Factor Binding Protein). L'IGFBP3 est la protéine porteuse la plus abondante qui transporte plus de 90% de l'IGF-I circulant. Son taux plasmatique est également régulé par l'hormone de croissance si bien que la détermination de ce taux peut être utilisée pour l'évaluation de la fonction somatotrope (2).

Objectif

Evaluer l'axe somatotrope dans le syndrome de Turner

PATIENTS ET METHODE

L'étude a concerné 12 filles présentant un syndrome de Turner. Le diagnostic de syndrome de Turner a été évoqué sur la base de

la clinique, notamment chez des sujets phénotypiquement féminins présentant l'habitus caractéristique de l'affection (retard de croissance, cubitus valgus, épicanthus, thorax en tonneau, cou palmé) et confirmé par la mise en évidence du caryotype 45X0.

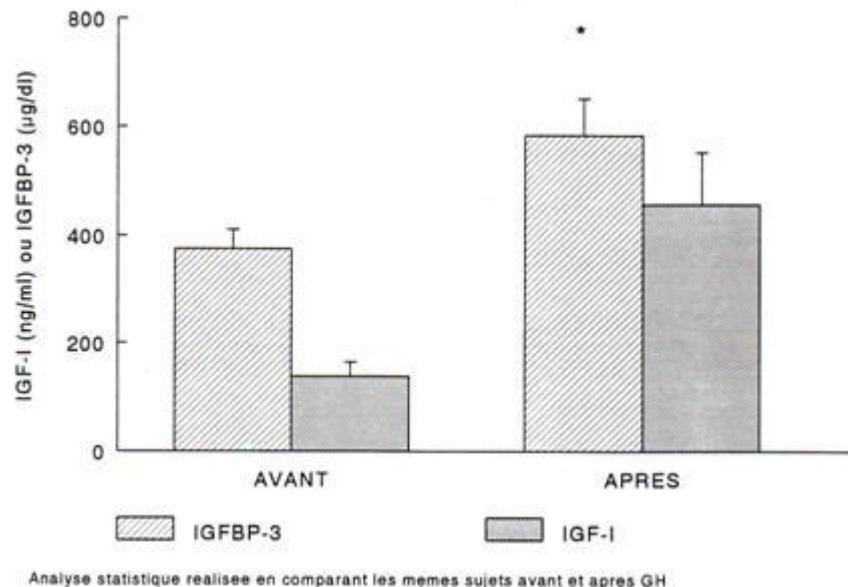
Ces filles ont reçu après le diagnostic un traitement par l'hormone de croissance. Les taux plasmatiques d'IGF I et d'IGFBP3 ont été déterminés par dosage radio-immunologique avant et après traitement. Les taux observés ont été comparés aux normes déterminées chez des enfants normaux d'âge comparable. Le taux est considéré comme bas lorsqu'il est inférieur de plus de deux déviations standard à la norme. L'analyse statistique a été réalisée par le test de Student.

RESULTATS

Tableau I : Concentration plasmatique d'IGF-I et d'IGFBP3 dans le syndrome de Turner

Tranche d'âge (année)	IGF-I (ng/ml)		IGFBP3 (mg/ml)	
	Valeur normale	Turner	Valeur normale	Turner
<5	92 ± 41	49	2,7 ± 0,6	1,4
9 – 12	281 ± 177	143	4,6 ± 1,3	3,6
12 – 18	375 ± 149	122	3,8 ± 1,2	4,1

Comme le montre le tableau I, les taux plasmatiques d'IGF-I et d'IGFBP3 observés chez les filles présentant un syndrome de Turner sont inférieurs aux valeurs observées chez les sujets contrôles. Mais si l'on considère la moyenne observée chez les sujets normaux diminuée de deux déviations standards, toutes les filles présentant un syndrome de Turner ont un taux plasmatique d'IGF-I se situant dans les valeurs normales et seule la patiente de moins de 5ans présente un taux anormalement bas d'IGFBP3.



*p<0,05

Figure1 : Taux plasmatiques d'IGF-I et d'IGFBP3 avant et après traitement par GH

Chez ces patientes, le traitement par l'hormone de croissance s'est accompagné d'une élévation du taux plasmatique d'IGF-I et d'IGFBP3. L'élévation observée était proportionnellement plus élevée pour l'IGF-I (+241%) que pour l'IGFBP3 (+65%). Toutefois, l'élévation après traitement par hormone de croissance n'était statistiquement significative que pour l'IGFBP3.

DISCUSSION

Une des caractéristiques du syndrome de Turner, c'est le retard de croissance avec à terme, une petite taille chez la fille. L'évaluation de l'axe somatotrope a montré que la fonction somatotrope, évaluée par la détermination des taux plasmatiques d'IGF-I et d'IGFBP3, bien que diminuée par rapport au sujet normal, se situait dans les valeurs normales. Plusieurs auteurs avaient abouti à la même conclusion (3).

Plus récemment Pessoa et collaborateurs (4) ont aussi montré que le taux plasmatique basal d'IGF-I et d'IGFBP3 chez les filles présentant un syndrome de Turner était comparable à celui observé chez les contrôles de même âge et qu'il n'y avait pas de différence significative. Le retard de croissance observé dans le syndrome de Turner ne peut donc être attribué à une insuffisance somatotrope. L'explication de ce retard de croissance pourrait être apportée par les travaux de Westwood et collaborateurs qui mettent en évidence une réduction de la sensibilité à l'IGF-I des fibroblastes chez les filles présentant un syndrome de Turner (5).

Mais pour Gravholt et collaborateurs, s'il n'y a pas de différence significative entre les taux plasmatiques d'IGFI total observés chez les filles présentant un syndrome de Turner et les contrôles, le taux d'IGFI libre est significativement plus bas de 25% dans le syndrome de Turner (6). Outre la réduction du taux d'IGF-I libre, certains auteurs ont mis en évidence une protéolyse exagérée de l'IGFBP3 dans le syndrome de Turner (7). D'autres auteurs ont par

contre rapporté des concentrations plasmatiques d'IGFI plus basses chez les filles présentant un syndrome de Turner que chez des contrôles de même âge chronologique (8).

Si la petite taille n'est pas en soi une menace directe pour la santé de l'individu, elle affecte cependant le bien-être psychologique de la fille. De nos jours, la disponibilité d'hormone de croissance synthétique permet de réaliser un traitement supplétif qui permet d'améliorer la taille finale de la fille. La présente étude montre que le traitement par l'hormone de croissance entraîne une élévation de l'IGF-I et de l'IGFBP3 mais l'augmentation observée n'est significative que pour l'IGFBP3.

Pour Bannink et collaborateurs (9), au cours du traitement au long cours par l'hormone de croissance, les taux plasmatiques d'IGF-I et d'IGFBP3 augmentent au-delà des valeurs normales (au-delà de +2 déviations standards) alors que le taux plasmatique d'IGF-I libre augmente, mais reste dans les limites normales (en dessous de +2 déviations standards).

CONCLUSION

Bien que le retard de croissance soit une composante constante des manifestations cliniques du syndrome de Turner, l'exploration de la fonction somatotrope par le dosage de base des taux plasmatiques d'IGF-I et d'IGFBP3 ne met pas en évidence d'insuffisance somatotrope. Le retard de croissance pourrait s'expliquer par une résistance tissulaire à l'IGF-I et une réduction de l'IGF-I libre.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- Ranke MB, Blum WF, Bierich JR. Clinical relevance of serum measurements of insulin-like growth factors and somatomedin binding proteins. *Acta Paediatr Scand* 1988; 347 (suppl): 114-126.
- 2- Blum WF, Albertsson-Wikland K, Rosberg S, Ranke MB. Serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein-3 reflect spontaneous growth hormone secretion. *J clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1610-1616.
- 3- Blum WF, Ranke MB. Use of insulin-like growth factor binding protein-3 for the evaluation of growth disorders. *Horm Res* 1990; 33 (suppl): 31-37.
- 4- Pessoa de Queiroz, Collett-Solberg P, Cardoso ME, Jusan RC, Vaisman M, Guimaraes MM. IGF-I, IGFBP3 and ALS generation test in Turner syndrome. *Growth Hormone and IGF research* 2007; 17: 254-260.
- 5- Westwood M, Tajbakhsh SH, Siddals KW, Whatmore AJ, Clayton PE. Reduced pericellular sensitivity to IGF-I in fibroblasts from girls with Turner syndrome: A mechanism to impair clinical responses to GH. *Pediatric research* 2011; 70: 25-30.
- 6- Gravholt CH, Chen JW, Oxvig C, Overgaard MT, Christiansen JS, Frystyk J, Gravholt CH. The GH – IGF – IGFBP axis is changed in Turner Syndrome: Partial normalization by HRT. *Growth Hormone and IGF Research* 2006; 16: 332-339.
- 7- Gravholt CH, Frystyk J, Fyberg A, Orskov H, Christiansen JS. Reduced free IGF-I and increased IGFBP3 proteolysis in Turner syndrome: modulation by female sex steroid. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: E308-E314.

- 8- Massa G, Bouillon R, Vanderschueren-Lodeweyckx M. Serum growth hormone (GH)-Binding protein and insulin-like growth factor-I levels in Turner' syndrome before and during treatment with recombinant human GH and ethynyl estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 1298-1302.
- 9- Bannink EMN, Van Doorn J, Stijnen T, Drop SLS, de Muinck Keizer-Schrama SMPF. Free dissociable insuline-like growth factor I (IGF-I), total IGF-I and their binding proteins in girls with Turner syndrome during long-term growth hormone treatment. *Clinical Endocrinology* 2006; 65: 310-319.



PLACE DE LA BIOLOGIE DANS LE DIAGNOSTIC DU SYNDROME DE STEIN LEVENTHAL CHEZ LES FEMMES INFERTILES A COTONOU

DENAKPO J.(1), KEREKOU A.(2), HOUNKPATIN B.(1), AGUEMON C.(3),
HOUETO M.(1), KOMONGUI D.(1), AMOUSSOU-GUENOU D.(2), DJROLO F.(2),
PERRIN RX.(1)

1- Hôpital de la Mère et de l'Enfant Lagune (HOMEL) , 01 BP 107 Cotonou Bénin
2- Service des Maladies Endocriniennes et Métaboliques du Centre National Hospitalier et
Universitaire (CNHU) de Cotonou Bénin
3- Clinique Universitaire de Gynécologie Obstétrique (CUGO) du Centre National Hospitalier
et Universitaire (CNHU) de Cotonou Bénin

Auteur correspondant : Dr DENAKPO Justin Gynécologue Obstétricien à Hôpital de la Mère et de l'Enfant Lagune (HOMEL), 01 BP 107 Cotonou Bénin
Maitre Assistant de Gynécologie Obstétrique à la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou
Assistant Chef de Clinique Associé à la Faculté de Médecine de Tours et dans le Service de Gynécologie Obstétrique du Prof Gilles BODY au CHU Bretonneau Tours France Tel : Bénin : + 229 95 42 67 19 France : + 33 6 23 64 95 51 Email : justindenakpo@hotmail.com

RESUME

Objectif : Le syndrome de Stein Leventhal est une endocrinopathie fréquente, cause d'infertilité et de troubles métaboliques. L'objectif de cette étude était de décrire les anomalies biologiques de ce syndrome dans la population des femmes infertiles à Cotonou

Patientes et méthode : C'était une étude prospective longitudinale sur une période de 12 mois, du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2010. Les patientes qui répondaient aux critères de Rotterdam étaient incluses dans l'étude. Le bilan biologique avait porté sur la testostérone, LH, FSH, glycémie, cholestérol, triglycérides

Résultats : La fréquence du syndrome de Stein Leventhal était de 5,5% dans la population des femmes infertiles à Cotonou. Les signes cliniques étaient dominés par la spanioménorrhée (82,43%), l'acné (47,29%). Les signes échographiques étaient présents chez toutes les patientes. Sur le plan biologique, la testostérone était élevée dans 91,66% des cas et l'hyperglycémie notée dans 4,54% des cas.

Conclusion : Le syndrome de Stein Leventhal est un syndrome complexe. Son exploration sur le plan biologique est encore partielle à Cotonou.

Mots clés : syndrome des ovaires micropolykystiques, biologie, diagnostic

**Biology place in the diagnosis of Stein Leventhal syndrome among unfertile women in Cotonou
Summary**

Objective: the syndrome of Stein Leventhal is a frequent endocrinopathy, a cause of infertility and metabolic disorders. The objective of this study was to describe the biological abnormalities of this syndrome in the population of the barren women in Cotonou

Patients and method: it was a prospective study; covering a 12 months period, running from January 1st to December 31st, 2010. The patients who matched criteria of Rotterdam were enrolled in the study. The biological assessment had concerned the testosterone, LH, FSH, glycemia, cholesterol, triglycerides

Results: the frequency of the syndrome of Stein Leventhal was 5,5 % in the population of the barren women in Cotonou. The clinical signs were dominated by the spaniomenorrhhe (82,43 %), the acne (47,29 %). The ultrasound signs were present at all the patient's. On the biological plan, the testosterone was raised (brought up) in 91,66 % of the cases and the hyperglycemia noted in 4,54 % of the cases.

Conclusion: the syndrome of Stein Leventhal is a complex syndrome. His exploration on the biological plan is still partial in Cotonou.

Keys words: polycystic ovaries syndrome, biology, diagnosis

INTRODUCTION

Le syndrome de Stein Leventhal décrit en 1935 correspond au syndrome des ovaires micropolykystiques (SOMPK). C'est une endocrinopathie fréquente chez les femmes jeunes

en âge de procréer. Sa prévalence globale est de 5 à 10% selon les études [1,2], et il est responsable de 20 à 70% des infertilités par anovulation [3], mais aussi de désordres métaboliques et cardio-vasculaires en rapport

avec l'insulinorésistance [4]. Face à la disparité des critères diagnostiques, une conférence de consensus tenue à Rotterdam en 2003 a défini les critères dits critères PCOS (Polycystic Ovary Syndrome). Ses critères sont cliniques, biologiques et échographiques.

L'objectif de cette étude réalisée au Bénin était de décrire le profil biologique du SOMP dans la population des femmes qui consultent pour infertilité

PATIENTES ET METHODE

C'était une étude prospective, longitudinale, descriptive et analytique qui avait couvert une période de 12 mois, du 01 janvier 2010 au 31 décembre 2010. Elle avait porté sur des femmes en âge de procréer vues en consultation pendant la période d'étude dans 3 cli-

niques de la ville de Cotonou. Les patientes suivies pour infertilité et répondant aux critères Polycystic Ovary Syndrome avaient été incluses dans l'étude. Ces critères avaient été définis par la conférence de consensus de Rotterdam en 2003 [5]. C'est l'association d'au moins 2 des 3 critères suivants :

- une oligo ovulation ou anovulation dont la traduction clinique est la spanioménorrhée ou l'aménorrhée
- des taux élevés d'androgènes circulants et/ou des manifestations physiques d'excès d'androgènes
- des ovaires micropolykystiques à l'échographie pelvienne, plus de 12 follicules de 2 à 9 mm sur au moins un des ovaires comme indiqués sur la figure ci-dessous

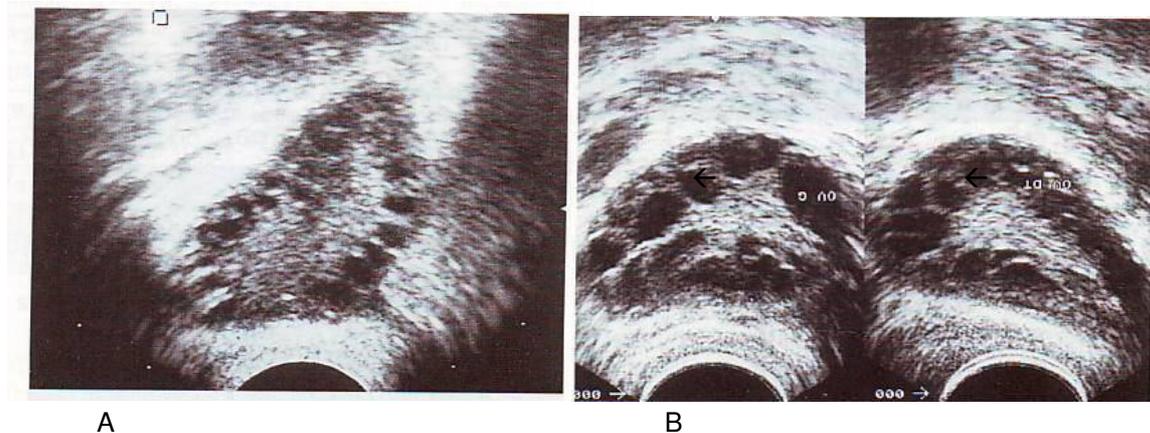


Figure : ← Aspects micropolykystiques des ovaires

Les patientes non consentantes et celles qui présentaient une spanioménorrhée d'autres causes n'ont pas été retenues dans l'étude.

Le bilan biologique comportait les dosages plasmatiques de la testostérone, Follicle Stimulating Hormone (FSH), Luteinizing Hormone (LH), la prolactine, la glycémie, la triglycéridémie et la cholestérolémie totale et HDL.

Selon les normes du laboratoire le taux de testostérone était élevé lorsqu'il était supérieur à 0,50 ng/ml. Dosés en phase folliculaire, les taux de FSH et de LH étaient considérés comme pathologiques lorsqu'ils étaient supérieurs respectivement à 55 mUI/ml et 12 mUI/ml. Le seuil de l'élévation était de 1,10 g/l pour la glycémie à jeun, 2,25 g/l pour le cholestérol total et 1,50g/l pour les triglycérides.

La taille minimum de l'échantillon était de 73 cas selon la formule de Schwartz avec $p=0,05$. Les variables étudiées étaient l'âge, les antécédents de la patiente, les critères cliniques

échographiques et les critères biologiques du diagnostic du SOMP. Les données avaient été collectées et consignées sur une fiche. Elles avaient été saisies et analysées dans le logiciel SPSS/PC. L'analyse statistique avait consisté au calcul des différentes fréquences des variables pour la description.

Pour les considérations éthiques, le consentement des patientes avait été obtenu et la confidentialité avait été respectée.

RESULTATS

Données générales

Les caractéristiques des patientes
Du 1^{er} janvier 2010 au 31 Décembre 2010, 1345 patientes avaient consulté pour infertilité dans les trois centres retenus pour l'étude. Soixante quatorze répondaient aux critères Polycystic Ovary Syndrome. La fréquence du SOMP dans la population des femmes suivies pour infertilité était de 5,5%.

Les patientes étaient jeunes avec un âge moyen de 26 ans. La tranche d'âge de 26 à 35 ans était la plus représentée (61,76%).

Soixante dix patientes sur 74 avaient des antécédents familiaux pathologiques d'hypertension artérielle familiale (40,54%), d'obésité familiale (37,83%) et de diabète familial (14,86%) ; 49 patientes avaient des anté-

cédents personnels médicaux pathologiques d'obésité (54,05%), d'HTA (16,32%). Les nulligestes étaient les plus nombreuses (68,91%) et 86,48% des patientes étaient des nullipares.

Les signes cliniques et échographiques du SOMPK à Cotonou

Tableau I : Répartition des patientes en fonctions des signes cliniques

Signes	Effectif	Fréquence (%)
Spanioménorrhée	61	82,43
Aménorrhée	13	17,56
Oligoménorrhée	0	0
Douleur pelvienne	0	0
Acné	35	47,29
Hirsutisme	34	45,94

Les principaux signes cliniques étaient les troubles des règles, à type de spanioménorrhée (82,43%) et l'aménorrhée (17,56%). Les signes cliniques d'hyper androgénie à type d'acné et d'hirsutisme étaient présents dans les mêmes proportions

L'indice de masse corporelle

Tableau II : Répartition des patientes en fonction du Body Mass Index (BMI)

BMI	Effectif	Fréquence (%)
BMI<18	0	0
BMI (18-24)	20	27,02
BMI (25-30)	14	18,91
BMI> 30	40	54,05

Plus de la moitié des patientes étaient obèses avec un BMI supérieur à 30 (54,05%). Par ailleurs la répartition des graisses était normale de type gynoïde (78,37%) ou anormale de type androïde (21,62%).

Les signes échographiques

Les critères échographiques d'ovaires micropolykystiques (plus de 12 follicules de 2 à 9 mm sur les ovaires) étaient présents chez toutes les patientes.

Les signes biologiques

Les dosages hormonaux étaient les principaux bilans biologiques réalisés dans le cadre de cette étude. Ce bilan comportait systématiquement le dosage plasmatique de la testostérone, de la FSH et de la LH, de la prolactine, de l'estradiol et de la progestérone. Les résultats sont représentés dans les tableaux III et IV. ???????????

Tableau III : Répartition des patientes en fonction des signes biologiques

Signes biologiques	Effectif	Fréquence (%)
Testostérone :		
Elevée :	55	91,66
Normale :	5	8,33
FSH :		
Elevée :	44	73,33
Normale :	16	26,66
LH :		
Elevée :	7	11,66
Normale :	53	88,33

FSH: Follicle Stimulating Hormone. LH: Luteinizing Hormone

Le dosage de la testostérone n'a pu être réalisé que chez 60 patientes sur les 74. Le taux de testostérone était élevé dans 91,66% des cas. L'élévation de la LH était notée chez 11,66% des patientes. Aucun cas d'hyperprolactinémie n'avait été observé dans cette série.

Les autres bilans biologiques

Outre le bilan hormonal, le bilan lipidique avait été honoré par 60 patientes. Il comportait la triglycémie et la cholestérolémie normale chez toutes les patientes. Soixante six patientes avaient pu réaliser la glycémie ; elle était élevée dans 4,54% des cas.

DISCUSSION

De la méthodologie

Au terme de cette étude, la fréquence du SOMP dans la population des femmes suivies pour infertilité était de 5,5%. Pour plusieurs auteurs, cette population représentait un important critère de sélection des patientes pour l'étude du SOMP [3,4]. Compte tenu des moyens disponibles, le bilan hormonal n'avait pas pris en compte le dosage de la Sex Hormone Binding Globulin (SHBG), ni le dosage du Sulfate de Déhydroépiandrostérone (SDHEA). Pour les mêmes raisons nous n'avons pas réalisé le dosage de l'insuline pour apprécier l'hyperinsulinisme.

Des désordres hormonaux

L'élévation du taux de testostérone avait été notée chez 91,66% des patientes. L'augmentation du taux de testostérone n'est pas un critère absolu du diagnostic du SOMP. Pour Franks et al., l'hyper androgénie est un élément physiopathologique essentiel mais actuellement n'est plus nécessaire au diagnostic du SOMP [5]. Les troubles du cycle menstruels à type de spanioménorrhée ou d'aménorrhée associés aux images échographiques caractéristiques permettent de faire le diagnostic de la pathologie.

L'hyperandrogénie concerne à la fois la testostérone totale et la testostérone libre. Pour les experts de la conférence de Rotterdam, la mesure de la testostérone libre permet l'évaluation la plus sensible de l'hyperandrogénie [6].

Au Bénin seul le dosage de la testostérone totale était possible pendant la période d'étude. L'androstènedione n'avait pas été dosée dans notre étude pour apprécier l'hyperandrogénie, en raison de l'absence de normes établies et du manque de données cliniques [7].

Dans le diagnostic biologique du SOMP, le taux de LH ainsi que le rapport LH/FSH sont significativement plus élevés comparativement aux femmes du même âge [6]. Cette augmentation du taux de LH est liée à l'augmentation de l'amplitude et de la fréquence des pulsés de

LH [8]. Dans notre étude, l'élévation de la FSH était plus fréquente que celle de la LH (73,33% vs 11,66%). La taille de l'échantillon et le nombre de patientes ayant réalisé les dosages hormonaux ne permettent pas d'en tirer des conclusions.

Sur le plan métabolique

L'hyperinsulinisme noté dans les études sur le SOMP est directement lié au degré d'hyperandrogénie. L'insulinorésistance se définit comme une moindre utilisation du glucose induite par l'insuline ; elle concerne aussi bien les femmes obèses que les femmes maigres [9]. Nous n'avons pas réalisé le dosage de l'insuline dans notre étude pour apprécier son évolution chez la femme de Cotonou atteinte du syndrome de Stein Leventhal. Cependant Dunaif et al. avaient mis en évidence une insulinorésistance plus importante chez les patientes atteintes du SOMP que chez des femmes contrôles, appariées sur l'indice de masse corporelle, la masse maigre et la répartition de la graisse [10,11].

Sur le plan pronostic la recherche de cette insulinorésistance est importante. En effet elle joue un rôle clef dans la survenue du syndrome métabolique. Celui-ci se définit par la présence d'au moins trois des cinq critères suivants [7] :

- un tour de taille supérieur à 88 cm
- des triglycérides supérieurs ou égaux à 150 mg/dl
- le cholestérol HDL (high density lipoprotein) inférieur à 50 mg/dl
- une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 130 mm Hg ou une pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 85 mm Hg
- une intolérance aux hydrates de carbone avec une glycémie à jeun comprise entre 1,10 et 1,26 g/l ou une glycémie deux heures après HGPO (hyperglycémie provoquée par voie orale) comprise entre 1,40 et 1,99.

Dans notre série de 74 cas les triglycérides et le cholestérol étaient normaux. La glycémie à jeun était élevée dans 4,54% des cas. Dans la série de Legro et al. 30 à 40% des patientes atteintes du SOMP souffraient d'une intolé-

rance au glucose et plus de 10% auront un diabète de type 2 à la quarantaine [12].

Beaucoup d'auteurs avaient rapporté des cas de dyslipidémie chez des patientes atteintes de SOMP sans preuve statistique. Selon Abbott et al. , une hypertriglycéridémie, des taux élevés de cholestérol Low Density Lipoprotein (LDL), et un taux faible de cholestérol High Density Lipoprotein (HDL) prédisposent des patientes atteintes du SOMP à une morbidité vasculaire [13].

Dans une étude multicentrique qui a porté sur 394 patientes atteintes du SOMP, Ehrmann et al. [14] avaient retrouvé une hypertriglycéri-

démie dans 32% des cas, une hypercholestérolémie HDL dans 66% des cas.

CONCLUSION

Sur le plan biologique le syndrome de Stein Leventhal est un syndrome complexe. Compte tenu des moyens insuffisants des patientes et la non disponibilité de certains dosages au Bénin, le bilan biologique des patientes atteintes du SOMP reste partiel. Du reste certains examens ne sont pas indispensables au diagnostic selon les critères définis par les experts de Rotterdam. Toutefois il importe de rendre disponibles ces examens pour la surveillance des patientes à cause du risque métabolique qui accompagne cette pathologie.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- Hart R., Hickey M., Franks S. Definilions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome . Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2004 Oct;18(58):671-83.
- 2- Knochenhauer ES., Key TJ., Kahsar-Miller M., Waggoner W., Bots LR., Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the south eastern United Stat: a prospective study. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998,
- 3- Elting MV., Korsen TL., Schoemaker J. Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. Hum. Reprod. 2001; 16:556-60
- 4- Carmina E., Lobo RA. Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. J. Clin. Endocrinol. Metab.1999 Jun; 84(6): 1897-9.
- 5- Franks S. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defence of the Rotterdam criteria. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006Mar;91(3):786-9.
- 6-Fausser BC, Pache TD, Lamberts SW, Hop WC, de Jong FH, Dahl KD. Serum bioactive and immunoreactive LH and FSH levels in women with cycle abnormalities, with or without PCOD. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991;73:811-7.
- 7-Théron-Gérard L., Cédric –Durnerin I., Hugues J-N. Recommandations pour le diagnostic et le suivi du syndrome des ovaires polykystiques EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gynécologie, 145-A-10, 2008
- 8-Waldstreicher J, Santoro NF, Hall HJ, Filicori M, Crowley WF. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence of partial gonadotroph desensitization. J. Clin Endocrinol. Metab.1988; 66:165-72.
- 9- Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB. Female partner. In: WHO Manual of the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. Cambridge University Press; 2000. p. 40-67.
- 10- Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; **38**:1165-74.
- 11- Dunaif A, Wu X, Lee A, Diamanti-Kandarakis E. Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS). Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2001; 281: 392-9
- 12- Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective controlled study in 254 affected women. J Clin Endocrinol Metab. 1999 Jan; 84(1):165-9.
- 13-Abbott DH., Dunesic DA., Francks S. Developpemental origin of polycystic ovary syndrome- a hypothesis. J. Clin. Endocrinol. 2002; 174 (1): 1-5
- 14-Ehrmann DA., Rosenfield RL., Barnes RB., Brigell DF., Sheiks Z. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. N. Engl. J. Med. 1992 Jul 16; 327(3): 157-62



EVALUATION DE LA TOLERANCE ET DE LA TOXICITE AIGUE DE L'EXTRAIT AQUEUX DE *ELAEIS GUINEENS* JACQ. (ARECACEAE) CHEZ DES VOLONTAIRES SAINS : ETUDE CLINIQUE PHASE I
OGOUYEMI-HOUNTO A¹, ALLABI AC², KINDE-GAZARD D¹, HOUESSO F¹, OFFRIN G³, ANATO A³, MASSOUGBODJI A¹

¹ Unité d'enseignement et de Recherche en Parasitologie, Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou de l'Université d'Abomey Calavi, BENIN

² Unité de Pharmacologie, Faculté des sciences de la Santé de Cotonou de l'Université d'Abomey Calavi, BENIN

³ Hôpital de Zone de Mènontin, Cotonou, BENIN

Correspondant : Dr. Aurore OGOUYEMI-HOUNTO 06 BP 1372 aurorefel@yahoo.fr

RESUME

Introduction : Le processus de développement permanent de résistance du *Plasmodium* vis-à-vis des antipaludiques disponibles nécessite une recherche permanente de nouvelles molécules dont celles issues des plantes médicinales. Au Bénin, un extrait aqueux d'*Elaeis guineens* Jacq (EGE), fortement distribué sous le nom d'API-Palu fait l'objet d'une large utilisation par les populations. Cet extrait aurait des propriétés antipaludiques. L'objet de la présente étude est d'évaluer la tolérance et la toxicité aigue de l'extrait aqueux.

Patients et méthodes : 30 volontaires sains étaient inclus dans cette étude selon des critères prédéfinis. Ils sont répartis aléatoirement dans trois différents groupes de traitement définis par trois doses différentes. Ils ont été suivis sur 42 jours. Un bilan clinique et biologique avec réalisation d'une goutte épaisse avant l'administration du traitement et à différents moments du suivi (J1, J2, J7, J14, J21, J28, J35 et J42) a été fait aux volontaires. Ils ont été hospitalisés pendant trois jours (correspondant à la durée du traitement) au terme desquels ils sont sortis et revus toutes les semaines. Un interrogatoire suivi d'un examen clinique (à la recherche d'effets indésirables) avec des bilans paracliniques étaient réalisés à chaque visite de suivi.

Résultats : Les fréquences des événements indésirables présentés par les volontaires au deuxième jour du traitement étaient: Diarrhée (93%), asthénie (20%), ballonnement abdominal (6.7%), vertige (3.3%), céphalée (0%), enrouement de la voix (3.3%), somnolence (2%), douleur abdominale (1%). Les événements indésirables ont régressé spontanément. Sur le plan biologique, on a observé une augmentation transitoire des transaminases hépatiques. Il n'existe pas une association significative entre la fréquence des événements indésirables ou la perturbation biologique et la dose administrée.

Conclusion : Au terme de cette étude, EGE semble présenter une bonne tolérance et une parfaite innocuité. Des études supplémentaires permettront d'évaluer les propriétés pharmacologiques et thérapeutiques d'EGE.

Mots clés : Toxicité aigüe – Tolérance- *ELAEIS GUINEENS* JACQ- Paludisme

ABSTRACT

Background: the resistance of Plasmodium against the usual antimalarial drugs requires the search for new drugs including traditional medicine herbals. In Benin, an aqueous extract of *Elaeis guineensis* Jacq (EGE) is widely used by people and distributed under the name of API-PALU. This study was undertaken to evaluate the short-term safety and tolerability of this herbal medicinal product.

Methods: 30 healthy volunteers were included in this study according to predefined criteria. They were randomly assigned in one of three different groups of treatment defined by three different dosages. They were followed for 42 days. Safety and tolerability were monitored clinically, haematologically, biochemically and by electrocardiographic (ECG) examination at days 0, 1, 2, 3, 7, 14, 21, 28, 35, 42.

They were hospitalized for three days (for the duration of treatment) after which they went out and have been reviewed weekly. Interrogation followed by a clinical examination with paraclinical assessments (looking for adverse events) were performed at each follow-up visit.

Results: All adverse events noted were mild and self-resolving including Diarrhea (93%), Asthenia (20%) and abdominal bloating (6.7%), dizziness (3.3%), headache (0%), hoarseness (3.3%), abdominal pain (1%), somnolence (2%). Diarrhea is the main symptom followed by asthenia. A transient increase of liver enzymes was observed. We didn't find any significant association between frequency of adverse events including biologic disorder and the dose.

Conclusions: EGE seems present a good tolerability and perfect short-term safety. Additional studies will allow to evaluate pharmacological and therapeutic proprieties of EGE.

Keys words: Acute toxicity, Tolerability, *ELAEIS GUINEENS* JACQ, Malaria

INTRODUCTION

Le Bénin à l'instar d'autres pays africains continue de payer un lourd tribut au paludisme. Des données épidémiologiques assez récentes ont démontré que l'introduction des CTAs a contribué significativement à la réduction des taux de morbidité et de mortalité [1].

Toutefois des données toutes récentes ont suggéré l'émergence de résistance du parasite contre les dérivés endoperoxydés artémisniques [2, 3, 4]. Avec le processus permanent de développement de résistances du parasite contre les antipaludiques [3, 5, 6], le développement de molécules alternatives [7] constitue une priorité constante des programmes de recherche.

La médecine traditionnelle est une source pour la découverte de nouveaux pharmacophores ou chémotypes ayant parfois des mécanismes d'action différents. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que 80% environ des populations vivant dans les pays en développement ont recours à la médecine traditionnelle pour leurs besoins en soins de santé [8]. Ce recours est évalué à 50% (70%) par exemple, en ce qui concerne la population d'Agonlin au Bénin [9]. Cet intérêt pour la médecine traditionnelle se justifie par le fait qu'elle répond mieux aux croyances des populations et à leur représentation de la maladie [10]. L'intérêt pour la médecine traditionnelle devient de plus en plus grand depuis la déclaration d'ABUJA, et fait de plus en plus l'objet de rencontres scientifiques avec la mise en place progressive d'une réglementation dans les pays en développement en vue de son intégration dans les systèmes de santé [11].

Plusieurs remèdes traditionnels sont aujourd'hui commercialisés et utilisés par une grande partie de la population sans avoir fait l'objet de validation scientifique et ce à cause du déficit de réglementation de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments dans nos pays. La documentation scientifique ou la réalisation d'essais cliniques en vue des validations de leur sécurité d'emploi, tolérance et propriétés thérapeutiques est fortement recommandée voire obligatoire [12].

Au Bénin, l'extrait aqueux de *Elaeis Guineensis* Jacq. (Arecaceae), dénommé par les distributeurs API-Palu fait l'objet d'une large utilisation par les populations. Après une étude de toxicité menée sur les rats, nous nous proposons de réaliser dans le cadre de ce travail une étude de toxicité aigue et de tolérance d'EGE chez des volontaires sains.

MATERIELS ET METHODES

Cadre de l'étude : La présente étude s'est déroulée à l'hôpital Mènonin choisi pour la présence d'une unité de soins intensifs en son sein.

Préparation de l'extrait d'Elaeis Guinéens:

Les feuilles de EGE ont été collectées dans le jardin botanique de l'Université d'Abomey-Calavi au Bénin (Spécimen N°. 1650) en 2010. L'authenticité d'*Elaeis Guinéens* a été confirmée par le laboratoire de botanique de l'Université d'Abomey-Calavi. Les feuilles étaient séchées pendant une semaine à température ambiante. Les feuilles d'EGE préalablement déshydratées sont réduites en poudre. Un litre d'eau est porté à ébullition avec 100g de la poudre préalablement obtenue. Après filtration, le solvant du filtrat était porté à évaporation dans un rotavapor pour obtenir l'extrait d'*Elaeis guinéens* (14.78% ; H₂O/H₂O).

D'après une étude phytochimique de l'extrait (Communication de API-BENIN), plusieurs familles chimiques seraient présentes. Les tanins galliques et catéchiques ainsi que les saponosides sont les substances majoritaires. Dans une moindre proportion, les leucoanthocyanes, les flavonoïdes et les alcaloïdes ont été identifiés. Des dérivés quinoniques, des anthocyanes et des huiles essentielles ont été retrouvés en trace.

Type et période d'étude : Il s'agit d'une étude de Phase I qui s'est déroulée du 30 juillet au 15 octobre 2010. C'est une étude dose-effet, prospective ayant porté sur la tolérance et la toxicité aigue de EGE.

Population d'étude : Les sujets impliqués étaient des volontaires sains ayant consenti librement de participer à l'étude. Les critères d'inclusion étaient : i) âge supérieur à 18 ans, ii) sexe masculin, iii) indice de masse corporelle (IMC) entre 17,84 et 27,1 iv) absence d'anomalie clinique et paraclinique, v) absence de paludisme le mois précédent l'étude, vi) capacité à recevoir un traitement par voie orale, vii), absence d'antécédent pathologique, viii) donner son consentement éclairé. Étaient exclus de l'étude , i) les sujets présentant des manifestations cliniques et/ou parasitologique de paludisme ou de tout autre pathologie évolutive ou séquellaire, ii) les sujets ayant des antécédent d'allergie à l'un quelconque des constituants du remède.

Administration du traitement: Les volontaires étaient répartis de façon aléatoire dans trois différents groupes de traitement

dénommés G1, G2 et G3. La répartition aléatoire s'est effectuée en se basant sur un bloc de randomisation généré par Excel, office 2007. Les volontaires du premier groupe G1 ont reçu le produit à la dose de 20 ml par prise (au total 100ml), toutes les trois heures et ceci 5 fois par jour. Ceux du second groupe G2 ont reçu le produit à la dose de 30 ml par prise (au total 150ml), toutes les trois heures et ceci 5 fois par jour. Ceux du troisième groupe G3 ont reçu le produit à la dose de 40 ml (au total 200ml), toutes les trois heures et ceci 5 fois par jour. L'administration du produit s'est faite sur 3 jours de J0 à J2.

Suivi des volontaires : Les volontaires étaient hospitalisés pendant trois jours. Un interrogatoire suivi d'un examen clinique complet avec des prélèvements biologiques ont été réalisés. Spécifiquement, une goutte épaisse a été réalisée à l'inclusion et devant toute suspicion de paludisme lors du suivi. Le bilan biologique (Numération Formule Sanguine, ASAT, ALAT, créatininémie bilirubinémie totale, bilirubinémie conjuguée, glycémie, gamma GT, phosphatases alcalines, taux de prothrombine, temps de céphaline Kaolin, temps de saignement) et un ECG ont été réalisés à J0, J1, J2. Une fois sortis de l'hôpital, les volontaires étaient revus à J7, J14, J21, J28, J35 et J42.

A chaque visite, le bilan paraclinique et l'ECG étaient repris. Il a été recherché activement les événements indésirables suite à l'administration du produit. Les plaintes spontanées des volontaires étaient également consignées. Les visites à domicile étaient organisées pour les volontaires qui n'étaient pas au rendez vous.

Les examens de laboratoire : La goutte épaisse (GE) et le frottis sanguin ont été réalisés sur le site de l'étude avec des contrôles de qualité au laboratoire de parasitologie du

Centre National Hospitalier et Universitaire Koutoukou Maga de Cotonou (CNHU-HKM). La densité parasitaire a été calculée à partir de la GE par la méthode décrite dans le protocole OMS [13]. La goutte épaisse était considérée comme négative lorsqu'aucun parasite n'est retrouvé après avoir examiné 100 champs. Le comptage a été fait par rapport à 200 leucocytes. Quand aux autres bilans, Les prélèvements ont été réalisés sur le site et acheminés aux laboratoires d'hématologie et de biochimie du CNHU-HKM dans un bac contenant un accumulateur de froid. Ces différents examens sont réalisés à l'aide des automates. L'ECG a été réalisé sur le site et son interprétation effectuée par un cardiologue.

Critères de jugement : La tolérance et la toxicité aiguë du produit ont été appréciées sur le plan clinique et biologique. On considère comme événement indésirable tout signe ou symptôme indésirable apparu au décours de la prise du produit ou toutes modifications biologiques et/ou électrocardiographiques pathologiques observées au cours du suivi.

Traitement et analyse des données : L'analyse des données est réalisée avec le logiciel SPSS version 17.0. Les tests de comparaison des moyennes des groupes appariés ont été utilisés, les individus étant leurs propres témoins. Une analyse de variance ANOVA a été utilisée pour comparer les différents groupes de traitement entre eux. Une valeur de $P \leq 0.05$ est considérée comme statistiquement significative.

Considérations éthiques : La présente étude a obtenu l'avis favorable du Comité Ethique de la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou. Un consentement éclairé a été obtenu des sujets avant leur enrôlement dans l'étude. Les principes contenus dans la déclaration d'Helsinki ont été respectés.

RESULTATS

Caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques à l'inclusion : Le tableau I résume les moyennes des différentes variables initiales des volontaires selon leur groupe de traitement, à l'inclusion. Il n'existe pas de différence significative entre les trois groupes à l'inclusion.

Tableau I : caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques à l'inclusion

Variable	G1	G2	G3
Age	25,30	25,30	25,40
IMC	22,13	21,57	22,98
Tension Artérielle Systolique (TAS)	12,3	11,7	11,6
Tension Artérielle Diastolique (TAD)	8,3	8,1	7,9
Goutté épaisse (GE)	Négative	Négative	Négative
Hémogramme			
Taux d'hémoglobine	13,5	14,52	14,9
leucocytes	4,74	4,48	4,44
plaquettes	182,4	237,9	218,2
Hémostase			
Taux de Prothrombine (TP)	79,8	90,6	88,4
Temps de Saignement (TS)	2,7	2,75	2,7
Temps de Céphalin Kaolin (TCK)	34,3	33,0	34,1
Biochimie			
Glycémie	0,85	0,85	0,85
Créatininémie	9,3	9,2	9,6
ASAT	33,2	32,1	37,0
ALAT	35,7	32,4	40,4
Gamma GT	20,9	18	20,3
Phosphatases ALcalines	291,9	358,5	334,5
Bilirubine totale	21	19	15,8
Bilirubine conjuguée	0,4	1,5	1,2

Tolérance clinique

Les constantes vitales : Il n'a pas été objectivé de variations significatives des constantes vitales au cours du suivi dans aucun des trois groupes de traitement.

Il n'existe pas de différences significatives entre les trois groupes de traitement et ce pendant toute la période de suivi. Elles sont restées normales tout le long de l'étude.

Evènements indésirables : Les évènements indésirables sont survenus majoritairement durant les trois premiers jours de l'administration de l'extrait d'*ELAEIS GUINEENS* (EGE). Ces évènements indésirables sont présentés par la moitié des volontaires (50-60%) environ le premier jour et par la presque totalité des volontaires les deux jours suivants (80-100%) et ce quelque soit le groupe de traitement. Tous ces évènements indésirables se sont amendés le quatrième jour sans traitement particulier. La distribution des sujets ayant signalé des évènements indésirables en fonction de la dose administrée est résumée dans le tableau II. Les évènements indésirables les plus rencontrés étaient : la diarrhée dans les trois groupes et de façon plus accentuée au deuxième jour de prise du produit (93%), l'asthénie dans tous les groupes et les 3 premiers jours de traitement. A une moindre fréquence nous avions les céphalées, le vertige, l'enrouement de la voix, et des douleurs abdominales (Tableau III). Il n'y avait pas de prédominance d'un évènement indésirable dans un groupe de traitement ($P > 0,05$).

Tableau II : Nombre (et Fréquence) des sujets ayant présenté au moins un évènement indésirable en fonction du groupe de traitement et du jour de traitement (J0, J1 et J2).

	G1		G2		G3		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
J0	5	50	5	50	6	60	16	53,3
J1	10	100	10	100	8	80	28	93,3
J2	10	100	10	100	9	90	29	96,7

Tableau III : Nature et évolution des évènements indésirables observés

Symptômes	J ₀		J ₁		J ₂		J ₇		J ₁₄		J ₂₁		J ₂₈		J ₃₅	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Diarrhée	14	47	28	93	26	87	9	30	0	0	0	0	0	0	0	0
Asthénie	4	13	6	20	7	23	2	7	0	0	0	0	0	0	0	0
Ballonnement abdominal	2	6,7	2	6,7	2	6,7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vertige	1	3,3	2	6,7	2	6,7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Céphalée	2	6,7	1	3,3	5	17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Enrouement de la voix	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Douleur abdominale	2	7	1	3	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Somnolence	1	3	2	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tolérance biologique

Paramètres hématologiques Aucune modification anormale n'est observée au niveau de ces paramètres.

Paramètres biochimiques : La glycémie, la créatininémie les phosphatases alcalines, les Gamma GT, les bilirubines n'ont pas subi des modifications pathologiques. Seules les transaminases (ALAT et ASAT) ont subi une hausse (mais < 2N) surtout les trois premiers jours de la prise de EGE. Cette élévation a été observée dans les trois groupes de traitement surtout avec des pics à J1 ou J2 suivi d'une diminution à partir de J7 et un retour à la normale à J42. L'augmentation des transaminases semble plus élevée dans le G3 surtout à J1 sans différence significative. Les figures 1 et 2 montrent l'évolution des transaminases au cours du suivi des volontaires.

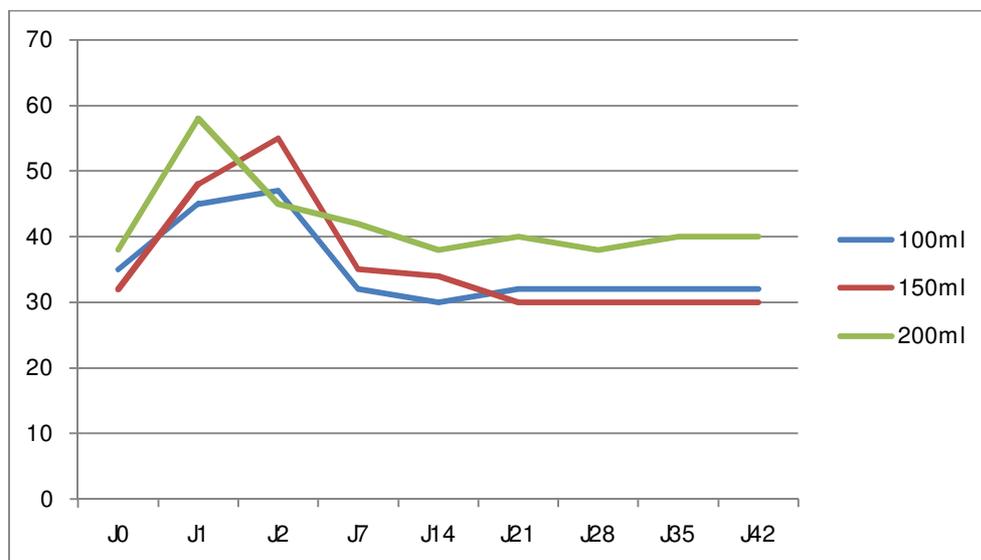


Figure 1 : Variation de ALAT en fonction de la dose d'EGE et dans le temps

Tableau IV : Variation de ALAT en fonction du groupe de traitement et des Jours de suivi.

Moyennes ± Ecart-types (ALAT)									
	J0	J1	J2	J3	J7	J14	J28	J42	P
G1	34,77± 7,80	61,69± 38,85	58,54± 35,14	46,77± 22,23	34,38± 15,33	31,00	30,23± 8,28	35,54± 7,32	NS
G2	32,10± 16,73	53,00± 35,57	51,90± 40,31	60,90± 36,76	35,44± 11,03	28,67± 12,10	34,30± 9,93	33,80± 6,76	NS
G3	38,79± 17,58	77,57± 62,63	58,50± 36,31	52,43± 26,52	43,64± 15,06	34,33± 11,85	37,00± 16,50	43,50± 12,32	0,06

NS : non significatif

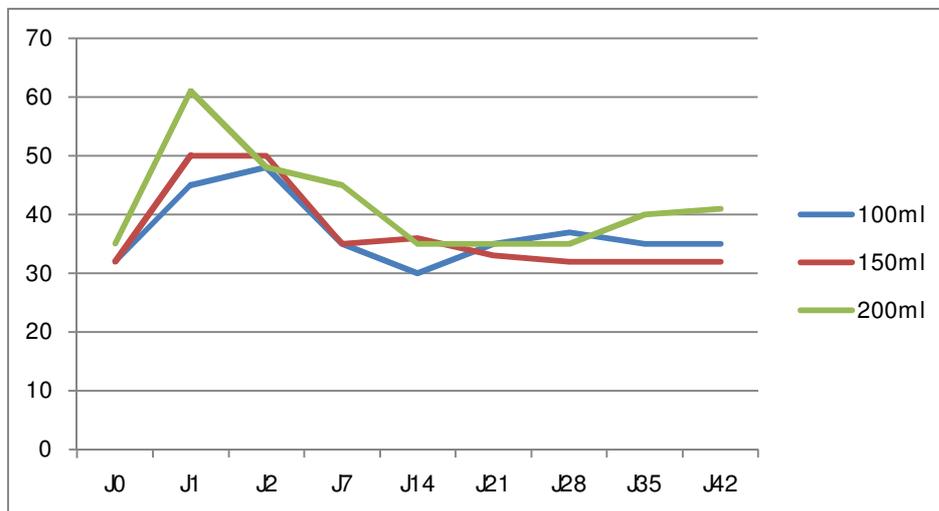


Figure 2 : Variation de ASAT en fonction de la dose d'EGE et dans le temps.

Tableau V : Variation de ASAT en fonction du groupe de traitement et des Jours de suivi.

NS : non significatif

Moyennes ± Ecart-type (ASAT)									P-
	J0	J1	J2	J3	J7	J14	J28	J42	
G1	37,69± 5,90	62,69± 37,16	59,23± 36,12	46,00± 20,57	36,69± 11,51	34,00	32,69± 7,83	35,69± 8,35	NS
G2	32,40± 13,14	51,00± 28,43	52,90± 40,56	62,70± 37,64	37,44± 9,54	33,00± 15,10	36,20± 9,64	32,90± 7,40	NS
G3	41,43± 13,36	59,23± 36,12	58,07± 35,40	49,43± 24,97	42,64± 10,73	38,33± 10,20	37,51± 12,22	40,36± 10,71	NS

Tolérance cardiaque : Nous n'avons pas observé d'allongement de l'espace QTc. Aucun trouble de repolarisation, de rythme ou autre trouble de fonctionnement cardiaque n'a été observé chez les sujets de l'étude.

Bilan parasitologique : La goutte épaisse a été négative chez tous les volontaires et durant toute l'étude (de J0 à J42).

DISCUSSION

La présente étude s'inscrit dans un contexte particulier assez fréquent dans nos pays en développement où la réglementation relative aux médicaments est inexistante ou insuffisamment mise en place. Pour être mis sur le marché et devenir ainsi un médicament, le produit doit subir une série de tests précliniques et cliniques. Les tests cliniques sont constitués des études de phases I, II, III et parfois IV. Le produit faisant l'objet de ce travail quoique fortement distribué au Bénin, n'a pas suivi l'ensemble de ce processus. La présente étude vient combler une partie de ce déficit scientifique devant contribuer à l'évidence médicale.

Nous avons mené une étude phase I, dose-effet, en administrant des doses croissantes du produit à différents groupes de sujets sains; l'effet étudié étant la tolérance et la toxicité aigue du produit. L'avantage d'une étude dose-effet est de contribuer de ce fait à l'optimisation de la dose thérapeutique en balançant entre les effets thérapeutiques souhaités et les effets indésirables [15]. Les études de phase I sont réalisées afin de collecter davantage d'informations sur le produit notamment chez des sujets qui ne sont pas malades. Ces informations peuvent concerner la pharmacocinétique, la tolérance et la toxicité du produit, la relation dose-effet, la pharmacodynamie chez des volontaires sains.

Les plantes médicinales faisant l'objet d'une longue tradition d'utilisation peuvent ainsi faire l'objet d'une étude de phase I afin d'acquérir davantage d'informations sur les caractéristiques précitées. L'évaluation du profil de sécurité du produit a été suffisamment large dans le cadre de ce travail comparativement à certaines études [16]. En effet, nous avons examiné ici plusieurs paramètres cliniques et biologiques suite à l'administration de trois différentes doses de EGE.

Il est important de noter les difficultés à réaliser une étude de phase I dans un contexte africain fait de spécificités culturelles sur la notion de maladie. Ces difficultés résident par exemple dans le fait d'hospitaliser pendant 3 jours des sujets sains dans le cadre de cette étude. Néanmoins, nous avons pu recruter

trente volontaires sains contribuant ainsi à la réduction de la variabilité interindividuelle.

Les événements indésirables ont été constatés majoritairement durant les trois jours de traitement et ont disparu après le 7^{ème} jour et ce pour tous les événements indésirables. La diarrhée, symptôme dominant, pourrait être due à la présence des dérivés quinoniques dans l'EGE et qui sont connus pour leurs effets laxatifs. Un effet laxatif remarqué a été rapporté également pour d'autres plantes médicinales à activité antipaludique tel *Argémone mexicana* [17]. L'asthénie, deuxième plainte des sujets, pourrait être due à la diarrhée observée. L'asthénie a été rapportée à une moindre fréquence (7%) avec *Nauclea pobeguinii* [16] contre 20%, au deuxième jour de traitement, dans notre étude. Par contre, plus de cas de céphalées (23%) ont été rapportés avec *Nauclea pobeguinii* [16] que dans notre étude (6,7% au premier jour de traitement). Des cas de céphalées ont aussi été rapportés avec *Tréma orientalis* [18].

Les autres événements indésirables observés peuvent être dus aux quininés, alcaloïdes de quinquina ou aux amino-4-quinoléines [19]. Le fait qu'il n'y ait pas de modifications pathologiques au niveau des paramètres hématologiques, biochimiques, de l'hémostase et au niveau cardiaque traduit une bonne tolérance du produit. De récentes études précliniques ont conclu également à une bonne tolérance de EGE [20]. Les quelques variations observées dans le cadre de cette étude se situent dans les normes biologiques tolérées et ne sont pas pathologiques. L'élévation transitoire des transaminases observée au cours de notre étude nécessite une meilleure surveillance des marqueurs hépatiques chez les patients. Ce premier travail devrait être poursuivi afin d'évaluer les propriétés pharmacologiques de EGE. De récentes enquêtes ethnopharmacologiques effectuées au Ghana ont identifié EGE parmi les plantes antipaludiques utilisées par les populations autochtones de Dangmé [21]. Des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer les doses optimales. Des études de phase II et III sont aussi indispensables avant de conclure à la place

qu'occuperait ce produit au sein de l'arsenal thérapeutique antipaludique.

CONCLUSION

Au terme de cette étude, nous pouvons dire qu'EGE a une bonne tolérance et ne présente pas une toxicité aiguë chez des volontaires sains. Toutefois, des études supplémentaires sont indispensables pour mieux apprécier l'augmentation transitoire des transaminases

observée sous EGE d'une part et les propriétés antipaludiques d'EGE, d'autre part.

Des études pharmacodynamiques *in vitro* seraient également utiles pour apprécier la place de ce produit par rapport aux antipaludiques existant. Des études dose-effets de phase II et donc focalisées sur la pharmacodynamie antipaludique permettront la détermination des doses optimales.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Eastman RT, Fidock DA.** Artemisinin-based combination therapies: a vital tool in efforts to eliminate malaria. *Nat Rev Microbiol.* 2009; 7:864-8674.
2. **Dondorp AM, Nosten F, Yi P et al.** Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Engl J Med.* 2009 ; 361:455-467.
3. **Noedl H, Se Y, Schaefer K et al.** Artemisinin Resistance in Cambodia 1 (ARC1) Study Consortium. Evidence of artemisinin-resistant malaria in western Cambodia. *N Engl J Med* 2008; 359: 2619-2620.
4. **White NJ.** Qinghaosu (artemisinin): the price of success. *Science.* 2008; 320: 330-334.
5. **Yeung S, Socheat D, Moorthy VS et al.** Artémisinine resistance on the Thai-Cambodian border. *Lancet* 2009; 374:1418-1419.
6. **Aubouy A, Fievet N, Bertin G et al.** Dramatically decreased therapeutic efficacy of chloroquine and sulfadoxine-pyriméthamine, but not mefloquine, in southern Benin. *Trop Med Int Health* 2007; 12: 886-894.
7. **WORLD HEALTH ORGANISATION.** The African summit on Roll Back Malaria. Abuja, Nigeria, April 2000, OMS Genève, WHO/CDS/RBM/2000.17, 34p.
8. **Bannerman R, Buton J, ET Wen et al.** Traditional medicine and health care coverage. *OMS;* 1983; 9-13.
9. **Allabi AC, Fidèle Bakiono, Vital Ekanmian, Yves Horsmans.** The use of medicinal plants in self-care in the Agonlin region of Benin. *J Ethnopharmacol* 2011; 133::234-243.
10. **WHO POLICY PERSPECTIVES ON MEDICINES. MEDECINE TRADITIONNELLE :** Besoins Croissants et Potentiel N° 2 mai 2002, WHO/EDM/2002.4. 6 p.
11. **Houeto D, D'hoore W, Ouendo E, et al.** Fièvre chez l'enfant en zone d'endémie palustre au Bénin : analyse qualitative des facteurs associés au recours aux soins. *Santé publique* 2007; 5: 363-372.
12. **ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE.** Réglementation des médicaments à base de plantes : La situation dans le monde WHO/TRM/98.1.65 p.
13. **ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE. BUREAU REGIONAL POUR L'AFRIQUE.** Lignes directrices pour l'étude clinique des médicaments traditionnels dans la région africaine de l'OMS. AFRO/TRM/04.4.69.p
14. **ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE.** Evaluation et surveillance de l'efficacité des antipaludiques dans le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* non compliqué, OMS Genève, Document WHO/RBM/2003.50, 2004; 67 p.
15. **Chippaux J.P.** Pratique des essais cliniques en Afrique. Collection Didactiques paris, édition 2004, 318 p.
16. **Mesia K, Cimanga K, Tona L et al.** Assessment of the Short-Term Safety and Tolerability of a Quantified 80% Ethanol Extract from the Stem Bark of *Nauclea pobeguini* (PR 259 CT1) in Healthy Volunteers: A Clinical Phase I Study. *Planta Med* 2011; 77:111-116.
17. **Willcox ML, Graz B, Falquet J et al.** *Argemone mexicana* decoction for the treatment of uncomplicated *falciparum* malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007; 101:1190-1198.
18. **Mombouli JV.** Effects of traditionally formulated *Trema orientalis* on uncomplicated malaria [MIM.Abstract 16765621]
19. **Ogobara D, Gaye O, Bouchaud O et al.** Mémento thérapeutique du paludisme en Afrique éd. Doin 2008 139 p.
20. **Syahmi AR, Vijayarathna S, Sasidharan S et al.** Acute oral toxicity and brine shrimp lethality of *Elaeis guineensis* Jacq., (oil palm leaf) methanol extract. *Molecules.* 2010; 15:8111-8121.
21. **Asase A, Akwetey GA, Achel DG.** Ethnopharmacological use of herbal remedies for the treatment of malaria in the Dangme West District of Ghana. *J Ethnopharmacol* 2010; 129:367-376.

UNE OBSERVATION RARE DE TRISOMIE 9 ET REVUE DE LA LITTÉRATURE



TONATO BAGNAN J A, HOUNKPATIN B, DENAKPO J, LATOUNDJI C,
LOKOSSOU A, PERRIN RX

Auteur correspondant : Dr TONATO BAGNAN Josiane Angéline. Hôpital de la Mère et de l'Enfant Lagune (HOMEL-COTONOU), 01 BP 107 Cotonou. Maître Assistant de Gynécologie-Obstétrique . Faculté des Sciences de la Santé (FSS). Université d'Abomey-Calavi (UAC) - Cotonou (Bénin) Tél : (229) 90 02 56 81 / (229) 97 16 04 04.
Email : angelinetba@yahoo.fr

RESUME

Nous rapportons un cas de trisomie 9 chez une gestante de 38 ans, consécutif aux procédures de diagnostic anténatal en présence d'une élévation sérique de l' α foeto protéine (α FP =102 UI/ml, soit 2.60 fois supérieure à la normale). L'échographie mettait en évidence des anomalies du système nerveux central (hydrocéphalie, hypoplasie cérébelleuse) et du cœur (communication inter ventriculaire) Devant le risque combiné lié à l'âge maternel (38ans) et l'élévation de l' α foeto protéine, l'amniocentèse est pratiquée; l'étude cytogénétique sur amniocyte avait révélé la présence d'un chromosome autosomique supplémentaire dans le groupe C avec un caryotype 47 XX + 9, signifiant la trisomie 9. La revue de la littérature précise le pronostic péjoratif du fœtus trisomique 9. L'interruption médicale de la grossesse a été pratiquée à la demande du couple à 21 semaines d'aménorrhée et l'examen foeto pathologique a mis en évidence hormis les lésions viscérales décrites à l'échographie, une fente labio palatine bilatérale, un visage aplati avec les oreilles très bas implantées et un doigt surnuméraire droit.

Mots clés : Diagnostic anténatal-Trisomie 9-Interruption médicale de grossesse.

A RARE CASE REPORT OF TRISOMY 9 AND THE LITERATURE REVIEW

SUMMARY

We report a case of trisomy 9 at a patient of 38 years old, following upon the procedures of antenatal diagnosis in presence of an elevation in the serum of α foeto protein (α FP =102 UI/ml , a rate superior at 2.60 times the normal). The scan put in evidence of the anomalies of the central nervous system (hydrocephaly, cerebellum hypoplasia) and of the heart (inters ventricular communication). In front of the combined risk bound to the maternal age (38years old) and the elevation of α foeto protein, the amniocentesis is practiced; the cytogenetics study on amniocyst had revealed the presence of a supplementary chromosome in the autosomal C group with a caryotype 47 XX + 9, meaning the trisomy 9. The review of the literature specifies the pejorative prognosis of the trisomy 9 fetus. The medical interruption of pregnancy has been practiced to the demand of the couple at 21 weeks gestational age and the foeto pathological exam put in evidence except the visceral lesions described to the scan, a bilateral harelip, a flattened face with the very low implanted ears and a supernumerary right finger.

Key words: Antenatal diagnosis-Trisomy9-Medical interruption of pregnancy.

INTRODUCTION

Les travaux de recherche sur les chromosomes et sur les anomalies de nombre et de structure sont menés depuis les années 50 et 60 [1, 2]. La trisomie 9 libre homogène, anomalie chromosomique rare, représente 2,7% des avortements chromosomiques et les fœtus trisomiques 9 qui survivent présentent des formes mosaïques de la maladie [3, 4].

La trisomie 9 peut donc être homogène ou en mosaïque et il est important de distinguer la mosaïque, la pseudo mosaïque et la trisomie 9 libre homogène. Les signes d'appel échographiques sont polymorphes et comprennent les anomalies du système nerveux central (SNC) et digestives, les malformations cardiaques, l'hygroma coli, les anomalies de la face, les

malformations des extrémités [5]. Un retard de croissance intra utérin est associé à la trisomie 9 et les enfants survivants présentent toujours un retard mental sévère.

Nous rapportons un cas de Trisomie 9 chez une patiente de 38 ans à l'occasion d'un diagnostic anténatal fait en présence d'une élévation de l' α foeto protéine.

OBSERVATION CLINIQUE

Madame G., âgée de 38 ans a consulté le 21 /04/ 2010 pour une aménorrhée de 7 semaines et 6 jours (date des dernières règles= 27/02/ 2010). Elle est 3^{ème} geste et dans ses antécédents il est noté une fausse couche spontanée en 2007 à 7 SA + 3 jours, une grossesse extra utérine gauche non rompue en 2008 traitée par

salpingectomie per coéloscopie. Depuis un an, elle était traitée pour une infertilité.

• **La grossesse actuelle était de déroulement normal.** L'examen clinique et obstétrical était sans particularité et l'échographie réalisée le même jour (21/04/2010) confirmait une grossesse évolutive de 7 SA + 5 jours (sac ovulaire de tonus normal, embryon unique de 12,2mm de longueur crânio-caudale, rythme cardiaque fœtal régulier à 155 bpm, couronne trophoblastique normale et vésicule vitelline centrale); les deux ovaires maternels étaient d'aspect normal et le corps jaune présent sur l'ovaire droit.

• L'examen échographique du 26/06/2010 à 12 SA + 6 jours (2^{ème} consultation prénatale) montrait un fœtus de bonne vitalité avec une morphologie sans particularité; la biométrie était normale (diamètre bipariétal = 23mm,



Figure 1



Figure 2

Aspects échographiques : dilatation ventriculaire cérébrale avec anomalie de la fosse postérieure

• **L'amniocentèse** était alors pratiquée et l'étude cytogénétique sur amniocyte révélait la présence d'un chromosome supplémentaire dans le groupe C avec un caryotype 47 XX + 9 signifiant une trisomie 9.

• **Une décision d'interruption médicale de grossesse (IMG)** avait été prise à la demande de la gestante devant ce syndrome poly malformatif viscéral associé à une trisomie 9; elle fut pratiquée le 21/07/2010. Le caryotype, 47 XX + 9 était confirmé à l'étude cytogénétique menée sur un échantillon du sang du cordon ombilical et sur une biopsie du placenta; il s'agissait d'une trisomie 9 libre homogène.

• **L'examen foetopathologique** a mis en évidence une fente labio palatine bilatérale, un visage aplati avec les oreilles très bas implan-

diamètre abdominal transverse = 18,2mm; longueur fémorale = 7,7mm; longueur crânio caudale = 60mm; clarté nucale = 1,9mm, pôle céphalique d'aspect normal).

Le risque lié à l'âge maternel (38 ans) avait conduit au dosage des marqueurs sériques le 24/06/2010 (à 17 SA + 1 jour) à la demande de la patiente; les taux étaient élevés : α FP = 102 UI/ml soit 2,60 fois la normale ; HCG = 4.21 UI/ml.

• **Les échographies ultérieures (15 & 21/07/2010) mettaient** en évidence un anamniotique, un retard de croissance in utero majeur (poids estimé à 212 g à 21 SA), une anomalie du SNC (ventriculomégalie associée à une anomalie de la fosse postérieure et une hypoplasie cérébelleuse) [figure 1 et 2] et du cœur (communication inter ventriculaire).

tées, un hypertélorisme et un doigt surnuméraire droit.

• **Les caryotypes parentaux** étaient normaux soit 46 XY pour le père et 46 XX pour la mère.

COMMENTAIRES ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

Le cas que nous avons rapporté présentait les caractéristiques suivantes en termes de risque: risque lié à l'âge maternel = 1/633; risque combiné de trisomie 21 (âge + marqueur) \leq 1/10000; taux d'AFP > 2 MdM, ce qui avait conduit au diagnostic anténatal de trisomie 9 libre homogène.

Le premier tableau de trisomie 9 libre homogène a été décrit à propos d'un nouveau-né présentant de multiples anomalies congénitales et décédé à 28 jours de vie [6]. Le dia-

gnostic de la Trisomie 9 est très rare. Les marqueurs sériques pour le dépistage de la Trisomie 21 et des anomalies chromosomiques doivent être proposés à toutes les gestantes à partir de l'âge de 38 ans entre 15 et 17 semaines d'aménorrhée (SA); mais sa sensibilité et sa spécificité n'étaient que de 70%, d'où l'intérêt accru de l'échographie [7].

Notre gestante était âgée de 38 ans et c'était à sa demande que le dépistage sérique de la Trisomie 21 par les marqueurs biologiques a été fait. Grâce à l'évolution des techniques

échographiques, on est actuellement en mesure de détecter des anomalies échographiques que l'on ne décelait pas auparavant [8]. Les signes d'appel échographiques de la trisomie 9 décrits dans la littérature étaient retrouvés dans notre observation. Ces signes rapportés par certains auteurs [5, 8] sont polymorphes et pouvaient associer un retard de croissance intra utérin, des anomalies du système nerveux central, de la face et du cou, [figure 3] des malformations cardiaques, rénales et des extrémités.



Figure 3 : Faciès post interruption médicale de grossesse : fentes palpébrales horizontales, front large, nez épaté, oreilles basses implantées [8]

Un retard mental est quasi constant parmi les nouveau-nés vivants. Le syndrome poly malformatif associé à la trisomie 9 et décrit par d'autres auteurs [9, 10, 11] concernait également la dilatation des ventricules latéraux dans la trisomie 9 partielle, l'agénésie du corps calleux, les malformations viscérales et le retard de croissance intra utérin majeur.

Le cas que nous avons rapporté était diagnostiqué grâce à l'étude cytogénétique sur amniocyte et confirmé par le prélèvement du sang du cordon ombilical par prélèvement des villosités chorales à la naissance; il s'agissait d'une trisomie 9 libre et homogène. Selon Saura [5] le liquide amniotique est le meilleur milieu de culture des cellules fœtales et d'établissement du caryotype fœtal.

En effet, les cellules présentes dans le liquide amniotique sont à l'origine des tissus fœtaux

divers. Dans certains cas, le diagnostic anténatal de trisomie 9 était fait à partir du sang du cordon prélevé par cordocentèse. Dans la littérature [5, 11, 12], il était aussi rapporté la trisomie 9 associée à une pseudo mosaïque, à des dysmorphies faciales, à des malformations squelettiques sévères et toujours à un retard de croissance intra utérin.

CONCLUSION

Le diagnostic anténatal de la Trisomie 9 libre homogène est difficile du fait des formes associées à un mosaïcisme. Notre observation reposait sur l'étude cytogénétique des amniocytes et était confirmée par des études similaires sur le prélèvement du sang du cordon ombilical et des villosités chorales. Il est capital de rappeler que si l'interruption médicale de grossesse a été pratiquée à la demande du couple, plusieurs enfants survivants avaient un retard mental sévère.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **TJIO J.H. and LEVEN A.** The chromosome number of men. *Hereditas*1956;42:1-6
2. **J DE GROUCHY (1963)** BMC Medical Genetics: Familial deletion 18p Syndrome case report. 1471-2350/7/60 prebul: *Journal of Nabo biotechnology*.
3. **JACOBS PA.** Epidemiology of chromosome abnormalities in man. *AM J Epidemiol* 1977;105: 180-191.
4. **JONES KL.** Smith's recognizable patterns of human malformation. Ed 5 Philadelphia Saunders 1997; 28-29.
5. **SANRA R, TRAORA W, LONGY RUFFIE M.** Prenatal diagnosis of trisomy 9. Six cases and a review of the literature. *Prenat Diag* 1995; 15:609-614.
6. **FEINGOLD M, ATKINS L.** Case report : a case of trisomy 9. *J. Med Genet* 1973; 10: 184-7.

7. **DORIN S et al.** Signes d'appel échographiques des aberrations chromosomiques. *J. Gynecol Obstet Biol Reprod* 1998; 27:290-297.
8. **VANDESTICHELE S et al:** Diagnostic antenatal d'une trisomie 9p partielle. *J. Gynecol Obstet Biol Reprod* 1997;26:630-632.
9. **SAMRT RD, VILJOEN DL, FRASER B:** Partial trisomy 9. Further delineation of the phenotype. *Am J. Med Genet* 1988; 31:947-51.
10. **BUSSANI MASTELLONE C, GIOVANNUCCI UZIELLI ML, GUARDUCCI S, NATHAN G :** Four cases of trisomy 9p Syndrome with particular chromosome rearrangements. *Ann Genet* 1991;34:115-9.
11. **BENCERRAF BR, PAUKER S, QUADE BS, BIEBER FR,** Prenatal sonography in trisomy 9. *Prenatal Diagn* 1992;12:175-81.
12. **CARDI VAN DEN BERG, SARVAN K.** Prenatal diagnosis of trisomy 9 cytogenetic, Fish, and DNA Studies. *Prenatal diagnosis* 1997;17(10):933-940.

**EVOLUTION DE LA RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES DANS LES
INFECTIONS BACTERIENNES COURANTES A COTONOU**



AFFOLABI D¹, ADE G¹, BANKOLE H², HOUNKPE C¹, SATCHI A²,
SOCLO DANSI E², ANAGONOU S¹

1 : Faculté des Sciences de la Santé, 01 BP 188 Cotonou, Bénin.

2 : Ecole Polytechnique d'Abomey-Calavi, 01 BP 2009 Cotonou, Bénin

Auteur correspondant: Dissou Affolabi Faculté des Sciences de la Santé 01 BP 188 Cotonou
Tel : 21 33 15 33 Email : affolabi_dissou@yahoo.fr

RESUME :

Afin d'apprécier l'évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques dans les infections courantes à Cotonou, nous avons effectué cinq études sur une période de 14 ans (entre 1992 et 2006) au laboratoire de bactériologie du Centre National Hospitalo-Universitaire Hubert Koutoukou Maga de Cotonou.

Le taux résistance de *Staphylococcus aureus* à l'oxacilline est resté élevé à 45,5% tandis que celui relatif à la gentamycine a doublé en moins de 10 ans (de 15,2% en 1997 à 33,2% en 2006). La résistance de *Escherichia coli* et de *Klebsiella spp* s'est amplifiée pour tous les antibiotiques testés à l'exception de la cefotaxime. En 2006, le taux de résistance à la ciprofloxacine, antibiotique très utilisé dans les infections urinaires était de 43,6% pour *E. coli* et de 32,3% pour *Klebsiella spp*.

La résistance bactérienne aux antibiotiques est en augmentation à Cotonou et la mise en place de mesures pour une utilisation rationnelle des antibiotiques apparaît comme une nécessité urgente.

Mots clés. Antibiotiques, résistance, Cotonou

SUMMARY

To assess the development of antibiotic resistance in common infections in Cotonou, we performed five studies in the bacteriology laboratory of the University Teaching Hospital Hubert Koutoukou Maga in Cotonou. These studies were performed during the period between 1992 and 2006.

Resistance of *Staphylococcus aureus* to oxacillin remained high at 45.5% while in less than 10 years, this resistance increased from 15.2% to 33.2% for gentamycin. For *Escherichia coli* and *Klebsiella spp*, the resistance rate increased for all antibiotics but cefotaxime. The resistance rate to ciprofloxacin, an antibiotic widely used in urinary tract infections, was 43.6% and 32.3% for *E. coli* and *Klebsiella spp* respectively.

Resistance to antibiotics is an increasing phenomenon in Cotonou. Guidelines for a rational use of antibiotics are urgently needed.

Key words. Antibiotics, resistance, Cotonou

INTRODUCTION

Les antibiotiques constituent le traitement de base des maladies bactériennes. Ils sont largement prescrits dans le monde. En effet, une à deux ordonnances médicales sur quatre contient au moins un antibiotique [1]. Cependant, cette antibiothérapie n'est ni toujours justifiée, ni toujours adéquate. Par exemple, dans une étude réalisée en 2006 dans les centres de santé non universitaires de Cotonou, seules 29,4% des prescriptions d'antibiotiques ont été jugées correctes [2]. Parmi les raisons qui expliquent ce faible taux de prescriptions correctes, on peut citer l'absence de directives nationales claires sur l'utilisation des antibiotiques dans des situations cliniques précises. L'élaboration de ces recommandations est donc une nécessité. Or, ces recommandations doivent se baser non seulement sur l'épidémiologie bactérienne locale mais également sur la prévalence de la

résistance des bactéries aux antibiotiques. Cette prévalence n'est pas toujours disponible en raison du peu d'études au Bénin sur la résistance bactérienne aux antibiotiques. Nous nous proposons d'analyser l'évolution depuis 1992, de la résistance aux antibiotiques de *Staphylococcus aureus* et de deux entérobactéries (*Escherichia coli* et *Klebsiella spp*) à Cotonou (la plus grande ville du Bénin) et de dégager les tendances évolutives de cette résistance.

MATERIEL ET METHODES

Entre 1992 et 2006, nous avons effectué cinq différentes études au laboratoire de bactériologie du Centre National Hospitalier et Universitaire Hubert Koutoukou Maga (CNHU-HKM) de Cotonou. Ces études ont été réalisées pour diverses infections à *S. aureus* et pour les infections urinaires communautaires à *Escherichia coli* et *Klebsiella spp*. Les caractéris-

tiques des études sont résumées dans le tableau I. Pour chaque étude, les échantillons ont été collectés consécutivement pendant la période mentionnée.

Aussi bien pour les souches de *S. aureus* que pour les entérobactéries, l'antibiogramme a été effectué par la méthode classique de diffusion en milieu gélosé (milieu de Mueller Hinton) [3]. Les critères du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie en vi-

gueur pendant la période d'étude, ont été utilisés pour l'interprétation des diamètres d'inhibition autour des disques d'antibiotiques [3]. Les souches à sensibilité intermédiaire ont été considérées comme résistantes.

Les données ont été saisies et analysées avec le logiciel epi info version 6. 04. Pour chaque germe, nous avons comparé les fréquences de résistance observées en 2006 à celle des années antérieures.

Tableau I. Résumé des cinq études

Germes étudiés	Période d'étude	Type de patients	Type d'échantillons	Techniques d'identification
<i>S. aureus</i>	1997 (janvier – mai)	Hospitalisés ou non	urines, pus, sperme, hémocultures, secrétions urétrales	coloration de Gram, culture sur milieu de Chapman, catalase, coagulase, DNase
	2000 (janvier - avril)			
	novembre 2005 – mai 2006			
Entérobactéries (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> <i>spp.</i>)	1992 (septembre à dé- cembre) 2006 (janvier –juin)	patients non hospi- talisés ou hospitali- sés pendant moins de 48 h	urines	coloration de Gram, galerie API 20 E (Biomérieux, France)

RESULTATS

Le tableau II présente les caractéristiques des patients et le nombre d'échantillons inclus dans chaque étude :

Tableau II. Caractéristiques des patients et nombre d'échantillons

Germes étudiés	Période d'étude	Type de patients (% de patients hospi- talisés)	Nombre d'échantillons
<i>S. aureus</i>	1997	48%	170
	2000	50%	130
	2005 – 2006	31%	224
Entérobactéries (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> <i>spp.</i>)	1992	patients non hospita- lisés ou hospitalisés	192
	2006	pendant moins de 48 h	194

Les tableaux III et IV présentent respectivement les résultats de l'antibiogramme de *S. aureus* et des deux entérobactéries les plus isolés (71,7% de l'ensemble des bacilles à Gram négatif) pour certains antibiotiques fréquemment utilisés, au cours des différentes périodes dans le même service.

Tableau III. Pourcentage de résistance aux antibiotiques de *S. aureus* isolés en 1997, 2000 et 2006

	1997		2000		2006	
	%	N	%	N	%	N
Pénicilline G	89,1	65	96,2	130	90,7	216
Amoxicilline + acide clavulanique			55,4	130	58,1	184
Oxacilline	53,8	170	47,7	130	45,5	224
Ciprofloxacine			22,3	130	36,4	217
Gentamycine	15,2	159	39,2	130	33,2	220
Erythromycine	37,4	158	46,1	130	38,6	119
Cotrimoxazole	55,3	118	59,2	130	69,0	200

Tableau IV. Pourcentage de résistance aux antibiotiques de *Escherichia coli* et *Klebsiella spp* dans les infections urinaires communautaires en 1992 et en 2006

Antibiotique	<i>Escherichia coli</i>		<i>Klebsiella spp</i>	
	1992, N=192	2006, N=108	1992, N=134	2006, N=31
Amoxicilline	84,8	94,3		
Amoxicilline + acide clavulanique		20,4		64,5
Carbénicilline	63,8		97,0	
Cefalotine	45,5	95,4	34,3	67,7
Cefotaxime	8,8	4,6	18,3	12,9
Acide nalidixique	15,7	45,4	27,0	48,3
Norfloxacine	6,3	38,9	8,5	38,7
Ciprofloxacine		34,6		32,3
Chloramphénicol	45,2	52,3	34,3	63,3
Cotrimoxazole	45,5	84,8	36,9	48,4
Gentamycine	15,6	25,2	9,0	16,1
Nethilmicine	7,0	40,7	4,4	40

DISCUSSION

Les différentes études montrent globalement une aggravation du phénomène de résistance aux antibiotiques à Cotonou aussi bien pour *S. aureus* que pour les deux entérobactéries. Des observations similaires ont été faites dans plusieurs régions du monde et notamment dans les pays d'Afrique Sub-Saharienne comme le Sénégal, la Centrafrique et Madagascar [4, 5, 6].

Pour *S. aureus*, le taux de méthicillino-résistance semble légèrement diminuer au fil des années mais il reste élevé et inquiétant. En effet, la prise en charge des infections à *S. aureus* résistant à la méthicilline nécessite en général l'utilisation de molécules très coûteuses comme les glycopeptides.

La résistance de *S. aureus* à la Pénicilline G qui a atteint son niveau le plus élevé en 2000 (96%) a cependant sensiblement diminué en 2006. La résistance à la gentamycine et à l'érythromycine a suivi la même tendance évolutive. En revanche, la résistance à la ciprofloxacine et au cotrimoxazole est en constante augmentation bien que la ciprofloxacine reste l'antibiotique le moins touché par le phénomène de la résistance avec la réserve que dans l'étude de 2006, le nombre de patients hospitalisés inclus est plus faible que celui des précédentes études.

Concernant les entérobactéries, en dehors des céphalosporines de 3^e génération (céfotaxime) dont le taux de résistance a peu évolué et est resté relativement faible, la résistance s'est sensiblement amplifiée pour tous les antibiotiques. En particulier, le cotrimoxazole n'est quasiment plus efficace dans les infections urinaires communautaires. Pour les entérobactéries étudiées, les fluoroquinolones sont les antibiotiques dont la résistance a connu la plus grande augmentation.

Alors qu'en 1992, le taux de résistance à la norfloxacine était inférieur à 10%, la résistance à cet antibiotique concerne en 2006 près de 4 patients sur 10. Si cette tendance se maintient, ces antibiotiques de choix dans les infections urinaires communautaires chez les adultes risquent d'être totalement inefficaces dans quelques années.

La résistance aux antibiotiques prend de l'ampleur dans tous les pays, en particulier les pays à faible revenu où pourtant les conditions économiques défavorables ne permettent pas une prise en charge appropriée des infections dues aux germes résistants [7]. Les causes de

ce phénomène sont essentiellement l'automédication par les patients et l'usage inapproprié des antibiotiques par des prescripteurs mal formés [2 ; 7]. En l'absence d'un programme bien établi de surveillance continue ou périodique de la résistance aux antibiotiques au Bénin, très peu d'informations sont disponibles sur ce sujet. Pourtant, la connaissance du niveau actuel de résistance aux antibiotiques dans le pays est nécessaire non seulement pour connaître l'ampleur réelle du phénomène mais également pour mettre en place des directives nationales sur la prescription des antibiotiques [8].

Un programme approprié devrait couvrir l'ensemble du territoire national. Cela nécessite des ressources financières, matérielles et humaines importantes. A défaut de réaliser des enquêtes nationales, des sites sentinelles pourraient être choisis pour estimer la prévalence de la résistance aux antibiotiques. L'un de ces sites pourrait être le CNHU-HKM qui a l'avantage surtout de disposer d'un laboratoire de bactériologie avec un personnel qualifié et qui réalise les tests de sensibilité aux antibiotiques. De plus, ce laboratoire a une grande expérience dans la conduite des enquêtes.

Cependant, les caractéristiques des patients reçus au CNHU-HKM, centre national de référence, peuvent ne pas correspondre totalement à celles des patients reçus dans les centres de santé non hospitaliers et/ou non universitaires. Par ailleurs, nous avons inclus dans l'analyse aussi bien les patients hospitalisés que ceux en ambulatoire.

Il est en effet bien connu que ces deux populations ne présentent pas les mêmes caractéristiques en termes de résistance aux antibiotiques ; les patients hospitalisés présentant plus de risque d'avoir une infection nosocomiale avec une probabilité plus élevée d'héberger des germes résistants [9, 10].

Enfin, certains antibiotiques comme l'imipénème (indiquée dans certaines infections aux BGN résistants), d'utilisation peu courante à Cotonou au moment des études, n'ont pas pu être testés.

Malgré ces limites, cette première approche globale de la résistance aux antibiotiques à Cotonou, permet au-delà des chiffres en valeurs absolues, de montrer les tendances évolutives de la résistance aux antibiotiques dans cette ville.

CONCLUSION

La résistance bactérienne aux antibiotiques dans les infections courantes est en augmentation à Cotonou. Le taux de résistance de *S. aureus* à l'oxacilline reste élevé et celui relatif à la gentamycine a doublé en moins de dix ans.

La résistance de *E. coli* et de *Klebsiella spp* s'est amplifiée pour tous les antibiotiques à l'exception de la céfotaxime. L'élaboration de directives nationales pour une utilisation rationnelle des antibiotiques apparaît donc comme une tâche urgente.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.

1. World Health Organisation. Interventions and strategies to improve the use of antimicrobials in developing countries: a review. Drug management program, WHO/CDS/DRS, Arlington ; 1st ed; 2001; 129p.
2. Affolabi D, Alidjinou KE, Dossou-Gbete L, Lankpeko CM, Paraiso MN, Anagonou SY. Evaluation de la prescription des antibiotiques en médecine ambulatoire à Cotonou, Bénin. Bull Soc Pathol Exot. 2009;102:110-2.
3. Acar, J., Bergogne-Bérézin, E., Chabbert, Y., Cluzel, R., Courtieu, A., Courvalin, P. *et al.* Communiqué 1991 du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Path Biol., 1991 ; 39 :737-40.
4. Dromigny JA, Ndoye B, Macondo EA, Nabeth P, Siby T, Perrier-Gros-Claude JD. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among Enterobacteriaceae uropathogens in Dakar, Senegal : a multicenter study. Diagn Microbiol Infect Dis. 2003 ;47:595-600.
5. Decousser JW, Pfister P, Xueref X, Rakoto-Alson O, Roux JF. Acquired antibiotic resistance in Madagascar : first evaluation. Med Trop (Mars). 1999 ;59:259-65.
6. Hima-Lerible H, Menard D, Talarmin A. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in Bangui, Central African Republic. J Antimicrob Chemother. 2003 ;51:192-4.
7. Okeke IN, Lamikanra A, Edelman R. Socioeconomic and behavioral factors leading to acquired bacterial resistance to antibiotics in developing countries. Emerg Infect Dis. 1999;5:18-27.
8. Lafaix C, Thabaut A, Daberna H, Dublanquet A, Dosso M. Intérêt de la surveillance de la sensibilité des bactéries pathogènes en zone intertropicale dans le cadre d'une rationalisation du médicament essentiel. Med. Mal. Inf., 1986 ; 4 :245-7
9. Croft AC, D'Antoni AV, Terzulli SL. Update on the antibacterial resistance crisis. Med Sci Monit. 2007; 13:103-18.
10. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. N Engl J Med. 2010 13; 362: 1804-13.



PHARMACOVIGILANCE ACTIVE DES COMBINAISONS THERAPEUTIQUES A BASE D'ARTEMISININE AU BENIN

Aurel Constant ALLABI¹, David KANMADAZO¹, Achille MASSOUGBODJI²

1-Unité de Pharmacologie, Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou, Université d'Abomey-Calavi, BENIN

2-Unité d'Enseignement et de Recherche en Parasitologie, Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou, Université d'Abomey-Calavi, BENIN

Correspondance : Aurel Constant ALLABI, MD, PhD, MPH, FellowClinResearch 01 BP 188 Cotonou – République du Bénin E-mail : acallabi@hotmail.com Tel : +229 95 73 49 00

RESUME

Les Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine (CTA) sont largement prescrites dans les pays endémiques pour la prise en charge en première intention du paludisme simple. Leur prescription à grande échelle nécessite l'implémentation d'un système de surveillance de leur sécurité. La présente étude avait pour objectif d'évaluer le profil de sécurité des Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine dans le district sanitaire de Cotonou au Bénin. Il s'agit d'une étude de pharmacovigilance active qui s'est déroulée de Juin à Août 2011 dans les formations sanitaires de Cotonou. Artemether-Lumefantrine est le plus prescrit des trois antipaludiques (avec une fréquence de 78,5%). Les patients ayant présenté au moins un évènement indésirable représentaient 14%. Les évènements indésirables dominants étaient des signes digestifs (3,5%), neurologiques (2,5%) et généraux (2%). Les cas suspectés d'échecs thérapeutiques concernent essentiellement les patients mis sous Artemether-Lumefantrine, avec une fréquence globale de 3,82%. L'implémentation de la pharmacovigilance au Bénin reste un défi. Mais les résultats ainsi obtenus démontrent la faisabilité de l'implémentation de la pharmacovigilance au Bénin.

Mots clés : Paludisme, Combinaison Thérapeutique à base d'Artémisinine, Pharmacovigilance.

SUMMARY

Artemisinin-based Combination Therapies are widely prescribed in endemic countries to treat uncomplicated malaria. The widespread prescription of these new drugs requires the implementation of a monitoring system for their safety in a real-life prescription. The present study aims to contribute to evaluate the safety profile of Artemisinin-based Combination Therapies including Artemether-Lumefantrine, Artesunate-Amodiaquine and Dihydroartemisinin-Piperaquine in the health district of Cotonou in Benin and to use the results for strengthening the national pharmacovigilance system of Benin. It is a prospective, observational study of active pharmacovigilance held from June to August 2011 in Cotonou. Among the three Artemisinin-based Combination Therapies studied, Artemether-Lumefantrine is the most prescribed (78.5%). The frequency of patients with at least one Adverse Event was 14%. Main Adverse Events are represented by digestive (3.5%), neurological (2.5%) and general (2%) symptoms. All suspected treatment failures are experienced by patients under Artemether-Lumefantrine, with an overall incidence of 3.82%. The implementation of pharmacovigilance is a challenging for Benin. But the implementation of this study and preliminary results obtained demonstrate its feasibility.

Key words : Malaria, Artemisinin-based Combination Therapy, Pharmacovigilance, Treatment failure.

INTRODUCTION

Au Bénin, le paludisme demeure un problème majeur de santé publique. En effet, les données épidémiologiques de 2008 révèlent que 43,5% des causes de recours aux soins sont dues au paludisme. Le taux d'incidence était de 14,3% avec une létalité évaluée à 15,7% [Ministère de la Santé, 2008].

Depuis quelques années, le Bénin comme la plupart des pays endémiques, est confronté à un véritable défi qu'est la résistance accrue de *Plasmodium falciparum* aux antipaludiques disponibles tels que la Chloroquine avec un échec thérapeutique à 85,7% et la sulfadoxine

- pyriméthamine avec un échec thérapeutique à 50% [Aubouy, 2007].

Afin de limiter la résistance croissante du parasite aux antipaludiques et de protéger les nouvelles molécules, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a recommandé depuis 2001 l'utilisation des Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine (CTA) [OMS, 2001]. L'efficacité et la tolérance de ces molécules sont rapportées dans différentes études menées à travers le monde [Makanga, 2009 ; Sinclair, 2009]. Leur utilisation a entraîné ces dernières années le déclin de l'incidence et de la morbidité du paludisme suscitant ainsi un grand espoir dans la lutte contre la maladie.

Toutefois, des données récentes ont suggéré l'émergence de résistance du parasite contre les dérivés endoperoxydés artémisniques [Noedl, 2008 ; Dondorp, 2009 ; White, 1999]. Face à ce signal, il urge de mettre en place un système de vigilance pour contrôler l'efficacité et la sécurité de ces molécules, ayant une longue tradition en Asie, mais d'apparition récente en Afrique sub-saharienne.

Ainsi, l'OMS a recommandé, en même temps que l'introduction des CTA dans de nombreux pays, la mise en place d'un système de pharmacovigilance pour évaluer leur sécurité d'emploi [World Health Organization, 2010]. Par ailleurs l'automédication, le recours fréquent à la médecine traditionnelle, les spécificités génétiques des populations et la prévalence des maladies endémiques comme l'onchocercose, la schistosomiase, le VIH/SIDA et la tuberculose sont des spécificités pouvant influencer le profil de sécurité des CTA dans notre contexte d'exercice. Or, il existe actuellement peu de données publiées sur la pharmacovigilance des CTA en situation réelle observationnelle en Afrique.

Ainsi, l'objectif de la présente étude était d'évaluer le profil de sécurité des CTA utilisés dans le district sanitaire de Cotonou.

MATERIEL ET METHODES

Type, période et cadre de l'étude

La présente étude s'est déroulée au Bénin et plus précisément dans des formations sanitaires de Cotonou. Il s'agit d'une étude de cohorte, consistant à collecter les événements indésirables suite à l'administration des CTA (AL, ASAQ ou DHAP), chez des patients diagnostiqués souffrant d'un paludisme simple. La collecte des événements s'est effectuée de façon active. Les moyens utilisés sont les appels téléphoniques, les visites à domicile ou les consultations.

Population d'étude (critères de sélection)

L'enquête a pris en compte un nombre total de 200 patients remplissant les critères d'inclusion. Tous les patients recrutés ont été suivis pendant 28 jours, de manière à collecter tous les événements indésirables présentés. Pour être inclus dans l'étude, le patient doit être atteint d'un paludisme simple (confirmé ou non par la biologie), avoir été mis sous CTA (artésunate-amodiaquine, artéméthérum-pipéraquine, ou dihydroartémisinine-pipéraquine), résider à proximité du centre de santé ou être accessible au téléphone et avoir donné son consentement éclairé écrit. Les gestantes au premier trimestre de gros-

sesse ne sont pas incluses dans cette étude. Les patients n'ayant pas honoré ou pris le CTA prescrit sont exclus de l'étude.

Méthodes de collecte des données

A l'enrôlement, un questionnaire de prétraitement a été administré afin de recueillir les données socio-démographiques, cliniques et le protocole thérapeutique. Une carte d'étude comportant le numéro d'étude du patient, les médicaments prescrits et les contacts des membres de l'équipe a été attribuée à chaque patient. Les patients ont été ensuite encouragés à présenter cette carte dans les centres de santé du réseau de l'étude s'ils présentent un événement indésirable survenant dans les 28 jours qui suivent la mise sous CTA.

Les patients ont été aussi encouragés à venir à la consultation de contrôle au troisième jour suivant la mise sous traitement. Ils ont également été contactés par téléphone aux deuxième, cinquième et dixième jours après la prescription médicale. Les patients sont suivis jusqu'à la résolution des événements indésirables.

Il est expliqué aux patients qu'un événement indésirable est une manifestation clinique indésirable survenant chez une personne exposée à un médicament, sans qu'il existe nécessairement un lien de causalité avec ce traitement.

Un événement ou effet indésirable est considéré comme grave s'il est létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité durable, ou provoquant ou prolongeant l'hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale.

Imputabilité des événements indésirables (méthodes d'imputabilité)

L'imputabilité des événements indésirables a été déterminée par la méthode française [Bégaud, 1985]. Cette méthode distingue une imputabilité intrinsèque, qui ne prend en compte que les informations concernant le cas clinique évalué, et une imputabilité extrinsèque basée sur les connaissances bibliographiques.

L'imputabilité intrinsèque est déterminée en se basant sur les critères chronologiques (délai d'apparition, évolution à l'arrêt du traitement, conséquences de la réadministration) et sémiologiques (sémiologie proprement dite de l'événement indésirable c'est-à-dire son allure clinique et/ou paraclinique, ainsi que l'existence d'éventuels facteurs favorisants

bien validés; la recherche d'autres causes, ces dernières peuvent être absentes après un bilan approprié ou possibles; les résultats des examens complémentaires spécifiques fiables). Le score d'imputabilité intrinsèque est finalement déterminé par la combinaison des critères chronologiques et sémiologiques [Bégaud, 1985].

L'imputabilité extrinsèque permet d'apprécier le degré de nouveauté de l'effet évalué. Ce dernier peut-être un effet notoire du médicament en question, bien décrit dans le dictionnaire des spécialités pharmaceutiques (B3), un effet non notoire publié seulement une ou deux fois ou indirectement prévisible (B2), un effet décrit ne correspondant aux définitions B3 et B2 (B1) ou un effet paraissant tout à fait nouveau, jamais publié et justifiant une publication (B0) [Bégaud, 1985].

Les deux composantes de la méthode française ont été utilisées dans le cadre de cette étude.

On parle d'effet indésirable médicamenteux si le lien de causalité est établi entre le médicament et l'évènement indésirable.

Nous appelons dans le cadre de cette étude, cas suspect d'échec thérapeutique, toute aggravation des signes cliniques après mise sous CTA, et ayant présenté une évolution favorable sous Quinine, associée à une parasitémie initiale J0 ou associée à une parasitémie positive après J0. Compte tenu des définitions précédentes, les cas suspects d'échecs thérapeutiques sont considérés comme des évènements indésirables graves.

Analyse statistique des données

L'analyse des données a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS version 17 (SPSS Inc. Chicago, USA). Les tests statistiques du Khi-2, le test exact de Fisher pour la comparaison des pourcentages et le test de Student pour la comparaison des moyennes ont été utilisés au seuil de 5%.

RESULTATS

Caractéristiques de la population d'étude

Au total 200 patients ont été inclus dans l'étude.

Le sex ratio (H/F) des patients était de 0,90. L'âge des patients variait de 2 mois à 88 ans avec une moyenne de 23 ans 6 mois [0, 81]. 78,5% (157) des patients étaient sous AL, 9,5%(19) sous ASAQ et 12% (24) sous DHAP. L'âge des patients sous ASAQ est significativement inférieur à celles des patients

sous AL et DHAP ($p < 0,01$). Par contre, il n'existe pas de différence significative entre les âges des patients sous AL et DHAP ($p > 0,05$).

Protocole et suivi thérapeutique

Répartition des patients selon le type de suivi

Aucun perdu de vue n'a été recensé lors de l'enquête. La détection active des EVI par téléphone est le type de suivi prépondérant (67,5%), et ce quelque soit le type de CTA.

L'entretien a été complet chez tous les patients enrôlés. Excepté le seul cas de surdosage, tous les patients ont respecté le traitement antipaludique prescrit.

Médicaments co-prescrits

On a noté une co-prescription d'antibiotiques chez 30,5% des patients, une co-prescription d'antalgiques chez 71,5% des patients et une co-prescription d'antipyrétiques chez 72% des patients.

Les différents antibiotiques co-prescrits aux patients étaient : amoxicilline (n= 24), association amoxicilline plus acide clavulanique (n= 21), ciprofloxacine (n= 10), métronidazole (n= 7), cotrimoxazole (n= 4), érythromycine (n=2), oxacilline (n=2), cloxacilline (n=2), ofloxacine (n=2), lincomycine (n=1), thiamphénicol (n=1).

Les antalgiques antipyrétiques prescrits sont: paracétamol (n= 124), métamizole (n= 7), acide acétyl-salicylique (n= 5), diclofénac (n= 4), ibuprofène (n= 4), meloxicam (n= 2), kétoprofène (n= 1). Le seul antalgique co-prescrit qui ne soit pas antipyrétique était le trémadol (n=1).

Evolution sous traitement

L'évolution a été favorable chez la plupart des patients. On a noté une évolution défavorable chez 6 patients mis sous AL. Parmi ces six (6) patients, cinq avaient présenté une aggravation des signes cliniques durant les trois premiers jours du traitement sous AL ayant conduit à poser le diagnostic du paludisme grave.

L'évolution de tous ces 5 cas a été favorable après la mise sous Quinine. Le sixième patient a présenté une régression de symptômes sous traitement AL puis une recrudescence à J₁₀. Son évolution a été aussi favorable sous Quinine.

Tous les patients ont bénéficié d'une parasitémie initiale et/ou d'une parasitémie au décours de l'aggravation des signes cliniques. Le résumé synoptique des cas suspects d'échec thérapeutique (ET suspects) est présenté dans le tableau I.

Tableau I: Présentation synoptique des cas suspects d'ET

Cas	ET1 suspecté	ET2 suspecté	ET3 suspecté	ET4 suspecté	ET5 suspecté	ET6 suspecté
Age	3 ans	22 mois	2ans	21 ans	3 ans	51 ans
Sexe	Masculin	Féminin	Masculin	Féminin	Féminin	Masculin
Poids (kg)	12	14	11	60,4	16	82
Symptômes présentés à l'admission	Fièvre	Fièvre, diarrhée	Fièvre, toux, fatigue	Fièvre, fatigue, myalgie	Fièvre, inappétence, constipation	somnolence, nausées, inappétence
Microscopie	Non faite	Positive	Non faite	Non faite	Non faite	Positive
Traitement antérieur	Efférgan®	Efférgan®	Novalgin®	Paracétamol	Clamoxyl	Néant
Antécédents	Néant	Néant	Néant	Néant	Néant	Diabète
Prise de tisanes	non	non	oui	oui	oui	oui
CTA prescrite	AL	AL	AL	AL	AL	AL
Posologie	20/120mg * 2	20/120mg *2	20/120mg* 2	80/480mg* 2	20/120mg*2	80/480mg*2
Médicaments coprescrits	Efférgan®	Dolko®, Orasel®-Zinc, Ultralevures®	Paracétamol, Multivitamines®, Amoxicilline	Paracétamol, Multivitamines®, Amoxicilline	Débridat®, Cétamyl®, Païdofébril, Tot'héma®	Revitalose®, Daonil®, Glucophage®
Mode de suivi	Consultation puis par téléphone	Par téléphone	Consultation et téléphone	Consultation	Consultation	Téléphone puis consultation
Adhérence au traitement et évolution sous traitement	- tel que prescrit, -Aggravation Traitement suivi des signes cliniques (aggravation, de la fièvre, survenue de vomissements) à J ₁ .	-Traitement suivi tel que prescrit, -Aggravation, des signes cliniques (survenue de vomissements et d'un état léthargique) à J ₁ .	-Traitement suivi tel que prescrit, -Aggravation des signes cliniques (aggravation de la fièvre, survenue de prostration) à J ₂ .	-Traitement suivi tel que prescrit, -Aggravation des signes cliniques (aggravation de la fièvre, survenue d'asthénie et de vomissements) à J ₁ .	-Traitement suivi tel que prescrit, -Aggravation, des signes cliniques (aggravation de la fièvre survenue de vomissements incoercibles) à J ₁ .	Traitement suivi tel que prescrit, -Rémission clinique pendant une semaine puis reprise des symptômes (céphalées, myalgies, asthénie, malaise).
Consultation de suivi	A J ₂ , dans le même centre	A J ₁ , dans un autre centre	A J ₄ , dans le même centre	A J ₂ , dans le même centre	A J ₁ , dans le même centre	A J ₁₀ , dans le même centre
Microscopie	Positive	Non faite	Positive	Positive	Positive	Positive
Traitement	Quinine	Quinine	Quinine	Quinine	Quinine	Quinine
Evolution	Favorable	Favorable	Favorable	Favorable	Favorable	Favorable

Evènements indésirables (EVI)

Vingt-huit patients (14 %) ont présenté des EVI pendant la période du suivi.

Le profil des EVI avec leurs fréquences respectives en fonction du type de CTA est présenté dans le tableau II. La fréquence des EVI signalés par les patients mis sous ASAQ était significativement inférieure à celle des patients mis sous AL et DHAP ($p < 0,05$). La distribution du nombre d'EVI présenté

par patient ne différait pas significativement en fonction du type de CTA ($p > 0,05$) (donnée non présentée).

Une association statistique significative a été trouvée entre la prise de tisanes avant la mise sous CTA et la survenue d'EVI (le rapport de cotes est égal à 3 avec un intervalle de confiance = [1,3-6,9] excluant donc 1). La prise de tisane serait alors un facteur de risque dans la survenue des EVI sous CTA. D'autres facteurs de risque n'ont pas été identifiés.

Tableau II : Effets indésirables présentés par les patients mis sous combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine à Cotonou, Bénin.

EVENEMENTS INDESIRABLES	AL	ASAQ	DHAP	Global	
	n	n	n	n	(%)
Asthénie	3	0	1	4	02%
Diarrhée	1	0	0	1	0,5%
Douleur abdominale	1	1	0	2	1%
Arthralgies	1	0	0	1	0,5%
Hypersomnie	1	0	0	1	0,5%
Hypotension artérielle	0	0	1	1	0,50%
Inappétence	0	0	1	1	0,5%
Insomnie	2	0	0	2	1%
Myalgies	1	0	0	1	0,5%
Nausées	2	0	0	2	1%
Prurit	1	0	0	1	0,5%
Etourdissements	3	0	2	5	2,5%
Acouphènes	1	0	0	1	0,5%
Vomissements	1	0	1	2	1%
ET suspectés	6	0	0	6	3%
EI excepté ET suspectés	18	1	6	25	12,5%
Global	24	1	6	31	15,5%

Les distributions des natures des événements indésirables entre les différents types de CTA ne sont pas significativement différentes.

Cependant, on observe que la fréquence d'EVI augmente avec le nombre de médicaments prescrits (Figure 1).

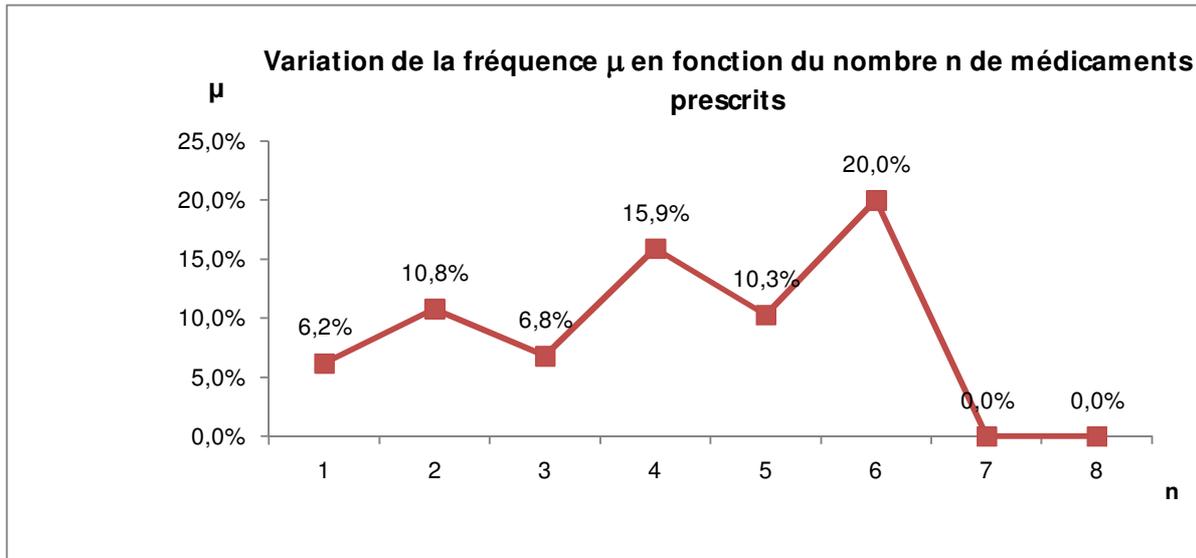


Figure 1: Variation de la fréquence d'évènement indésirable en fonction du nombre de médicaments prescrits.

μ : rapport du nombre de patients sous (n) médicaments ayant présenté au moins un EVI sur le nombre total de patients sous (n) médicaments.

Imputabilité des EVI

Imputabilité intrinsèque des évènements indésirables aux CTA

La figure 2 présente la distribution de l'imputabilité intrinsèque des EVI en fonction du type de CTA. Tous les EVI d'imputabilité vraisemblable, compatible, et douteuse sont considérés comme étant des effets indésirables (EFI) des CTA. La fréquence des EFI chez les patients mis sous CTA a été alors estimée à 12,5%. Elle était de 11,46% pour AL, 5,26% pour ASAQ et 25% pour DHAP.

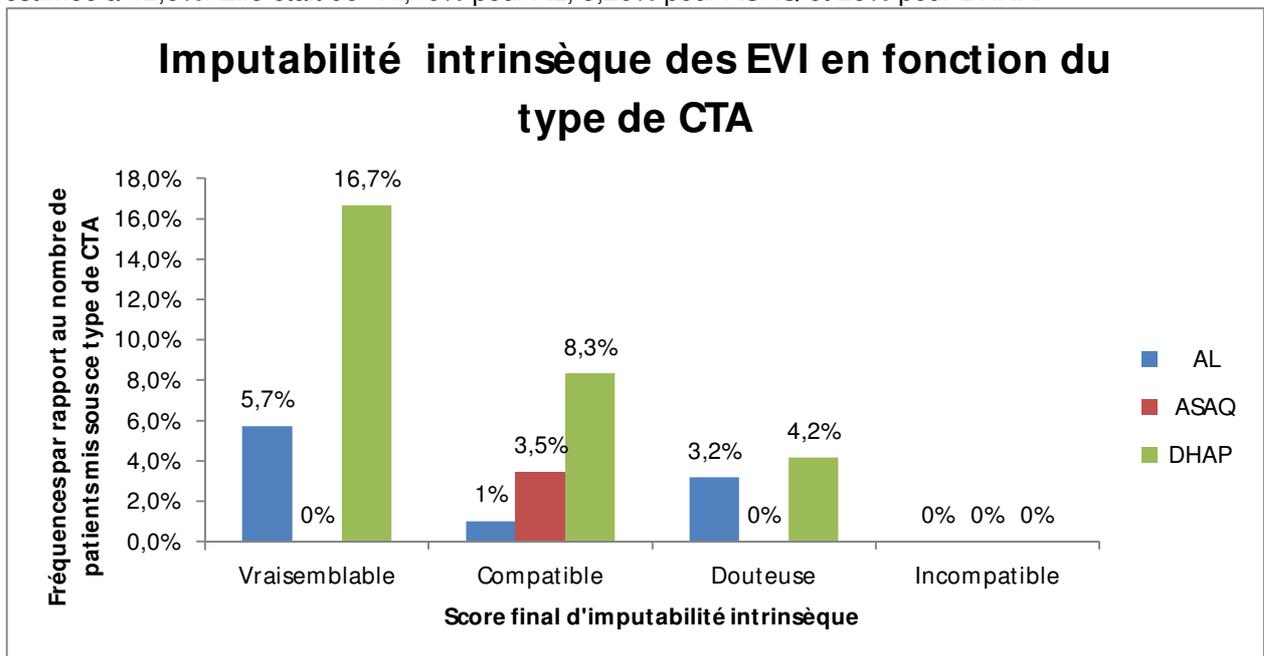


Figure 2 : Distribution de l'imputabilité intrinsèque des évènements indésirables en fonction du type de CTA.

Imputabilité extrinsèque des évènements indésirables en fonction du type de CTA

Les acouphènes constituaient le seul EVI imputable à AL et ayant pour cotation bibliographique B2. En effet, les troubles cochléo-vestibulaires ont été rapportés précédemment pour plusieurs antipaludiques (halofantrine, méfloquine, chloroquine, quinine). En particulier, de nombreux cas d'acouphènes sont imputés à la quinine dans la littérature. Quelques cas d'acouphènes imputés à AL ont été rapportés dans la littérature [Toovey, 2004].

Le seul EVI ayant pour imputabilité extrinsèque B0 était l'hypotension artérielle. Cet EVI a une imputabilité intrinsèque douteuse due au fait que le rôle de la ciprofloxacine ne pouvait être exclu. Cet EVI est survenu chez un homme de 44 ans dont les antécédents étaient sans particularité. Il avait été mis sous DHAP, ciprofloxacine (CIPROL®), paracétamol plus codéine (CODOLIPRANE®) et Arginine (POTENTIATOR®).

DISCUSSION

Nos résultats obtenus avec ASAQ doit être comparés avec prudence avec ceux obtenus avec les deux autres CTA. En effet, ASAQ a été prescrit essentiellement aux enfants de moins de 5 ans. La faible fréquence obtenue pour le groupe ASAQ (5,2%) comparée aux deux autres CTA étudiés (15,2% pour AL et 25% pour DHAP) peut-être due à la sous-notification prépondérante dans cette catégorie d'âge en raison de leur faible capacité de communiquer notamment aux parents.

La fréquence des EVI dans le cadre de notre étude de pharmacovigilance est inférieure à celle mentionnée pour la plupart des essais cliniques effectués avec les CTA [Abdulla, 2008 ; Hatz, 2008]. Par contre, elle est largement supérieure à celle de 0,025% obtenue par Kabanywany *et al* [2010] lors d'une étude passive de pharmacovigilance de AL en Tanzanie de 2007 à 2010.

Au cours d'une étude de pharmacovigilance passive menée en Ethiopie de 2005 à 2007 par Lemma *et al* [2010], le taux de notification spontanée était nul. Des taux de notification spontanée faibles ont été aussi obtenus lors des études menées au Mozambique et en Afrique du Sud [Sevene, 2008; Mehta, 2007]. En effet, l'approche passive de détection des EVI est basée essentiellement sur la notification spontanée et bien évidemment s'accompagne de son corollaire qu'est le niveau élevé de la sous-notification [Hazell, 2006].

En opposition, l'approche active de détection des EVI atténue l'impact de la sous-notification et devrait donc augmenter la fréquence des EVI. Il apparaît alors logique que la fréquence obtenue dans le cadre de notre étude soit supérieure aux fréquences obtenues au décours d'études de pharmacovigilance utilisant des approches passives de détection des EVI. Toutefois, bien que notre méthode de détection des EVI soit active, elle est basée sur la notification volontaire des patients. Et il est alors prévisible que certains déterminants (l'ignorance, le manque de confiance en soi, la léthargie, l'indifférence et l'insécurité pour rapporter les faits) liés à la sous-notification en pharmacovigilance passive [Bukirwa, 2008;

Lopez-Gonzalez, 2009] soient présents dans le cadre de cette étude.

L'évolution a été favorable pour la majorité des patients. En dehors des 6 cas ayant connu une évolution vers le paludisme grave, nous n'avons pas recensé d'évènements indésirables graves. Kabanywany *et al* [2010] ont observé un profil différent d'effets indésirables graves (céphalées intenses, vomissements incoercibles, dyspnée, convulsions, rash généralisé, détresse respiratoire, raideur articulaire, amnésie) et au total 16 cas pour une population de 168 603 patients mis sous CTA dans la zone d'étude. Toutefois, le nombre de cas ayant une évolution défavorable sous AL paraît élevé au regard des données existantes sur l'efficacité de ces médicaments [Abdulla, 2008 ; Hatz, 2008].

En effet, l'efficacité des CTA et de AL en particulier est en général supérieure à 95% [Abdulla, 2008 ; Hatz, 2008; Yavo, 2011 ; Falade, 2009]. Toutefois, il n'est pas exclu que certains cas suspectés d'échec thérapeutique recensés au cours de cette étude soient due en partie au développement de la résistance du *Plasmodium falciparum* à la combinaison thérapeutique AL. Une diminution de l'efficacité de AL avait été observée précédemment *in vitro* [Yang, 2003] ou lors d'études cliniques [Yeung, 2009 ; Noedl, 2008].

Ces données fort inquiétantes devraient augmenter la vigilance eu égard à la surveillance périodique de l'efficacité des CTA. Rappelons que les Echecs Thérapeutiques sont des EVI et leur notification fait partie intégrante de la pharmacovigilance.

Nous avons précédemment noté que les ET sont survenus surtout chez les enfants. L'augmentation concomitante de la fréquence de survenue des EVI imputables aux CTA avec l'augmentation du nombre de médicaments co-prescrits peut s'expliquer par une augmentation des facteurs de risque, conséquence par exemple des interactions pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques.

La formation à l'usage rationnel des médicaments devrait contribuer substantiellement à la réduction de la polymédication dans les situations inutiles.

D'autres facteurs favorisant n'ont pas été identifiés, la faible taille de notre population d'étude étant une des limites pour la détection des associations dans un contexte statistique d'analyses multiples.

Quand bien même la méthode de détection des EVI est active, l'étude reste observationnelle et comporte alors tous les biais inhérents à cette approche comme les facteurs confondants. Ainsi la faible fréquence des EVI observée avec le groupe ASAQ peut être essentiellement due au très faible de notification chez les enfants de moins de 5 ans.

CONCLUSION

La mise en place de la pharmacovigilance des CTA est un défi pour le Bénin. Mais l'implémentation de la présente étude et les résultats préliminaires ainsi obtenus démontrent largement sa faisabilité. Il n'est pas encore sûr que la présente étude apporte un

éclairage nouveau sur la sécurité d'emploi des CTA, les éventuelles interactions entre les CTA et les autres médicaments ou entre les CTA et plantes médicinales. Il sera fortement utile d'implémenter plusieurs approches méthodologiques afin de permettre la détection des EFI rares, les EFI pouvant survenir après administration de doses répétées.

Des études plus spécifiques de pharmacocinétique et pharmacodynamie seront également nécessaires pour cerner davantage la sécurité de ces médicaments.

La surveillance permanente de l'efficacité des CTA doit rester une activité intégrante de la pharmacovigilance. De toute façon, l'implémentation de la présente étude boostera la mise en place du système de pharmacovigilance au Bénin. Elle constituera un exemple et servira de plaidoyer pour son déploiement.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abdulla S, Borrmann S, et D'Alessandro U. (2008) Efficacy and safety of artemether lumefantrine dispersible tablets compared with crushed commercial tablets in African infants and children with uncomplicated malaria: a randomised, single-blind, multicentre trial. *Lancet* ; 372 (9652) :1819-27.
- Aubouy A, Fievet N, Bertin G *et al.* (2007) dramatically decreased therapeutic efficacy of chloroquine and sulfadoxine pyrimétamine, but not mefloquine, in southern Benin. *Trop Med Int Health* ; 12 (7) : 886-94.
- Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, et Lagier G. (1985) Unexpected or toxic reaction assessment (imputation). Actualization of the method used in France. *Thérapie*; 40 (2) : 111-8.
- Bukirwa H, Nayiga S, Lubanga R *et al.* (2008) Pharmacovigilance of antimalarial treatment in Uganda: community perceptions and suggestions for reporting adverse events. *Trop Med Int Health* ; 13 (9) : 1143-52.
- Dondorp AM, Nosten F, et Poravuth YI. (2009) Artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* malaria. *N Eng J Med* ; 361 (17) : 455-67.
- Falade C, et Manyando C. (2009) Safety profile of Coartem®: the evidence base. *Malar J* ; 8 Suppl 1:S6.
- Hatz C, Soto J, Nothdurft HD *et al.* (2008) Treatment of acute uncomplicated *falciparum* malaria with artemether/lumefantrine in non-immune populations: a safety, efficacy and pharmacokinetic study. *Am J Trop Med Hyg*; 78(2) : 241-7.
- Hazell L et Shakir SA. (2006) Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* ; 29 (5) : 385-96.
- Kabanyanyi AM, Mulure N, Migoha C *et al.* (2010) Experience of safety monitoring in the context of a prospective observational study of artemether-lumefantrine in rural Tanzania: lessons learned for pharmacovigilance reporting. *Malar J* ; 9 (14) : 205.
- Lemma H, Byass P, Desta A *et al.* (2010) Deploying artemether-lumefantrine with rapid testing in Ethiopian communities: impact on malaria morbidity, mortality and healthcare resources. *Tropical Medicine and International Health* ; 15 (2) : 241-50.
- Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, et Figueiras A. (2009) Determinants of Under Reporting of Adverse Drug Reactions: A Systematic Review. *Drug Safety* ; 32 (1) : 19-31.
- Makanga M, et Krudsood S. (2009) The clinical efficacy of artemether/lumefantrine (Coartem). *Malar J* ; (8) Suppl 1: S5.
- Mehta U, Durrheim D, et Mabuz A. (2007) Malaria pharmacovigilance in Africa: lessons from a pilot project in Mpumalanga Province, South Africa. *Drug Saf* ; 30 (10) : 899-910.
- Ministère de la Santé. (2008) Annuaire des statistiques sanitaires MSP/DPP/SSDRO, Bénin, 184 p.
- Noedl H, SE Y, Schaefer K *et al.* (2008) Artemisinin Resistance in Cambodia 1 (ARC1) Study Consortium. Evidence of artemisinin-resistant malaria in western Cambodia. *N Engl J Med* ; 24 (59) : 2619-20.

- Organisation Mondiale de la Santé. (2001) *Les combinaisons thérapeutiques antipaludiques*. Rapport d'une consultation technique de l'OMS, Genève. *WHO/CDS/RBM/2001*, 35 p.
- Organisation Mondiale de la Santé. (2004) Evaluation et surveillance de l'efficacité des antipaludiques dans le traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum* non compliqué, OMS Genève, Document WHO/RBM/2003.50, 98 : 261-267.-
- Sevene E, Mariano A, Mehta U *et al.* (2008) Spontaneous adverse drug reaction reporting in rural districts of Mozambique. *Drug Saf* ; 31 (10) : 867-76.
- Sinclair D, Zani B, Donegan S, Olliaro P, et Garner P. (2009) Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated malaria. *Cochrane Database Syst Rev* ; 8 3 : CD007483.
- Toovey S et Jamieson A. (2004) Audiometric changes associated with the treatment of uncomplicated *falciparum* malaria with coartemether. *Trans R Soc Trop Med Hyg* ; 98 (5) : 261-7.
- White NJ. (1999) Delaying antimalarial drug resistance with combination chemotherapy. *Parasitologia*; 41 (1-3) : 301-8.
- World Health Organization. (2010) *Malaria Treatment Guidelines*. WHO, Geneva.
- World Health Organization. (2010). The Safety of Medicines in Public Health Programmes pharmacovigilance an essential tool. WHO, Geneva
- Yang H, Liu D, et Yang Y. (2003) Changes in susceptibility of *Plasmodium falciparum* to artesunate in vitro in Yunnan Province, China. *Trans R Soc Trop Med Hyg* ; 97 (2) : 226-8.
- Yavo W, Faye B, Kuete T *et al.* (2011) Multicentric assessment of the efficacy and tolerability of dihydroartemisinin-piperazine compared to artemether-lumefantrine in the treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in sub-Saharan Africa. *Malaria J* ; 10 : 198.
- Yeung S, Socheat D, Moorthy VS, et Mills AJ. (2009) Artemisinin resistance on the Thai-Cambodian border. *Lancet*; 24 (374) : 1418-9.

ASPECTS ANATOMOPATHOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES DES TUMEURS OSSEUSES PRIMITIVES AU CNHU-HKM DE COTONOU

MADOUYOU S¹., AKELE-AKPO M.T²., HANS-MOEVI A.A¹., EWASSADJA V¹., GANDAHO H¹., PADONOU J¹.

1-Clinique Universitaire d'Orthopédie Traumatologie et de Chirurgie Réparatrice (CUTO-CR) Centre National Hospitalier et Universitaire (CNHU) Hubert K. MAGA de Cotonou
2-Laboratoire d'Anatomie Pathologie et de Cytologie. Faculté des Sciences de la Santé (F.S.S.) de Cotonou

Auteur correspondant : Docteur MADOUYOU Soumaïla 06 BP 731 Akpakpa PK3 Cotonou (Bénin) Email : ismaelmadouyou@hotmail.com Tel.: 00 (229) 90018182 - 97132183



RESUME

Une étude rétrospective non exhaustive de 32 cas de tumeurs osseuses primitives, a été menée du 1er janvier 1991 au 31 Décembre 2004 au CNHU/HKM de Cotonou. Les auteurs rapportent leurs résultats de l'analyse des aspects anatomopathologiques et thérapeutiques de ces tumeurs. L'examen histologique a été fait dans 22 cas (68,75%) et seulement 13 résultats parvenus (40,62%). La forme histologique la plus rencontrée était le chondrome. Le délai de consultation était tardif avec une moyenne de 4ans. C'est une pathologie du sujet jeune plutôt de sexe masculin (sex-ratio de 1,3). Le traitement en cas de tumeur maligne a été essentiellement chirurgical : l'amputation 40%, l'exérèse de la tumeur 50%. Seuls 2 patients avaient pu bénéficier d'une chimiothérapie du fait de son coût élevé tandis que la radiothérapie n'était pas disponible chez nous. Nous avons obtenu globalement 13 cas de guérison, soit 37,5% avec une mortalité 3,12%. Le problème récurrent du suivi des patients a été mis en exergue.

Mots clés : tumeur osseuse primitive, anatomopathologie, thérapeutique, chirurgie.

ABSTRACT

By a non exhaustive retrospective survey of 32 cases of primitive bony tumors, led from January 1st, 1991 to December 31, 2004 in the CNHU/HKM of Cotonou, the authors return their results of the analysis of the anatomopathological and therapeutic aspects of these tumors. Only 13 (40.62%) histological shape have been obtained. The histological shape the more met was the chondrome. The delay of consultation was belated with an average of 4ans. It is rather a pathology of the young topic of masculine sex (sex-ratio of 1.3). The treatment in case of shrewd tumor was essentially surgical: the amputation 40%, the exérèse of the tumor 50%. Only 2 patients could have benefitted from a chemotherapy because of his elevated cost while the radiotherapy was not available at home. We got 13 cases of recovery, either 37.5% with a mortality 3.12%. The recurrent problem of the follow-up of the patients has been put in inscription.

Key words: primitive bony tumor, anatomopathologic, therapeutic, surgery.

INTRODUCTION

La pathologie tumorale de l'os reste une pathologie heureusement peu fréquente parmi les affections de l'appareil locomoteur [15]. Les tumeurs osseuses peuvent être secondaires ou primitives. Ces dernières peuvent être bénignes ou malignes [8]. Dans les pays à infrastructures développées, les aspects épidémiologiques sont bien connus ; le diagnostic est bien codifié et basé sur des éléments cliniques, radiologiques et surtout anatomopathologiques. Le traitement adapté fait appel à des moyens médicamenteux, instrumentaux, chirurgicaux et de radiothérapie [8]. Dans notre sous-région ouest-africaine à infrastructures limitées et au Bénin en particulier, très peu de données existent sur les tumeurs osseuses primitives [26]. La confirmation de leur diagnostic par l'examen anatomopathologique n'est pas souvent faite en raison du manque parfois de laboratoire et/ou de réactifs. A cela s'ajoute le coût élevé de ces examens pour des populations démunies. C'est pourquoi il nous a paru

important d'initier ce travail dont l'objectif est d'évaluer les aspects anatomopathologiques et thérapeutiques des tumeurs osseuses primitives au CNHU/HKM de Cotonou.

MATERIEL ET METHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective à visée descriptive et analytique, menée du 1er Janvier 1994 au 31 Décembre 2007, à la Clinique Universitaire de Traumatologie- Orthopédie et de Chirurgie Réparatrice (CUTO -CR) du CNHU/ HKM de Cotonou. La population d'étude était constituée des patients hospitalisés pour une tumeur osseuse primitive pendant la période d'étude. Les données recueillies avaient porté sur les paramètres épidémiologiques (âge, sexe, circonstances de découverte), cliniques (signes fonctionnels, signes généraux, signes physiques), paracliniques (radiologie, biologie, histologie) et thérapeutiques (chimiothérapie, médicamenteux, chirurgie). On été inclus dans cette étude, les patients dont les dossiers comportaient une

observation médicale et des clichés de radiographie de la région siège de tumeur. Le diagnostic de tumeur osseuse primitive a été posé sur la base des arguments cliniques (douleur, tuméfaction dure, fracture spontanée impotence fonctionnelle, etc...), radiologiques (aspect remanié de l'os à type de lyse et/ou condensation), et anatomopathologiques (examen histologique) Le traitement non opératoire a été la chimiothérapie, et/ou le traitement adju-

vant (antalgiques, antibiotiques). Le traitement opératoire avait utilisé plusieurs techniques telles que la résection tumorale, +/- greffe osseuse et ostéosynthèse ou contention plâtrée, l'amputation, etc.... Le recueil des données et le dépouillement ont été faits sur la base d'une fiche d'enquête prévue à cet effet. Les données ont été analysées à l'aide du logiciel Epi Info version 3.3.2 pour obtenir les différentes fréquences.

RESULTATS

Aspects épidémiologiques

L'étude a concerné 32 patients dont 18 hommes contre 14 femmes, soit une sex-ratio de 1,3. L'âge moyen de ces 32 patients était de 30,88 ans avec des extrêmes de 16 et 65 ans (tableau I). La tranche d'âge la plus concernée était celle de 16 à 50 ans avec 21 cas (65,6%). La fréquence de ces tumeurs était 2,3 cas par an dans notre étude (32 cas en 14 ans).

Tableau I : Répartition des patients en fonction du sexe et de l'âge

Sexe / Age	Masculin	Féminin	Total
	16 à 30 ans	7	6
30 à 50 ans	5	3	8
50 ans et plus	6	5	11
Total	18	14	32

Aspects cliniques

Le délai moyen à la consultation était de 4 ans avec des extrêmes de 25 jours et 22 ans. Un seul patient a consulté avant un mois alors que pour 5 patients, le délai à la consultation n'avait pas été précisé.

Cinq des 32 cas de tumeur osseuse primitive ont été découverts suite à une fracture pathologique. Dix (10) patients ont été reçus pour douleur du membre sans tuméfaction ; 7 patients ont été reçus pour tuméfaction au niveau d'un segment de membre dont 4 cas de tuméfaction non douloureuse. Pour 10 autres patients, les circonstances de découverte n'ont pas été précisées.

Pour les 7 patients porteurs de tuméfactions, celles-ci étaient de type inflammatoire dans 3 cas (fig. 1-cas n° 7) et de consistance osseuse, non inflammatoire dans 4 cas.



Figure 1 : Volumineuse tumeur de la cuisse (cas n°7)

D'autres caractéristiques cliniques tels que l'aspect de la peau, l'ulcération cutanée (tumeurs ulcéro-bourgeonnantes etc .) de ces tuméfactions n'ont pas toujours été précisées dans les dossiers.

La présence d'adénopathie satellite n'a été notée chez aucun patient de cette étude. Toutes les tumeurs de notre série étaient localisées aux membres : 22 fois aux membres pelviens (68,75%%), et 10 fois aux membres thoraciques (31,25 %), (tableau II).

Tableau II : Répartition des tumeurs selon leurs sièges anatomiques sur les segments osseux

Segment osseux	Humérus	Ulna	Radius	Fémur	Tibia	Fibula
	1	1		3	1	1
					3	
					1	2
		1		4		
		1	2	3		2
Total	5	3	2	11	6	5

Aspects anatomopathologiques

Pour 9 patients (40,91%), la pièce d'examen histologique était obtenue à partir d'une biopsie avant la mise en œuvre du traitement. Pour les autres, l'examen anatomo-pathologique a été réalisé après exérèse de la tumeur ou amputation. Les résultats d'examens histologiques de 13 patients des 22 demandes (59,09%) avaient été obtenus. Les 22 demandes représentaient 68,75% des 32 cas de notre série. Les 9 résultats d'examens histologiques des 22 demandes (40,91%), qui n'étaient pas parvenus comprenaient : 4 pièces d'exérèse biopsique tumorale et 5 pièces d'amputation.

Le tableau III résume les différents types histologiques de tumeurs bénignes rencontrées. Le chondrome était le type de tumeur le plus fréquemment rencontré avec 38,46% des cas de tumeurs confirmées, suivi des ostéomes et des tumeurs à cellules géantes. Les 3 cas de tumeurs malignes de ce groupe comprenaient le chondrosarcome, l'ostéosarcome, le carcinome spinocellulaire avec 1 cas pour chaque type histologique.

Tableau III : Répartition des tumeurs bénignes confirmées

Type Histologique	Effectif	Pourcentage
Chondrome	5	50%
Ostéome	2	20%
Tumeur à cellules géantes	2	20%
Hémangiome	1	10%
Total	10	100%

Sur la base des données cliniques et radiologiques (fig. 1-3 , cas n° 7), 17 des 19 tumeurs non confirmées par l'anatomie pathologie, avaient été classées malignes.

Ainsi, globalement, nous avons enregistré 12 cas de tumeurs bénignes (37,5%) contre 20 tumeurs malignes (65,62%) sur des bases cliniques, radiologiques et/ou histologiques.



Figure 2 : Image radiologique caractéristique des ostéosarcomes (cas n°7)



Figure 3 : Métastases pulmonaires avec les images caractéristiques en « lâcher de ballons » (cas n°7)

Aspects thérapeutiques

Le traitement a consisté en une exérèse biopsique de la tumeur dans 16 cas (50%) avec greffe osseuse d'emblée pour 2 patients.

L'amputation a été pratiquée 8 fois (40%) dans le groupe des 20 cas de tumeurs considérées malignes.

Un traitement orthopédique complémentaire a été pratiqué dans 4 cas, 3 cas de contention plâtrée et 1 cas d'orthèse de doigt.

Dans un cas, deux broches avaient servi au maintien d'un greffon osseux (baguette d'os cortico-spongieuse iliaque) au 1/3 distal du radius avant la confection d'un plâtre brachio-antébrachio-palmaire.

Sept (07) patients avaient bénéficié d'un traitement médical complémentaire : traitement de confort (05 cas) fait d'antalgique type Temgésic, d'antibiothérapie et de chimiothérapie à base d'Endoxan, Oncovin, Adreblastine, Méthotrexate dans 2 cas.

Enfin une ponction pleurale a été réalisée pour métastases pulmonaires avec complications respiratoires dans 1 cas.

Dix sept (17) patients (53,12%), avaient été perdus de vue au cours de la prise en charge (hospitalisation et suivi) dont 4 par évasion en cours d'hospitalisation, 6 cas de sortie contre avis médical. Dans 5 cas, les patients n'avaient pas les ressources financières pour se prendre en charge, tandis que pour 2 cas, les raisons ne sont pas connues.

DISCUSSIONS

Notre étude comporte des biais, de part son caractère rétrospectif et monocentrique puisque ne concernant que le seul service d'orthopédie adulte. Par ailleurs, 9 patients sur 32 seulement avaient pu bénéficier d'une biopsie avant le traitement proprement dit. Selon les critères thérapeutiques de CAMPANACCI M. et RUGGIERI P. [8], notre plateau technique était insuffisant pour une prise en charge adéquate et optimale de ces patients [8]. L'absence parfois de diagnostic étiologique par un examen histologique avant traitement définitif (9 patients seulement sur 32 avaient bénéficié d'une biopsie). Enfin, se pose le problème récurrent du suivi des patients. En effet, plus d'un patient sur 2 avait été perdu de vue soit en cours d'hospitalisation soit après la sortie de l'hôpital.

La tumeur primitive de l'os est une pathologie du sujet jeune selon plusieurs auteurs [15,8,6]. Dans notre population d'étude, l'âge moyen était de 30,88 ans (16 à 65 ans), ce qui correspond à celle de la plupart des séries [15, 26,6]. Les hommes sont les plus concernés avec une sexe ratio de 1,3 pour l'ensemble de nos cas comme dans la série de CORSAT et al [12]. Toutefois lorsqu'il s'agit de l'analyse des tumeurs confirmées par l'anatomopathologie, la tendance s'inverse avec huit (08) femmes et cinq (05) hommes

soit une sexe ratio de 0,62. Il n'y a pas de différence significative sur la répartition selon le sexe contrairement aux résultats de PEKO J. et al [26] dans leur étude qui concernait uniquement les tumeurs malignes primitives à Brazzaville.

Dans tous nos cas, l'atteinte concernait les membres, essentiellement les membres pelviens avec 22 cas (68,75%). Selon les données de la littérature, les tumeurs osseuses sont majoritairement situées aux membres. Nous n'avons pas noté dans notre étude des localisations au niveau des os du tronc comme certains auteurs [1, 25, 13,24, 3, 29, 16,22]. Le délai de consultation dans notre série avait souvent été long et tardif (4 ans en moyenne). Cela s'explique par le fait que dans les pays en développement, la plupart des patients consultent d'abord les tradithérapeutes ou les cabinets médicaux ne disposant pas de spécialiste. Toutefois, nous n'avons pas noté des cas compliqués à type de compression par exemple de voies urinaires par de volumineuses tumeurs à la racine du membre comme MNIF et al. [24]. Si l'on considère le potentiel de transformation maligne de certaines tumeurs bénignes dans le temps [15, 8, 6, 5], on est bien tenté de se poser la question de savoir si ce long délai à la consultation n'influe pas sur le pourcentage élevé des tumeurs malignes dans les pays en développement.

Nous avons enregistré dans notre série cinq cas de fractures pathologiques. La survenue d'une fracture pathologique est généralement associée à une métastase osseuse d'une tumeur maligne ostéophile. Il peut s'agir parfois d'une authentique tumeur primitive, il importe donc d'y penser [28,4].

Notre diagnostic a été essentiellement basé sur les éléments cliniques et radiologiques dans 19 cas (59,37%). Il est admis que seul un diagnostic histologique précis, nécessitant parfois des moyens techniques importants, permet de différencier des tumeurs parfois très semblables et donc de prodiguer un traitement adapté et adéquat [11,13, 10]. Un des patients de ce groupe avait présenté une volumineuse tumeur du 1/4 distal du fémur gauche avec des images en « feu d'herbes » à la radiographie standard (fig. 1, 2). Considérée comme tumeur maligne, le traitement a été l'amputation au 1/3 moyen de la cuisse dans ce cas. La douleur peut être le seul symptôme révélateur d'une tumeur osseuse primitive surtout dans les tumeurs rares et souvent bénignes [31].

L'examen histologique de la pièce a été demandé. Secondairement, le patient a été de

nouveau hospitalisé pour une récurrence locale et des métastases pulmonaires en « lâcher de ballon » (fig. 3).

Notons que les résultats d'examen histologique de ce patient n'ont jamais été disponibles jusqu'à cette 2^{ème} hospitalisation. C'est l'attitude typique de nos patients des pays du sud qui dès qu'ils bénéficient d'une exérèse ou d'une amputation se croient guéris et ne prennent plus en considération les examens. Concernant toujours ce cas, c'est posé la question de savoir, si l'intervention chirurgicale n'avait pas déclenché une flambée de la tumeur? Selon AKKADAR et al [1], DELLOYE C. [15] et CAMPANACI et al [8], cette manière de faire peut induire des traitements excessifs ou insuffisants voire dangereux et des erreurs.

Ainsi alors que nos résultats globaux montraient une prédominance des tumeurs malignes avec 62,50% des cas, ces dernières ne représentaient plus que 23,08% des 13 cas dont le diagnostic a été confirmé par l'anatomopathologie. Ce résultat sur la base de l'étude histologique correspond à ceux de la littérature [15, 8,26]. Les tumeurs bénignes deviennent alors majoritaires avec 10 cas sur 13 (76,92%). L'intérêt d'un diagnostic sur la base de l'anatomopathologie n'est plus à démontrer comme l'ont prouvé CONTESSO et al en 1987 [11] LE GOUDEVÈZE et al [23] ont pu ainsi conserver une PTH par exérèse à la tréphine d'un ostéome ostéoïde situé en aval d'une prothèse et simulant une intolérance de cette dernière.

Les exostoses (chondromes) étaient les plus fréquentes de nos cas de tumeurs bénignes confirmées avec 50%. Ce taux est supérieur à celui de A. AKADDAR et al [1] qui est de 36 à 40%. Nous n'avons retrouvé que 2 cas de tumeurs à cellules géantes (TCG) soit 15% de l'ensemble des 13 tumeurs confirmées et 20% de nos cas de tumeurs bénignes, soit moins d'un cas par an. Ces tumeurs ne sont pas fréquentes puisque nos résultats sont conformes à ceux retrouvés par V. BOCO, M. LAWSON et H. ODOULAMI [6] dans une étude antérieure réalisée dans le service avec seulement 5 cas recensés en 12 ans soit 1 cas environ tous les 2 ans.

Il en est de même pour Fraquet N. [19] contrairement à LE GOUDEVÈZE [23]. Nous pensons que les ostéomes ostéoïdes ne sont pas fréquents (moins d'un cas par an dans notre série). Nous n'avons pas toujours respecté la démarche tactique de diagnostic proposée par DUJARDIN F. [17] pour la prise en charge des tumeurs osseuses. En effet, pour 19 patients

sur les 32 (57,57%), la décision thérapeutique a été essentiellement guidée par la clinique et la radiologie, soit dans plus d'un cas sur deux. Les résultats d'examens histologiques de 9 de ces patients n'étaient pas disponibles bien que demandés. Il s'agissait de 4 cas de biopsie et 5 pièces d'amputation. Cette situation pourrait s'expliquer par le fait que l'examen histologique était peu accessible chez nous (nombre limité d'anatomopathologistes, manque de réactifs parfois, coût de revient de l'examen élevé et entièrement à la charge du patient démuné dans la majorité des cas). Concernant les 10 cas pour lesquels l'examen histologique n'a pas été demandé, on note : 6 cas de patients, qui étaient à un stade très avancé de la maladie, 3 cas d'amputation chez des patients indigents, et 1 cas de refus de tout geste chirurgical par le patient. Notons que dans un cas du groupe des 6 premiers, l'étape terminale de la maladie avait d'ailleurs justifié l'abstention thérapeutique. Lorsqu'il s'agit de tumeur bénigne lytique, nous avons effectué le curetage comblement osseuse avec surveillance comme d'autres auteurs [6,31] car les récurrences sont fréquentes.

Pendant que les pays occidentaux sont à l'étape d'organisation par centres spécialisés de prise en charge des tumeurs osseuses primitives [17], notre attitude thérapeutique dans notre centre général, en cas de tumeur maligne confirmée ou fortement soupçonnée a été radicale et a consisté en une amputation de membre 8 fois (40%). L'attitude proposée par PIDHORZ et al en 1987 à Angers [27] est la même que nous avons utilisée. L'amputation est la technique la mieux adaptée pour faire une résection complète de la tumeur dans nos conditions précaires et où les patients sont pour la plupart vus à un stade très avancé, avec des signes paranéoplasiques importants et souvent une profonde altération de l'état général. C'est aussi le point de vue de BEN BRAHIM et al. [5].

Par ailleurs, les larges résections de segments osseux suivies de greffe massive d'os autologue ou d'allogreffe voire la mise en place de prothèse [15, 8, 12, 17, 26, 29, 22, 12, 11] utilisées de plus en plus dans les grands centres occidentaux sont hors de notre portée car elles nécessitent un plateau technique adéquat et de grands moyens de réanimation et de réadaptation. Ces traitements sont très coûteux et hors de portée de nos patients pauvres en majorité. La chirurgie conventionnelle a toujours été notre pratique même en cas de tumeur bénigne, contrairement aux auteurs des pays développés qui pratiquent la

chirurgie per cutanée, mini invasive etc [14]. TOMENO B. [30] signale toutefois le risque de dégénérescence majeure après chirurgie d'exérèse au niveau du tronc et des ceintures pour tumeur bénigne cartilagineuse.

Un traitement de confort a été utilisé dans 6 cas (18,75%) devant le caractère très avancé de la maladie. Deux (02) patients seulement avaient bénéficié d'une chimiothérapie complémentaire à cause du coût très élevé de ce traitement.

Certains auteurs ont proposé d'autres méthodes thérapeutiques avec des résultats variés. Ce sont par exemple l'embolisation préopératoire des lésions [13], la chimiothérapie locale [21]. Ces méthodes n'ont pas été utilisées dans notre série. Certaines de ces méthodes telle que la photo coagulation au laser [20, 32] ou la radio fréquence [9, 7], ne permettent l'examen histologique du tissu pathologique.

Globalement, nous avons noté un fort taux de patients perdus de vue (53,12%), soit plus d'un patient sur deux. Ce taux de notre série, contrairement à Fraquet et al. [19] qui a enregistré zéro perdu de vue pour trente (30) TCG sur six ans environs se rapproche de ceux des différentes publications dans la littérature des travaux effectués en Afrique. Il s'explique par deux raisons : le manque d'un système de sécurité sociale pour la grande majorité de la population, l'inexistence presque totale du système de mutuel, d'assurance maladie, la grande pauvreté et le manque flagrant d'adresse fiable des patients dans nos registres.

Treize (13) des patients (37,50%) de notre série ont été considérés guéris dont 3 cas (25%) de tumeurs malignes confirmées par l'examen anatomopathologique.

Encore que nous manquons pour ces derniers cas du critère de suivi pendant 10 ans selon C. DELLOYE [15]. Un des patients ayant présenté une récurrence avec un nouveau traitement, a été considéré guéri. Ce patient demeure sous surveillance.

Enfin nous avons enregistré un cas (3,12%) de décès au 30ème jour d'hospitalisation chez un patient qui avait présenté une tumeur condensante avec image en feu d'herbe du ¼ inférieur du fémur droit (fig. 2). Pour plusieurs auteurs dont NOURRISSAT et al [25], certaines tumeurs osseuses sont souvent mortelles.

Ce patient avait bénéficié d'une biopsie dont le résultat d'anatomopathologie n'a jamais été vu, puis d'une amputation. Par ailleurs, ce patient n'avait pas bénéficié d'un traitement adjuvant. Le décès était survenu du fait des complications métastatiques pulmonaires (fig. n° 3) en dépit de la ponction pleurale et la réanimation.

CONCLUSION

Les tumeurs osseuses primitives touchent plus souvent les sujets jeunes de sexe masculin. Elles peuvent être bénignes ou malignes et méritent pour leur diagnostic un bon examen clinique, un examen radiologique et l'histologie d'une pièce de biopsie ou d'exérèse pour la confirmation. Le traitement est dans nos conditions le plus souvent opératoire mais complété parfois par une chimiothérapie. Peu de patients sont malheureusement revus après leur sortie de l'hôpital.

Notre travail bien que comportant des biais permet d'avoir une meilleure connaissance de cette pathologie tumorale et d'envisager une meilleure prise en charge des patients par la mise en place d'un système de sécurité sociale, d'assurance maladie, d'un plateau technique moderne et d'un registre fiable des tumeurs osseuses dans le service.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- Akhaddar A., Gourinda H., Alami F., El Alami T., Miri A. Une localisation rare de l'ostéosarcome : le rachis. *Médecine du Maghreb* 2001 ; 86 : 4-6
- 2- ANRACT P. Traitement chirurgical conservateur des tumeurs osseuses primitives du genou chez l'adulte. *Conférences d'Enseignement de la Sofcot* 2002 ; 79 : 49-76
- 3- Bacha D. Ayadi-Kaddour A., Fenniche S., Marghli A., Kilani F., El Mezni F. Les chondrosarcomes costaux a propos du cinq observations. *Revue de chirurgie orthopédique* 2009 ; 95, 2 : 184-189
- 4- Belembaogo E, Boguikouma J, Moussavou-Kombila J, Assoumou Akue F, Coniquet Folquet S, Missounga L, Nzenze J, et Nguemby-Mbina C.. Lymphome osseux primitif révélé par une fracture pathologique. *Médecine d'Afrique Noire* 1997 ; 5, 44 : 305-306
- 5- Ben Brahim E, Sebai M. A, Mbarki S, Tangour M, Bouzaïdi K, Ben Romdhane K, Tebib M. et Chatti S. Ostéosarcome parostéal du fémur après 18 ans d'évolution : à propos d'un cas. *Revue de chirurgie orthopédique* 2009 ; 95, 4 : 369-373

- 6- Bocco V., Lawson M., Odoulami H. Les tumeurs à cellules géantes au Centre National Hospitalier et Universitaire de Cotonou. *Le Benin Médical* 1994 ; 3 : 23-24
- 7- Callstrom M, Charbonneau W. Percutaneous ablation: safe, effective treatment of bone tumors. *Oncology* 2005; 19:22-6
- 8- Campanacci M., Ruggieri P. Tumeurs osseuses : Introduction, Classification, diagnostic et principes thérapeutiques. *Encycl. Med Chir, Appareil locomoteur*, 14-030-A-10, 1992
- 9- Cantwell C, Obyrne J, Eustace S, Current trends in treatment of osteoid osteoma with an emphasis on radio frequency ablation. *Eur Radiol* 2004; 14: 607-17.
- 10- Claveit J. M. Ostéome ostéoïde et ostéoblastome. In : *Tumeurs osseuses bénignes Cahiers d'Enseignement de la SOFCOT*, Paris, Elsevier, 2005 ; 82 : 65-77
- 11-Contesso G., Zafrani B., Mazabraud A. Place de l'anatomopathologiste dans le traitement des sarcomes ostéogènes. *Revue de chirurgie orthopédique* 1987 ; 73 :301-06
- 12- Corsat J.P., Tomeno B., Forest M., Vinh T S. Chondroblastomes bénins: une revue de 30 cas. *Revue de chirurgie orthopédique* 1989 ; 75 :179-87
- 13-Courthoux P., Theron J., Mani J. L'embolisation préopératoire des lésions tumorales ostéomusculaires en dehors des localisations rachidiennes. *Revue de chirurgie orthopédique* 1987 ; 73 : 293-96
- 14- David P, Legname M, et Dupond M. Exérèse arthroscopique d'un ostéome ostéoïde du col du talus droit. DOI de l'article original : 10.016/j.otsr.2009.05.003. *Revue de chirurgie orthopédique* 2009 ; 95 : 550-553
- 15- Delloye C. Les tumeurs osseuses. *LOUVAIN MED.* 2000 ; 119 : S518-S524
- 16- Deloin X, Dumaine V, Biau D, Karoubi M, Babinet A, Tomeno P et Anract P. Traitement chirurgical des chondrosarcomes pelviens. A propos de 59 cas. *Revue de chirurgie orthopédique* 2009 ; 95 : 491-499
- 17- Dujardin F. Tactique diagnostique lors de la prise en charge des T.O. *Revue de chirurgie orthopédique* 2009 ; 95, 4 : S101-S103
- 18- Folpe AL, Mackenny JK, Bridge JA, Weiss SW. Scherosing shabdomyo scarcom in adults : report of four cases of a hyalizing, matrix-rich variant of rhabdomyosarcoma that may be confused with osteosarcoma, chondrosarcoma, or angiosarcoma. *Am J Surg. Patol.* 2002 ; (9) 26 :1175-83
- 19- Fraquet N, Faizon G, Rosset P, Phillipeau J.M, Waast D, Gouin F. Résultats cliniques et radiologiques à moyen terme du traitement par curetage cimentation de 30 tumeurs à cellules géantes des os longs. *Revue de chirurgie orthopédique* 2009 ; 95 : 500-504
- 20- Ghanem I. The management of osteoid osteoma: updates and controversies. *Curr Opin Pediatr* 2006 ; 18 : 36-41
- 21- Hernigou Ph., Thiery J P., Benoit J P., Voisin M C. Etude expérimentale sur l'ostéosarcome d'une chimiothérapie locale diffusant à partir du ciment acrylique chirurgical et du plâtre. *Revue de chirurgie orthopédique* 1987;73 :517-29
- 22- Hernigou Ph, Djindjou M, Ricolfi F, Dahhan Ph. Hémangiome vertébral dorsal neuro-agressif et vertébroectomie. A propos de 2 cas. *Revue de la littérature. Revue de chirurgie orthopédique* 1994 ; 80 : 542-550
- 23- Le Goudevèze S, Marchaland L.P., Boddaert et Versier G. Ostéome ostéoïde en aval d'une prothèse de hanche. *Revue de chirurgie orthopédique* 2009 ; (95), 5 : 473-476
- 24- Mnif H., Zrig M. Kouba Une complication inhabituelle d'une exostose pubienne. *Revue de chirurgie orthopédique* 2009 ; (95), 2 : 171-173
- 25- Nourrissat C., Patricot L.M., Mentigny Brunat M., Tachon G. Fibrome desmoïde de l'omoplate-récidive avec métastases pulmonaires. *Revue de chirurgie orthopédique* 1989 ; 75 :569-72
- 26- Peko J., Gombé-Mbalawa C. Aspects épidémiologiques et anatomopathologiques des cancers primitifs des os à Brazzaville. *Mali Médical* 2003 ; XVIII (1et 2) :43-44
- 27- Pidhorz L., LeNay P., Boscher Y., Francois H. Traitement des chondrosarcomes du tibia par cryochirurgie. *Revue de chirurgie orthopédique* 1987 ; 73 :401-06
- 28- Rouvillain J.L, Jawahdou R, Labrada Blanco O, Benchikk-el-fegoun A, Enkaoua E et Ulgel M. Fracture isolée du petit trochanter chez l'adulte : manifestation d'une localisation tumorale maligne. (DOI 10.1016/j.otsr.2010.11.005). *Revue de chirurgie orthopédique* 2011 ; 97 : 204-207

- 29- Saborrein M., Biau D., Babinet A., Dumaine V., Tomeno B, et Antract P. Résection et Reconstruction des tumeurs malignes Primitives intéressant l'articulation sacro-iliaque. *Revue de chirurgie orthopédique* 2009 ; (95) 4 : 345-354
- 30- Tomeno B. Tumeurs cartilagineuses bénignes. In : conférences d'enseignement de la SOFCOT, Paris , Elsevier, 2000 ; (73) : 41-60
- 31- Traoré A, Doukouré B, Sie ESOH J.B, Mobiot C, Kyste anévismal de la patella : à propos d'un cas. *Revue de chirurgie orthopédique et Traumatologie* 2011 ; 97 : 208-212. (DOI 1016/j.otsr.2010.01.08.006)
- 32- Witt J. Management of osteoid osteoma. *Hosp Med* 2002; 63: 207-9.