

# Revue des Sciences Médicales d'Oran

## Directrice de la publication

AYAD Fatima

## Responsable des relations extérieures

KAMEN Fouzia

## Responsable de l'information

GHEBRIOUT Boudjema

## Rédactrice en chef

BOUZIANE Djamilia

## Rédacteurs en chefs adjoints

MIDOUN Nori

AHMED FOUATIH Zoubir

## Comité de rédaction

AHMED FOUATIH Nouredine

AHMED FOUATIH Zoubir

AYAD Fatima

BOUDIA Fatima

BOUZIANE Djamilia

DALI ALI Abdessamad

DJAZOULI Mohammed EL Amine

GHEZINI Younes

IDDER Aïcha

KAMEN Fouzia

MAKRELOUF Leïla Khadija

MIDOUN Nori

TILIOUA Omar

## Coordinateur

MEGUEDAD Mohamed El Amine

**Numéro 1**  
**Décembre 2019**  
Revue semestrielle  
ISSN : 2676-1807

B.P 1510 El Menaouer 31000, Oran - Algérie

Tél/Fax : 041 24 97 66

Email : rsmo@facmed-univ-oran.dz

## Sommaire

Page

### Mot du Doyen

*F. Ayad*

1

### Editorial

*Z. Ahmed Fouatih*

2

### Le plagiat, cette pollution qui envahit nos institutions

*D. Bouziane, K L. Makrelouf*

3

### Etudes pronostiques - Facteurs prédictifs et pronostiques

*N. Midoun*

8

### Profil clinico-histologique des carcinomes du nasopharynx localement avancés de l'adulte dans l'Ouest Algérien.

*H. Kehili, N.F.Z. Boumansour, A. Bengueddach, Y.M. Kaid, A.H. Benabdellah, M.B. Allaoui, M. Baghdad, M. Brahmi, A. Belmiloud, I. Fergoug, M. Mehadj, A. Boukerche, N. Midoun, M. Yamouni*

14

### Incidence du cancer à Oran selon le Registre du Cancer d'Oran Notifications pour l'année 2017

*Z. Ahmed Fouatih, F. Ammour, N. Nait Bahloul, N. Guetarni, L. Benrabah*

20

### Regard sur les cancers professionnels et facteurs de risque

*Y. Ghezini, F. Kamen*

24

### La toxicité de la radiothérapie conformationnelle dans le cancer non métastatique de la prostate

*L. Taleb, A. Dali Ali, A. Boukerche*

27

### Place du chimérisme dans le suivi après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

*V. Dubois*

32

### Suivi des transcrits de fusion BCR-ABL1 chez des patients algériens atteints de leucémie myéloïde chronique.

*M. Nachi, I. Kihel, M.D. Guella, M. Zendjabil, A. Abed, R. Moussaoui, B. Entasoltan, A. Dali-Ali, Y. Boukhatmi, M.A. Bekadja, O. Abou*

36

### Empreintes dentaires et risque infectieux

*M. Oukil, H. Guendil, A. Louail*

41

### Missions et responsabilités sociales d'une faculté de médecine

*K. Terki*

46

### Synthèse de la 20<sup>ème</sup> Journée du Réseau Régional des Registres du Cancer Ouest et Sud-Ouest – JRCO

*Z. Ahmed Fouatih*

48

### Synthèse du 2<sup>ème</sup> Congrès d'Onco-Epidémiologie, point de vue

*N. Midoun, M. Yamouni*

49

### Informations :

**- Création du centre de simulation médicale de la faculté de médecine d'Oran**

50

**- Inauguration des nouveaux bâtiments de la faculté de médecine d'Oran**

51

### Instructions aux auteurs

52



## Mot du doyen

Chères consœurs, chers confrères, honorables lecteurs

La revue des sciences médicales, à l'instar de toute revue scientifique, est l'espace tout indiqué pour dresser un état des lieux de la recherche scientifique dans la communauté universitaire et hospitalo-universitaire.

L'apparition du numéro 1 de cette revue, après le numéro zéro, est un événement gratifiant pour notre faculté. En effet cette revue est le fruit des efforts d'une équipe d'enseignants très dévoués, sérieux, courageux, déterminés et dont la préoccupation majeure est d'enrichir l'environnement scientifique de la faculté de médecine d'Oran et par conséquent notre université.

Ainsi, en plus de sa mission pédagogique, la faculté, à travers ses publications semestrielles, va s'atteler à être un espace d'échange, de production scientifique et une source d'informations fiables qui permettra d'approfondir ou d'actualiser les connaissances sur des sujets fondamentaux, de formation médicale continue et des études expérimentales et cliniques. Elle s'attellera en particulier à assurer une sélection rigoureuse des articles selon les normes internationales.

Ce numéro met en exergue la priorité nationale de recherche scientifique et de santé publique, le cancer et ses retombées tant épidémiologiques que socioéconomiques. L'éditorial qui lui est consacré, traduit le phénomène à travers le Plan National Cancer et le registre du cancer. Il témoigne de l'implication et la conviction de son auteur pour la recherche épidémiologique dans la lutte contre le cancer.

Deux mises au point introduisent la revue. Le plagiat, phénomène d'actualité dans le monde entier, est défini, ses formes bien identifiées et les règles de préventions bien codifiées pour mettre en garde les étudiants et les enseignants. L'auteur de cet article est un membre incontournable du comité de l'éthique de notre faculté.

L'amalgame fait entre un test pronostique et un test prédictif, outils nécessaires pour interpréter les données de la littérature et guider la recherche clinique, est levé par la mise au point d'un chevronné de la méthodologie en épidémiologie.

Enfin, les principales missions et responsabilités sociales de la faculté de Médecine ont trouvé aussi leur place dans ce numéro.

Je tiens à féliciter la fidélité et l'abnégation du collectif d'enseignants initiateurs ainsi que l'ensemble des intervenants qui ont concrétisé ce numéro de la Revue des Sciences Médicales de la Faculté de Médecine d'Oran.

Nous tenons à rendre un hommage aux confrères qui nous ont quittés.

Pr Fatima AYAD

Après avoir été un pays endémo-épidémique pour certaines maladies transmissibles, l'Algérie fait face à un nouveau fléau sanitaire depuis un peu plus de vingt ans. Les maladies non transmissibles en général et le cancer en particulier sont devenus des problèmes majeurs de santé publique.

Le cancer est une pathologie chronique lourde avec un retentissement sur la vie du patient et de sa famille. Il nécessite la mobilisation de ressources importantes pour le dépistage, le diagnostic et le traitement.

Chaque année, il est répertorié plus de 50 000 nouveaux cas, toutes localisations confondues. Au fur et à mesure que nous avançons dans le temps, nous assistons à une augmentation exponentielle de la maladie cancéreuse. Cette augmentation s'explique par la transition épidémiologique, par les changements dans les habitudes alimentaires, par des comportements inappropriés et par les bouleversements climatiques qui frappent l'Algérie de façon brutale.

Devant son ampleur, le phénomène « cancer » est déclaré priorité nationale ; pour cela l'Algérie a décidé de se doter d'un outil pour en atténuer, significativement, les effets sur la population. Il s'agit du Plan National Cancer (PNC : 2015 – 2019). Les moyens très importants mis à sa disposition montrent l'importance qu'accordent les autorités politiques aux problèmes de santé, en général, et au cancer en particulier. Il s'est fixé plusieurs objectifs centrés sur le patient, la maladie, le dépistage, la prévention et l'information

La réussite d'un tel programme nécessite une bonne connaissance de l'état des lieux par à un système d'information sanitaire fiable ; comme les registres du cancer. Ce plan a valorisé ce système d'enregistrement et l'a étendu à l'ensemble des Wilayate du pays. Les objectifs de cette démarche sont de compléter, de valider et d'analyser l'information pour estimer la morbidité cancéreuse.

Le Registre du cancer constitue une source de données pour les études cliniques et épidémiologiques. Il analyse périodiquement ces données et peut fournir des indicateurs sur l'incidence et les caractéristiques des cancers dans les différents groupes de population.

Sa valeur dépend essentiellement de la qualité des données et de l'utilisation qui en est faite dans le domaine de la recherche et de la planification sanitaire. En effet, la recherche épidémiologique avec un enregistrement exhaustif reste le moyen le plus efficace pour planifier et évaluer tous les domaines de lutte contre le cancer.

Le Registre du cancer de population représente un outil privilégié pour l'évaluation et l'étude de la variabilité des fréquences, pour la diffusion des recommandations de bonnes pratiques et pour l'évaluation des programmes de dépistage.

Depuis plus de vingt ans d'enregistrements, les tendances montrent la prédominance des localisations broncho-pulmonaires, colorectales et prostatiques chez l'homme. Chez la femme, le cancer du sein est la localisation la plus retrouvée ; suivit par celui du col de l'utérus et du cancer colorectal.

Malheureusement, le cancer du sein féminin est diagnostiqué à des âges de plus en plus jeunes (30 – 40 ans et parfois < à 30 ans) et la localisation colorectale tend à prendre la place de la localisation broncho-pulmonaire. Les maladies non transmissibles de plus en plus prévalentes placent le cancer et les maladies cardiovasculaires aux premières places dans les déclarations de causes de décès

Depuis la mise en application du 1er Plan National Cancer 2015 – 2019 (PNC), plusieurs actions ont été initiées, comme la consolidation de l'interdiction de la publicité pour le tabac, la mise en place de programmes de dépistage pour les principales localisations (sein, col de l'utérus, colo-rectum). Il n'y a pas encore eu d'évaluation, mais cela se fera à la fin du PNC.

Un programme de formation et de mise à niveau des médecins généralistes a été mis en place pour un dépistage précoce de la pathologie cancéreuse.

Pour l'amélioration de la surveillance épidémiologique du cancer, trois réseaux de registres du cancer ont été créés, partageant l'Algérie en trois zones Ouest, Centre et Est. Ce qui a permis de valider les données recueillies, d'en faire une base de données nationale et de se rapprocher de la réalité.

Dans cette note de lecture, nous n'oublions pas les cancers d'origines professionnels qui occupent une part importante de l'ensemble des cas notifiés. Les collègues de médecine du travail pourront préciser l'ampleur du phénomène par des études de prévalence dans les milieux professionnels.

La situation du cancer en Algérie, les localisations diagnostiquées à des âges de plus en plus jeunes, nous interpellent pour entreprendre des investigations à même de permettre de déterminer le profil génétique de notre population.

Pr. ZK. Ahmed Fouatih

Épidémiologie et Médecine Préventive  
Université Oran1 – Faculté de Médecine

D. Bouziane<sup>1,2</sup>, K.L. Makrelouf<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Département de Médecine Dentaire - Faculté de Médecine - Université Oran1.

<sup>2</sup> Présidente du comité d'éthique et de déontologie de la faculté de médecine d'Oran

### Résumé

*Notre travail s'intéresse au plagiat qui sévit au sein de l'université algérienne, il est considéré comme une appropriation non morale du travail d'autrui, il entraîne des sanctions graves, cette pratique regrettable se retrouve dans les domaines scientifiques, de la recherche, des arts et de la musique.*

*Le plagiat, remonte à l'antiquité, où il était alors admis, voire même gratifiant. Mais dès la fin du XVIII<sup>ème</sup> siècle, il devient un délit grave et ce jusqu'à nos jours.*

*Le plagiat se présente sous plusieurs formes, selon de nombreuses études, on le retrouve dans la préparation de magisters, de masters et de thèses de doctorat pour les étudiants, pour les enseignants dans les publications, les ouvrages et les photocopies.*

*Malgré une prise de conscience des hauts responsables, des autorités universitaires et l'existence de mesures de lutte et de prévention bien codifiées, le plagiat, reste une préoccupation insuffisamment prise en charge, aussi bien sur le plan de la sensibilisation que dans l'application de mesures de dissuasion.*

**Mots clés :** Plagiat, Stratégies de lutte, Prévention, Sanctions.

### Summary

*Our work focuses on plagiarism in the Algerian university, which is considered as a non-moral appropriation of the work of others, which is punishable by disciplinary measures.*

*The origin of plagiarism goes back to antiquity, where it was then admitted to see even gratifying. But from the end of the 18th century, it becomes a serious offense until today.*

*Plagiarism comes in many forms, according to many studies, it is found in the preparation of magisters, masters and doctoral theses, for students and for teachers in publications, books and mimeographs.*

*Despite the awareness of senior officials and academic authorities and the existence of well-codified prevention and control measures, plagiarism remains a concern that is insufficiently addressed, both in terms of awareness-raising and in the application of deterrence measures.*

**Key Words :** Plagiarism, Struggle Strategies, Prevention, Sanctions

### 1.- Introduction

L'objet de notre contribution est de proposer une réflexion et de faire le point sur une pratique qui fut longtemps acceptée, controversée et discutable puis en définitive condamnable, il s'agit du plagiat, nous allons tenter d'en faire une analyse critique et d'apporter quelques compléments d'information et quelques éclaircissements sur ce procédé, qui est devenu très préoccupant pour les universités de notre pays et pour la communauté universitaire nationale.

Cette préoccupation s'est traduite par la production d'un grand nombre de travaux. Nous allons tenter de comprendre et d'expliquer l'aggravation de cette pratique dans nos institutions, ceci dans un souci de sensibilisation contre ces pratiques et agissements lesquels sont préjudiciables et enlèvent aux travaux entrepris par nos chercheurs, tout le caractère valorisant que confèrent l'originalité, l'explication pertinente apportée par tout travail de recherche.

Le plagiat est un problème d'actualité plus particulièrement dans le domaine académique et de l'enseignement supérieur.

A partir de quelques unes des définitions proposées du plagiat, nous citerons celle du dictionnaire Petit Robert <sup>(1)</sup> qui décrit le plagiat

comme un acte qui consiste « à copier un auteur en s'attribuant indûment des passages de son œuvre ».

À l'heure actuelle, il est devenu délictueux, parce qu'en fait il n'est pas le fruit d'un travail réfléchi et original, mais plutôt un copiage devenu facile et de plus en plus accessible, avec l'avènement de l'informatique.

Son caractère frauduleux et blâmable, réside dans le fait qu'on prélève mécaniquement, sans réflexion, des idées, écrits et œuvres pour les proposer d'une autre manière sans apport personnel ou originalité.

### 2.- Définition

Le plagiat peut être considéré comme «une faute académique qui constitue un manquement grave à l'intégrité scientifique» <sup>(2)</sup>, il représente tout travail établi par l'étudiant et l'enseignant chercheur ou quiconque participe à un acte de falsification de résultats ou de fraudes revendiqués dans les travaux scientifiques ou dans n'importe

quelle autre publication scientifique ou pédagogique » (3) en définitive « le plagiat est un vol de mots » selon Maurel Indart H (4).

Mais comment et pourquoi le plagiat valorisant au départ a actuellement cette connotation condamnable ? C'est ce que nous essaierons d'expliquer.

Un rappel historique, va nous permettre de suivre, depuis l'antiquité, jusqu'à nos jours son évolution.

### 3.- Historique

Le plagiat est connu depuis l'antiquité, il débute avec l'apparition de l'écriture, (période sumérienne).

Au cours des siècles, le plagiat est perçu soit méprisable pour certains et pour d'autres valorisant comme nous le disions précédemment, c'est ainsi que des poètes célèbres parmi lesquels Platon, lui-même plagiaire de Homère et Sénèque loue le plagiat qui selon lui « produirait une meilleure copie que l'originale ». Parallèlement de nombreux auteurs tels que le poète Martial MV<sup>(5)</sup> se font entendre, ce dernier utilise le terme « plagiarius » qui signifie vol d'un homme, d'un esclave ; nombreux sont les poètes grecs et romains qui ont la même sensibilité du plagiat que Martial, le qualificatif de vol est alors de plus en plus utilisé <sup>(6)</sup>.

Au moyen âge, troubadours et musiciens, s'emparent de textes anciens et les plagient sans aucun état d'âme.

Au XV<sup>ème</sup> siècle, Ronsard signale de nombreux textes plagiés, c'est avec l'éclosion de l'imprimerie vers 1454, la mise en circulation d'ouvrages, l'information et le développement du savoir que l'avènement du plagiat moderne apparaît.

Nous constatons que durant toute cette période, les plagiaires subtilisaient des textes dont les auteurs étaient innomés, ce qui a fait dire à Giraudoux J <sup>(7)</sup> « le plagiat est la base de toutes les philosophies exceptée la première qui est inconnue ».

C'est au XVI<sup>ème</sup> siècle, qu'on constate, un regain du plagiat avec la création de l'école du plagiarisme, où l'on enseigne l'art et la manière déguisée de s'approprier des textes. A la même époque Montaigne a emprunté 400 paragraphes à Plutarque, de même que dans ces essais on retrouve de nombreuses similitudes avec les textes de Sénèque <sup>(8)</sup>.

Au XVII<sup>ème</sup> siècle, la réprobation et le refus du plagiat font beaucoup d'adeptes, mais d'autre part, on enseigne l'art du plagiat qui est l'art de voler. A la même époque, on découvre qu'un auteur, tel que la Fontaine, a largement puisé dans les fables d'Esopé et les textes orientaux, d'où ces propos d'Eugène Schneider en 1995 « La Fontaine est pour nous nos mille et une nuits, aussi riches, aussi variées, aussi désinvoltes et poétiques que les histoires de Shéhérazade.

Jusqu'au XVIII<sup>ème</sup> siècle, on baigne dans un siècle où la tradition de l'imitation est à son paroxysme, il est reconnu que tout « bon écrivain est celui qui emprunte aux anciens ». Parallèlement, la notion de dénonciation voit le jour. Diderot <sup>(9)</sup> lui-même, accusé de plagiat, le qualifie de « délit le plus grave ».

Ce siècle, voit la naissance du droit d'auteur, les auteurs originaux revendiquent la propriété de leurs œuvres.

C'est au XIX<sup>ème</sup> siècle, que le plagiat universitaire est en vigueur, on est dans un siècle de course aux diplômes et aux grades, peu importe les moyens pour y parvenir.

De nombreux savants s'approprient des inventions déjà découvertes, c'est ainsi que des scientifiques contemporains évoquent le fait que les travaux de Henri Toussaint en 1876 auraient précédés ceux de Pasteur en matière de vaccin contre la rage <sup>(10)</sup>

Le XX<sup>ème</sup> siècle, voit la reconnaissance de la propriété littéraire et intellectuelle parallèlement la vulgarisation des écrits, le développement du savoir, l'importance des échanges favorisent le plagiat, toujours ressenti comme un vol littéraire <sup>(11,12)</sup> il est qualifié « d'aveuglement organisationnel »<sup>(13)</sup>. Face à ce processus d'usurpation, les auteurs originaux sont consternés par l'attitude désinvolte et délibérée des plagiaires sûrs de leur impunité en raison de la passivité des autorités et de la quasi absence de sanctions.

A l'heure actuelle, encore certains auteurs le reconnaissent et l'affirment, C'est ainsi qu'un auteur comme Hegermann (2018) ne nie pas son plagiat, il le revendique même « je me sers partout où je peux trouver de l'inspiration, peu importe, où je prends les choses, ce qui importe c'est où je les porte ».

Les termes d'honnêteté intellectuelle et d'intégrité scientifique sont de plus en plus opposés à la tricherie et à la fraude, ils sont de plus en plus utilisés et demeurent toujours des valeurs fondamentales incontestables pour l'université.

Nous ne pouvons pas évoquer la citation boutade de Nelson Mizner « Copier sur un seul est du plagiat, copier sur plusieurs est de la recherche ».

Notre souci et inquiétude sont que le débat entre les tenants et les opposants du plagiat est toujours et encore d'actualité.

### 4.- Formes et types de plagiat

A la lumière de toutes ces données, le plagiat peut revêtir plusieurs formes, telles que copie d'un texte, d'idées, de termes, de citations, et même la pratique de la traduction d'œuvres étrangères. La façon de plagier a été codifiée, c'est ainsi qu'on décrit cinq types de plagiat qui comme nous allons le constater revêtent des aspects différents on retrouve :

- Le plagiat direct, qui est un acte volontaire, consistant en une appropriation abusive d'un travail ou des idées émises, on parle alors d'usurpation de la propriété intellectuelle. L'auto plagiat volontaire consiste en la réutilisation d'un écrit, d'une publication ou d'un cours qui ont déjà été publiés il est appelé par certains « fraude par recyclage ».
- La paraphrase, ou plagiat mosaïque, involontaire, c'est la sélection de citations, de termes multiples tirés d'un texte sans en indiquer les sources, il peut être intentionnel ou accidentel.
- Le plagiat « Copier coller » est une reprise intégrale de certains éléments d'un texte ou d'une œuvre, il est volontaire.
- Le Ghost Writing, volontaire, représente une commande rémunérée d'un travail à une tierce personne, qui est un écrivain anonyme.

Ce type de plagiat est surnommé « Le phénomène des écrivains fantômes »

A ces différentes formes de plagiat volontaire, intentionnel ou accidentel, nous devons également ajouter le plagiat inconscient ou creptomnésie, le plagiare est alors persuadé d'avoir imaginé une œuvre nouvelle et originale, alors que cette dernière a été produite antérieurement.

La soumission simultanée d'un même article dans plusieurs revues, sans le signaler, constitue également une forme de fraude.

Devant l'ampleur de ce fléau, il nous est apparu intéressant de faire un état des lieux en Algérie et dans le monde.

## 5.- Etat des lieux en Algérie

Dans les universités algériennes, symposiums, journées scientifiques, se multiplient autour de ce thème.

C'est en 1993, que fut élaboré un code d'éthique et de déontologie médicale, ce code est resté au stade d'avant projet, il est dit dans l'article 20 « l'obligation de citer les sources utilisées ».

C'est lors, de journées d'étude régionale sur l'éthique et la déontologie, le 20 Juin 2007 à Constantine, que parmi les priorités perçues, on retrouve le plagiat et les mesures indispensables à son diagnostic et à sa détection; les participants préconisent, l'élaboration d'une charte d'éthique et la création d'un site web contre le plagiat, néanmoins toutes ces mesures préconisées sont restées lettre morte avec un impact très faible.

En 2007, se tient le 1<sup>er</sup> séminaire national sur l'éthique et la déontologie universitaire dans lequel un des ateliers étudie les moyens de lutter contre le plagiat, les membres de cet atelier déclarent « On assiste actuellement à une généralisation préoccupante de la fraude, qui atteint un seuil intolérable, remettant en cause toute crédibilité universitaire et jetant l'anathème sur l'université », les mots sont forts, la prise de conscience existe, mais les applications tardent toujours.

En Mai 2010, nous voyons l'apparition de la charte d'éthique et de déontologie universitaire.

Cette charte, met en exergue, les notions d'intégrité d'honnêteté, de liberté académique et l'exigence de vérité scientifique; dans le chapitre « droits et obligations de l'enseignant chercheur », il est stipulé « Le plagiat constitue une faute majeure et inexcusable pouvant conduire à l'exclusion », de même, parmi les devoirs de l'étudiant « L'étudiant ne doit jamais frauder ou recourir au plagiat ».

C'est en 2016, que plusieurs hauts responsables du ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche (MERS) reconnaissent « ce fléau » et incitent les responsables universitaires, les conseils scientifiques, les conseils et comités d'éthiques, les directeurs de thèses à effectuer un contrôle rigoureux au sein de leurs universités. Ces mêmes hauts responsables du MERS regrettent le manque de vigilance des instances universitaires locales et principalement les directeurs de thèse qui devraient être plus stricts dans leur encadrement et contrôle des doctorants.

Il est à noter, en 2016 la promulgation d'un arrêté ministériel fixant les règles relatives à la prévention et la lutte contre le plagiat <sup>(3)</sup>.

Le combat continue avec le 26 Mai 2017, un séminaire sur la place du plagiat dans la recherche scientifique avec la DGRST en

collaboration avec Compilato.net. Il a été fait le constat de l'augmentation du plagiat et de l'urgence des mesures à appliquer, ainsi que de l'obligation d'apporter tous les moyens nécessaires à sa lutte.

En 2018, la commission nationale d'évaluation de la recherche scientifique et du développement technologique, lance un appel au ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique afin de demander l'application effective de l'arrêté 933 du 28 Juillet 2016.

## Plagiat en Algérie

De très rares enquêtes réalisées sur le terrain comme celle, rapportée d'un mémoire sur le plagiat, pour l'obtention d'un master en français <sup>(14)</sup> en 2013 à l'université de Biskra qui par un questionnaire présenté aux étudiants, a permis d'évaluer le comportement de 20 étudiants face au plagiat, il ressort de l'analyse des réponses aux questions posées concernant le copier coller, que les étudiants le pratiquent à 25%, rarement à 60%, 5% de façon permanente, ce recours au copier coller est représenté par le manque de temps à 43% et la facilité à 24%.

Les étudiants, estiment que, c'est une pratique sans risque de sanction à 14%, que les enseignants ne voient pas de différence à 5% et un pourcentage de 14% des étudiants interrogés, utilise le plagiat pour l'élaboration de documents tels que master, magister, thèse.

A la question savez-vous ce qu'est copier/coller ? 100% répondent positivement, à 12% ils savent que c'est un travail malhonnête, que cette pratique est utilisée en raison du manque de confiance en leur potentialité 18%, ils ont tous conscience que plagier n'est pas éthique.

Il est clair, que cette étude, ne peut être significative et représentative, en raison d'un échantillon très restreint d'étudiants, mais elle a le mérite d'avoir initié une enquête sur le plagiat.

## 6.- Plagiat dans le monde

Tous les chiffres donnés le sont à titre indicatif.

**En France :** Pour Guibert R et Michaut C 2011 <sup>(15)</sup> une étude a montré qu'entre un quart et un tiers des étudiants plagient, soit pour 7% c'est une pratique fréquente, 17% copient des travaux déjà présentés par d'autres étudiants, 4.4% engagent une tierce personne pour faire le travail, ces deux auteurs estiment que 34.5% des étudiants plagient.

**En Europe :** Ces chiffres varient en fonction des universités, une étude européenne publiée par le Times Higher Education précise que : les étudiants allemands eux ont un taux de plagiat de 10%, les étudiants anglais 33%.

**Dans le monde Arabe :** Ce chiffre se situe entre 5 et 10% selon El Naggar MY (2016) <sup>(16)</sup>

**En Amérique du nord :** 24% des étudiants plagient.

**En Afrique :** On situe le plagiat dans les revues africaines à 63% des articles proposés à l'Africain journal on line (AJOL) <sup>(17)</sup>.

De nombreuses études ont permis de constater, que certains enseignants présents dans les comités de lecture, les comités

scientifiques de revues utiliseraient des textes soumis non publiés, certains encadreurs d'étudiants en magister, master, doctorat, s'approprient leurs travaux, de même lors de la confection de cours, de photocopies, d'ouvrages, de nombreux paragraphes sont empruntés.

Selon certains auteurs, les causes du plagiat sont variées, parmi elles on retrouve la facilité, la paresse, le peu d'imagination et de connaissance, le sentiment d'être valorisé par l'emprunt de textes, de travaux, le manque de confiance en soi et quelquefois l'ignorance du plagiat.

Il est préconisé, pour éviter le plagiat de respecter quelques règles simples telles que l'obligation de citer les sources empruntées et utilisées dans un texte et les références bibliographiques des auteurs, de mentionner tout paragraphe emprunté et copié par l'utilisation de guillemets en début et en fin de citation.

### 7.- Mesures contre le plagiat

Le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche en Algérie, par arrêté N°933 du 23 Juillet 2016, fixe les règles de prévention du plagiat en mettant en garde les étudiants et les enseignants

Dans le cadre de l'encadrement il préconise :

- L'établissement d'une liste nationale de mémoires, masters et de thèses de doctorat.
- L'institution d'une base de données au niveau des sites web de chaque établissement de l'enseignement supérieur et de la recherche comprenant tous les travaux réalisés (Mémoires- Master – Magister- Thèse de doctorat).
- Le formulaire de déclaration sur l'honneur relatif à l'engagement pour respecter les règles d'authenticité scientifique dans l'élaboration d'un travail de recherche déposé et signé.
- La mise en place de formation pour sensibiliser, expliqué aux étudiants et enseignants.
- L'organisation de colloques et journées scientifiques de stages de formation aux doctorants.
- L'insertion d'un module de déontologie destiné aux étudiants en sciences médicales.
- L'élaboration et confection de guides pour l'information.
- La signature sur la carte de l'étudiant, d'un engagement à respecter l'intégrité scientifique et le risque de s'exposer à des actions juridiques en cas de plagiat.
- La présentation d'un rapport d'activité de recherche annuel pour le suivi des travaux.

« Les universités devraient veiller à ce que chaque doctorant reçoive une formation à l'éthique de la recherche et à l'intégrité scientifique et à respecter les modalités conduisant à la délivrance du diplôme national de doctorat (Article 3 arrêté Mai 2016).

A la lumière des données nationales et internationales, les universitaires doivent se mobiliser :

- Contre la falsification et le plagiat.
- Contre le non respect des droits des patients.
- Pour exiger le consentement éclairé garant de la sécurité des patients.

- Pour la mise en place et le fonctionnement des comités d'éthiques et de déontologie nationale.
- Pour la programmation de formations dédiées aux enseignants et étudiants.
- Pour un enseignement de pratiques d'éthique et de déontologie.
- Pour l'acquisition de logiciels anti-plagiat au niveau des départements de chaque faculté.
- Pour la conception d'un logiciel algérien de détection de plagiat.
- Pour la création d'un label anti plagiat qui certifie et valide des travaux provenant d'établissements labélisés.

### 8.- Sanctions contre le plagiat

Les sanctions sont multiples et bien précisées, selon le type de plagiat inconscient, accidentel et volontaire, elles sont applicables si le taux de plagiat se situe entre 5% et 25% selon de nombreuses sources.

Tout plagiat détecté dans les mémoires de licence, master, magister et thèse de doctorat est passible d'annulation de soutenance ou retrait du titre acquis, la sanction est la même pour tout enseignant qui plagie travaux scientifiques, publication et essais cliniques, il s'expose à l'annulation de la publication, au retrait du titre, au grade acquis même après la soutenance, le plagiaire s'expose également à une double sanction disciplinaire, académique par l'université et pénale par la justice.

Pour les étudiants :

- Les sanctions académiques peuvent aller de la baisse de la note du travail ou de l'épreuve plagiée, d'un blâme, d'un avertissement, d'une suspension, d'une exclusion temporaire de 05 années ou définitive, d'une annulation de l'inscription :
- Le plagiat d'une thèse est sanctionnée par l'annulation de la soutenance, et si la thèse est soutenue à son annulation.
- Obligation de mentionner l'utilisation du plagiat dans le dossier de l'étudiant.
- Il est à souligner que la thèse fait partie du domaine public, il n'y a donc pas de prescription <sup>(18)</sup>.

Les risques encourus pour les enseignants et les chercheurs sont bien codifiés. Le décret exécutif 8-130 de Mai 2008 chapitre 8 article 24 classe le «le plagiat comme une faute professionnelle de degré 4». L'article 35 section IV de l'arrêté 933 stipule : « L'enseignant plagiaire ne peut plus diriger une thèse, sa réputation et sa notoriété sont entachées, il perd la confiance de ses pairs, étudiants et lecteurs, il se voit supprimer le financement de sa recherche, il perd son statut d'enseignant chercheur et de directeur de thèse et plus grave se voit retirer son titre ».

Nous devons insister sur le point suivant toutes les sanctions sont valables plusieurs années après une soutenance ou l'acquisition d'un titre, d'un grade « Le plagieur est dégradé, expulsé, radié de ses fonctions, des poursuites judiciaires peuvent être prises à son encontre.

En effet, l'article 38 de l'arrêté 933, stipule « Toute personne ayant subi des dommages par le fait du plagiat dûment constaté » peut porter plainte.

## 9.- Conclusion

« La difficulté la plus grande que l'on rencontre, en écrivant un article sur le plagiat est de ne pas le commettre soit même » Croustille OH<sup>(19)</sup>.

Certains universitaires n'hésitent pas « à le désigner comme un fléau qui ternit l'université ».

Le constat à tirer de cette situation et de toutes les analyses, est que le plagiat est à l'origine du non respect des bases morales et éthiques régissant les universités, il dénote une absence de prise de responsabilité des enseignants et des étudiants.

Les étudiants, certains de l'impunité, en raison de l'absence des mesures de rétorsion et malgré des tentatives de dénonciation de plagiat avéré et prouvé, ces dernières n'ont eu comme suite qu'une fin de non recevoir.

Il faut, de même rappeler, que parmi les mesures contre le plagiat, il en existe une, qui nous semble t'il est une pièce maitresse ignorée des enseignants et des étudiants, il s'agit d'un formulaire de déclaration sur l'honneur relatif à l'engagement de respecter les règles d'authenticité scientifique et la possibilité de mesures juridiques en cas de plagiat<sup>(3)</sup>.

Ce formulaire doit être signé par tous et pourrait être une source de dissuasion contre le plagiat, car on constate que les comportements des étudiants et même des enseignants sont identiques face à un même enjeu qui est de parvenir pour l'étudiant à l'obtention d'un diplôme même s'il est usurpé et pour l'enseignant la course au grade et au titre qui nécessite une épreuve de titres et travaux conséquente, l'enseignant ne peut échapper à la tentation de plagier car ce dernier est soumis, à un flux d'étudiants de plus en plus croissant, donc à un encadrement important et à des tâches administratives, il ne peut assurer efficacement le contrôle du plagiat. Comme nous le voyons, ce dernier est difficile à combattre car il est conçu et ressenti comme un acte de facilitation.

Il représente, la voie de la réussite pour acquérir des diplômes et se hisser au sommet de la hiérarchie, en faisant fi des règles d'honnêteté intellectuelle et d'intégrité scientifique.

L'amertume des universitaires est grande, impunité et omerta au sein de l'université sont les deux adjectifs les plus utilisés par ces derniers.

Face au plagiat, ils préconisent l'application et le renforcement des mesures déjà existantes :

La création d'une agence sur l'intégrité scientifique ainsi que l'élaboration d'un catalogue de référence.

La réalisation d'une enquête nationale sur l'utilisation du plagiat universitaire au sein de chaque université, ceci par la synthèse de travaux régionaux effectués au sein des facultés et départements, la multiplication des campagnes d'explication et de sensibilisation.

La lutte contre les revues prédatrices et celles qui encouragent l'utilisation du plagiat et qui donnent par exemple les astuces pour le plagiat mosaïque c'est ainsi que la DGRSDT vient de publier (Nov 2019) une liste d'éditeurs scientifiques prédateurs (1220 revues) parmi laquelle : World Science Research Journal - Apex Journal et African Review, pour ne citer qu'elles.

L'utilisation de logiciels anti plagiat de plus en plus performants, qui est une bonne alternative, mais qui provoque des réactions des étudiants qui «dénoncent un état de suspicion et un manque de confiance à leur égard»<sup>(20)</sup>.

Le plagiat, sème le désarroi et alimente le ressentiment et paradoxalement il semble avoir créé la résignation et le consentement.

Les enseignants constatent qu'à l'heure actuelle, le plagiat peut être le véhicule de fausses nouvelles et de faux résultats car il n'y a aucun contrôle de la véracité des écrits empruntés, ce qui peut aboutir à une désinformation de la recherche scientifique.

Il est urgent, de restituer, à l'université, les qualificatifs d'innovation, de réflexion, d'intégrité, de vérité et de probité intellectuelle qui caractérisent une recherche efficiente, ainsi que de susciter une démarche personnelle et éthique des étudiants et des enseignants.

## 10.- Références

1. Dictionnaire Petit Robert.
2. Charte d'éthique et de déontologie des facultés de médecine et d'odontologie Française 2017.
3. Arrêté ministère enseignement supérieur MERS n°933 fixant les règles relatives à la prévention de la lutte contre le plagiat 2016 Alger.
4. Maurel Indart H : Plagiats. Les coulisses de l'écriture les essais 2007 – Edit de la différence Paris.
5. Martial MV. Imposes plagiari pudorem 1<sup>er</sup>siècle. Epigramme I 529.
6. Aragione C : La transmission du savoir entre tradition et plagiat dans l'antiquité classique et chrétienne 2010 :1-2:117-138-9.
7. Giraudoux I: Siegfried 1929 Acte 1 scène 2
8. Couton M, Fernandes I, Jermiec Venual M : Empreinte, plagiat, réécriture aux XV siècle , XVI et XVII siècles pour un nouvel éclairage sur la pratique des lettres à la renaissance 2006 ouvrage – collection Cerbacedi Pel Blaise Pascal : 245.
9. Busnelli DM : Diderot et l'Italie chap IV 75-138 , ed Slatkine Genève 1925.
10. Harpoutou G : Les grandes impostures scientifiques 2016 Edit du chène.
11. Compagnon A : La seconde main ou le travail de la citation 1979 / p15 Edit le seuil.
12. Compagnon A : L'université ou la tentation du plagiat 1992. Le plagiat : P237-299. Edit C. Vandendorpe – Presse de l'université OTAWA.
13. Douyé D : Le plagiat à l'université un aveuglement organisationnel 2012 105-115.
14. Guimeur S : Le recours au copier – coller sur la déformation de l'information scientifique – Cas d'étudiants universitaires de la 1<sup>ère</sup> année de master en Français Juin 2013. Mémoire pour l'obtention d'un master. Dir de thèse Khider Salim. Université Khider Mohamed Biskra.
15. Guibert P, Michaut L : Le plagiat étudiant 2011. Education et sociétés 28, 149 – 163
16. El Naggar MY : Journées d'étude internationale. Le plagiat : critères de réussite et limitation des tentations Nov 2016 université des frères Mentouri Constantine
17. Rohwen A and al : Plagiarism in research. A severy of African medical journal 2018 BMI open 8 : 024777
18. Bergadaa H : Détection et prévention du plagiat dans les publications scientifiques 2014 conférence présentée au symposium. Le plagiat Lausanne
19. Croustille CH : une tentative de plagiat universitaire 2011 Fabula la recherche en littérature.
20. Simonet B: Le plagiat universitaire, seulement une question d'éthique ? 2014 questions de communication 26 : 219-233 open Editions Journal.

#### **Résumé :**

*Dans la littérature médicale scientifique, on confond souvent valeurs prédictives et valeurs pronostiques. On n'accorde pas souvent d'importance aux termes utilisés et où on fait beaucoup d'amalgame entre un test pronostique et un test prédictif.*

*Le test pronostique évalue l'évolution spontanée de la maladie indépendamment de l'effet d'un traitement alors qu'un test prédictif cherche justement à prévoir quelle va être l'efficacité d'une stratégie thérapeutique ou d'un traitement. L'analyse du pronostic en médecine consiste à rechercher une association entre un ou plusieurs facteurs et le devenir d'une maladie. Ces facteurs sont appelés facteurs pronostiques. Leur utilité est croissante dans les processus de la médecine basée sur les preuves, comme la décision médicale pour améliorer la prise en charge thérapeutique.*

*Les principales raisons de la confusion des études pronostiques et prédictives est leur réalisation sur des cohortes de patients, souvent rétrospectives, parfois prospectives dans le cas d'études observationnelles ou d'essais cliniques. La Distinction entre effet pronostique et effet prédictif est donc souvent difficile à faire, bien que ces deux effets puissent être parfois opposés.*

*Les facteurs prédictifs et pronostiques peuvent être liés au patient (âge, sexe, statut nutritionnel), à la maladie elle-même (stade TNM, type histologique, taille de la tumeur), aux facteurs thérapeutiques et aux comorbidités du patient. Dans tous les cas, la valeur pronostique ou prédictive doit cependant être confirmée à la fois dans les études statistiques univariées mais aussi multifactorielles.*

*Contrairement aux études étiologiques dont l'objectif est l'étude de l'apparition d'un phénomène de santé, les études pronostiques sont menées pour répondre à un objectif concernant l'évolution d'un phénomène de santé. Elles portent sur des sujets porteurs d'une affection précise, dont on veut connaître le devenir ou le pronostic : guérison, rechute, survenue d'une complication, décès. Le champ d'application de ce type d'étude est large et peut être utilisé dans tous les domaines de la médecine. Dans les études pronostiques, le niveau de preuve atteint est de 2, ce qui correspond à une présomption scientifique. Il est donc nécessaire de manière similaire à la démarche d'épidémiologie étiologique d'apporter des arguments en faveur de la causalité de l'association statistique mise en évidence entre un facteur et l'évolution de la maladie.*

**Mots clés :** Facteurs pronostiques, facteurs prédictifs, survie, niveau de preuve, guérison, rechute, multifactoriel.

#### **Summary :**

*In scientific medical literature, we often confuse predictive values with prognostic values. We often don't care about the terms used and where there is a lot of confusion between a prognostic test and a predictive test.*

*The prognostic test assesses the spontaneous course of the disease independently of the effect of a treatment, whereas a predictive test precisely seeks to predict how effective a therapeutic strategy or treatment will be. The analysis of the prognosis in medicine consists in looking for an association between one or more factors and the fate of a disease. These factors are called prognostic factors. Their usefulness is growing in the processes of evidence-based medicine, such as the medical decision to improve therapeutic management.*

*The main reasons for the confusion of prognostic and predictive studies is their performance on cohorts of patients, often retrospective, sometimes prospective in the case of observational studies or clinical trials. The distinction between prognostic effect and predictive effect is therefore often difficult to make, although these two effects can sometimes be opposed.*

*Predictive and prognostic factors can be linked to the patient (age, sex, nutritional status), to the disease itself (TNM stage, histological type, tumor size), therapeutic factors and comorbidities of the patient. In all cases, the prognostic or predictive value must however be confirmed both in univariate but also multifactorial statistical studies*

*Unlike etiological studies whose objective is the study of the appearance of a health phenomenon, prognostic studies are conducted to meet an objective concerning the evolution of a health phenomenon. They relate to subjects carrying a specific affection, whose outcome or prognosis we want to know: healing, relapse, occurrence of a complication, death. The scope of this type of study is wide and can be used in all areas of medicine. In prognostic studies, the level of evidence reached is 2, which corresponds to a scientific presumption. It is therefore necessary, similarly to the approach of etiological epidemiology, to bring arguments in favor of the causality of the statistical association highlighted between a factor and the evolution of the disease.*

**Key words :** Prognostic factors, predictive factors, survival, level of evidence, healing, relapse, multifactorial.

---

## 1.– Définitions des termes

### Pronostic

Le terme de pronostic vient du grec signifie "connaître d'avance" ; il concerne le jugement que porte le médecin, après le diagnostic d'une pathologie, sur la durée, le déroulement et l'issue d'une maladie et donc prévoir le développement futur de son état de santé. L'analyse du pronostic en médecine consiste à rechercher une association entre un ou plusieurs facteurs et le devenir d'une maladie.

Les facteurs sont appelés facteurs pronostiques. Leur utilité est croissante dans les processus de décision médicale pour améliorer les décisions thérapeutiques.

Le pronostic repose sur des lois de probabilité qui régissent la relation entre la survenue d'un événement et une ou plusieurs variables pronostiques. Ces lois sont définies à partir de l'observation.

### Prédiction

Le terme prédiction et de médecine prédictive désignent les capacités mises en notre disposition dans le cadre de la médecine de prévoir, parfois très longtemps à l'avance, les affections que développera le patient. A l'inverse du pronostic, la prédiction repose sur des lois certaines. Elle ne laisse pas la place à l'incertitude.

Le terme prédictif est emprunté de l'anglais *predictive*, qui a le caractère d'une prédiction ; qui permet de prévoir en s'appuyant sur l'analyse de divers éléments. Modèle, facteur prédictif. Médecine prédictive, qui vise à déterminer la probabilité qu'a un patient d'être porteur d'une maladie, notamment grâce à l'étude de ses gènes (Source nationale de Ressource Textuel et Lexicales, Ortolong CNRS 2016)<sup>(6,7,13)</sup>.

Au cœur de l'analyse prédictive, on trouve les modèles. Une personne ou une unité va être mesurée pour prédire un possible comportement d'une tumeur par exemple ou de l'évolution d'une occurrence. À partir de la somme de tous ces facteurs identifiés, l'analyse prédictive peut estimer la survie dans le cadre d'un cancer<sup>(10,11)</sup>..

## 2.– Tests pronostiques et tests prédictifs

Les principales raisons de la confusion des études pronostiques et prédictives sont leur réalisation sur des cohortes de patients, rétrospectives ou prospectives dans le cas d'études observationnelles et d'essais cliniques.

De même, les valeurs prédictives ou pronostiques d'un test sont souvent confondues :

- Le test pronostique évalue l'évolution spontanée de la maladie indépendamment de l'effet d'un traitement
- Le test prédictif cherche à prévoir quelle va être l'efficacité d'un traitement ou d'une stratégie thérapeutique.

Aussi, la distinction entre un effet pronostique et un effet prédictif est donc souvent difficile à faire, bien que ces deux effets puissent être parfois opposés.

Dans les études pronostiques, les critères étudiés varient en fonction du facteur pronostique :

Pour les critères de jugement, cités dans ce type d'études sont : survenue de métastases, envahissement ganglionnaire, survie sans rechute, survie globale.

Dans les études prédictives, la survie des patients, le taux de réponse pour des patients soumis à une stratégie thérapeutique sont souvent utilisés<sup>(4,9)</sup>.

L'une des principales raisons de la confusion de ces études pronostiques et prédictives résulte en fait de leur réalisation sur des

cohortes de patients, souvent rétrospectives, parfois prospectives réalisées dans le cas d'études observationnelles ou d'essais cliniques prospectifs.

La distinction entre l'effet pronostique et l'effet prédictif est donc souvent difficile à faire :

Dans les essais thérapeutiques comparant une modalité de traitement à l'absence de traitement ou au placebo sont adaptés pour évaluer à la fois l'effet d'un traitement par ses facteurs prédictifs d'efficacité, mais aussi les facteurs pronostiques.

Dans tous les cas, la valeur pronostique ou prédictive doit cependant être confirmée à la fois dans des études statistiques univariées mais aussi multivariées<sup>(3,5)</sup>.

## 3.– Facteur pronostique et facteur de risque

### Facteur de risque est un facteur qui est associé à la survenue d'une maladie :

Les sujets exposés à un facteur sont plus atteints par la maladie que les non exposés, et pour mettre en valeur cette situation, la démarche est comparative. Le but étant de mettre en évidence l'association entre une exposition (E) et une maladie (M).

Exemple : Le tabagisme est un facteur de risque du cancer bronchique.

### Facteur pronostique est associé à l'évolution de la maladie :

Les sujets exposés à un facteur sont plus gravement atteints par la maladie que les non exposés. On peut avoir des facteurs de bon pronostic et des facteurs de mauvais pronostic.

Là aussi, la démarche pour mettre en évidence l'association, est comparative. Le but étant de mettre en évidence l'association entre une exposition (E) et un pronostic (T)

Exemple : Le nombre de territoires ganglionnaires atteints est un facteur pronostique de l'évolution de la maladie de Hodgkin<sup>(1,2,4,9)</sup>.

## 4.– Nature et caractéristiques d'un facteur pronostique

Le facteur pronostique peut être de nature qualitative à deux ou plusieurs classes ou quantitative.

La variable peut aussi être qualitative à deux ou plusieurs classes ou qualitative ordonnée : les classes sont ordonnées dans un sens donné comme par exemple l'intensité d'une douleur classée en absente, minime, modérée ou sévère ou comme les 4 stades cliniques de la maladie de Hodgkin ou les indices de la qualité de vie. Un facteur quantitatif est représenté par une variable continue comme la glycémie, la créatininémie ou l'âge ; comme exemples :

- Le degré d'hyperglycémie est-il pronostique de la survenue des complications du diabète ?
- L'élévation de la créatinémie dans l'insuffisance rénale aiguë d'origine immuno-allergique est-elle pronostique de l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale ?

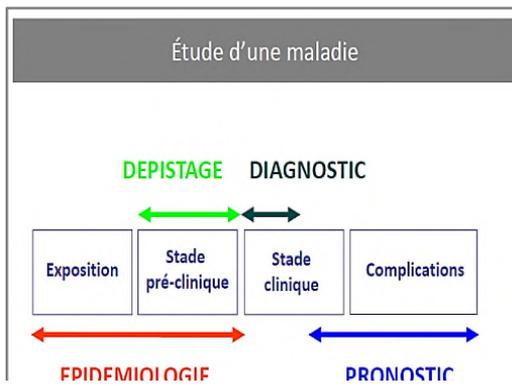


Fig 1 : Phases d'étude d'une maladie

Bonne santé	Attaque aiguë de l'infarctus du myocarde	Résultats
		Décès Rechutes Autres
<b>RISQUE</b>	<b>PRONOSTIC</b>	
<b>Facteur de risque</b>	<b>Facteurs pronostiques</b>	
1 Age ↑ 2 Sexe masculin 3 Fumeur 4 HTA 5 LDL ↑ / HDL ↓ 6 Sédentarité	1 Age ↑ 2 Sexe masculin 3 Fumeur 4 Hypotension 5 Infarctus antérieur 6 Insuffisance cardiaque congestive 7 Arythmie ventriculaire	

Fig 2 : Différences entre facteurs de risque et facteur pronostiques Application à l'infarctus du myocarde

### 5.— Bases de l'évaluation pronostique

Pour établir un pronostic plusieurs règles sont indispensables. Les données doivent être fournies par une étude de cohorte, représentée par un groupe de sujets de caractéristiques connues (âge, sexe, classe socio-professionnelle), que l'on suit ensemble à partir d'une date précise et chez lesquels on observe l'évolution d'un ou de plusieurs paramètres cliniques, biochimiques ou la survenue de complications d'une maladie donnée par des examens répétés.

Les caractéristiques sont comme suit (12,14,15) :

- Suivi est prospectif
- Population parfaitement définie.
- Conditions d'inclusion de sujets dans la cohorte étudiée doivent être définies préalablement en termes d'âge, de sexe, de critères diagnostiques de la maladie étudiée.
- Evolution complète de la maladie doit être décrite pour tous les malades.
- Patients qui quittent la cohorte avant la fin du suivi, considérés comme perdus de vue
- Méthodes d'analyse prennent en compte ces sujets jusqu'aux dernières nouvelles (13,16,17).

Les critères de jugement de l'évolution de la maladie doivent être précisément définis préalablement à l'étude, sans ambiguïté (6,7)

- Survie (sujet est-il décédé ou vivant au terme du suivi)
- Survenue d'une récurrence ou de complications.

L'évaluation du critère de jugement doit être réalisée de manière aveugle.

Le jugement du devenir des patients ne doit pas en effet être conditionné par la connaissance des facteurs pronostiques présumés L'effectif des sujets suivis doit être adapté au nombre de facteurs étudiés.

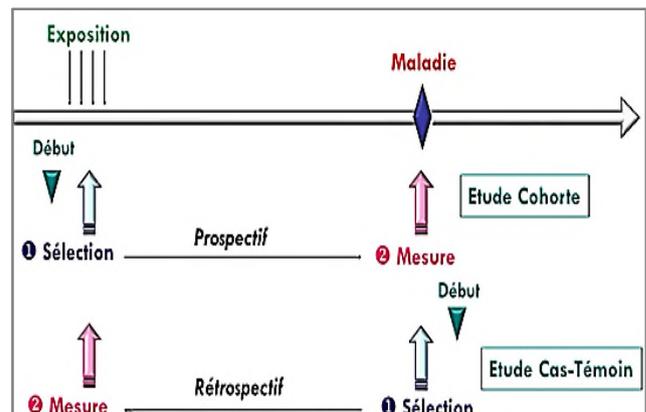


Fig 3 : Différents types d'étude pour la recherche de facteurs pronostiques

Cet effectif doit être d'autant plus élevé que le nombre de facteurs étudiés est important.

### 6.— Mesure de l'association entre un facteur pronostique potentiel et le statut évolutif de la maladie

Cette mesure de l'association est fonction de :

La nature qualitative ou quantitative du ou des facteurs étudiés et du critère adopté pour apprécier l'évolution de la maladie.

L'évolution de la maladie, appréciée par un critère dichotomique du type présence ou absence d'un événement, vivant/décédé, récurrence/pas de récurrence, complication/pas de complication.

Les stratégies d'analyse sont guidées par la nature du critère de jugement de l'évolution de la maladie et du ou des facteurs analysés. L'analyse statistique fait appel à des techniques simples et souvent complexes qui dépassent l'objet de ce cours.

### 7. – Relations entre impacts pronostiques et prédictifs

La corrélation entre le poids pronostique et prédictif d'un paramètre peut se faire dans le même sens ou dans le sens opposé.

Un même facteur peut avoir un impact pronostique favorable et un impact prédictif favorable de l'effet d'un traitement alors que tel autre facteur aura un effet pronostique favorable et un impact prédictif défavorable ou *vice versa*.

Un impact thérapeutique nul, comme dans le cas d'un placebo, permet de déterminer sans trop de biais l'impact pronostique de telle ou telle variable alors qu'un impact thérapeutique significatif masque l'impact de certains facteurs pronostiques.

Exemple : La taille d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) opéré est un facteur pronostique qui intervient dans la définition du stade T de la stadification TNM : plus la taille de la tumeur est importante, moins bon est le pronostic. À l'inverse, une taille de tumeur de plus de 4 cm est un bon critère prédictif de l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante.

Parmi les facteurs pronostiques du cancer du sein, certains facteurs sont pronostiques et prédictifs comme le proto-oncogène (HER2<sup>neu</sup>).

## 8.– Etudes pronostiques

### Principes

Dans les études pronostiques, on prévoit chez un patient un état futur de l'évolution de la maladie ; on assure ainsi le suivi longitudinal dans le temps

Les enquêtes de cohorte sont les plus adaptées pour les études pronostiques

Il y a deux finalités pour les études pronostiques :

– On identifie un facteur pronostique principal, lorsque l'étude repose sur un objectif, avec une seule hypothèse et un seul critère de jugement.

– Lorsque nous analysons de nombreux facteurs potentiellement pronostiques, il est nécessaire de réaliser une étude exploratoire pour générer les différentes hypothèses émises.

### Objectifs

#### – Définition des groupes à risque sur la base du pronostic

Les études pronostiques permettent de définir des groupes à risque sur la base du pronostic :

- Les groupes ainsi identifiés sont homogènes en termes de pronostic
- Elle fait appelle à la notion de stadification
- A partir de de plusieurs facteurs pronostiques avec un recueil standardisé
- Elles permettent d'établir des scores pronostiques

#### – Aide à la décision médicale

Les études pronostiques ont pour objectifs de :

- Guider l'aide à la décision clinique : décision thérapeutique (choix du traitement optimal) et stratégie et modalités de surveillance
- Aide à la décision d'un traitement adjuvant (savoir qui traiter et à partir de quel risque)
- Aide au choix des modalités thérapeutiques
- Aide aux comparaisons de traitements entre groupes

#### – Avoir une meilleure compréhension de l'histoire naturelle de la physiopathologie de la maladie

Elles permettent de rechercher :

- Effet pronostique de certains gènes
- Effet pronostique de certaines protéines
- Mécanismes de résistance
- Cibles thérapeutiques potentielles

#### – Améliorer la planification et l'analyse des études cliniques :

— Pour améliorer l'analyse, les études cliniques pronostiques sont basées sur :

- ① Stratification de la randomisation
- ② Critères de sélection rigoureux pour obtenir des populations homogènes et comparables.
- ③ Prise en compte des facteurs pronostiques dans l'analyse, par technique d'ajustement.

## 9.– Importance du pronostic dans la décision médicale

— Démarche médicale se construit sur 3 étapes :

- ① Etablir le diagnostic
- ② Choisir le traitement
- ③ Mettre sur pied la surveillance évolutive

— Evaluation pronostique intervient dans les 2 dernières étapes dans le choix du traitement et de la surveillance. Elle permet en effet de :

- ① Evaluer l'évolution en fonction des facteurs pronostiques : durée de la maladie, apparition de complications, survie
- ② Adapter la décision thérapeutique en fonction de la gravité potentielle
- ③ Adapter les stratégies de surveillance en termes de contraintes, de risque, de coûts, selon les risques attendus de la maladie

## 10.– Critères de jugement de l'évolution de la maladie <sup>(12)</sup>

— Le critère de jugement de l'évolution est qualitatif en 2 classes :

- L'évolution évaluée par une variable à 2 classes, s'excluant mutuellement, du type : vivant/décédé, récurrence/pas de récurrence, complications/pas de complications.
- L'analyse prend en compte un ou plusieurs facteurs pronostiques potentiels ; on utilise alors des techniques d'ajustement.
- Dans l'analyse pour l'interprétation des données, plusieurs situations sont à considérer :
- Dans le cas d'un seul facteur pronostique représenté par une variable qualitative à 2 classes, on utilise le test d'association.

— Dans le cas d'un facteur pronostique à 2 classes avec une variable d'ajustement, on utilise les tests d'ajustement.

- Dans le cas d'un facteur pronostique à plus de 2 modalités ou de plusieurs facteurs qualitatifs et/ou quantitatifs. On utilise alors un modèle particulier ; le modèle de régression logistique.

— Le critère de jugement peut être caractérisé par une variable quantitative comme la durée jusqu'à un événement de type décès, récurrence ou complication.

— Les conditions du critère sont :

- Il concerne la probabilité de survenue d'événements importants
- Il faut identifier les facteurs qui permettent de prédire la survenue de ces événements
- L'association entre marqueurs et survenue de l'évènement n'est pas nécessairement causale
- L'analyse statistique permet de : estimation risque relatif, sensibilité et spécificité du facteur.

### Score pronostique

— Son but étant d'évaluer la probabilité de survenue d'un évènement ultérieur prédire le devenir

— Son élaboration et sa construction se basent sur les caractéristiques

- Combinaison de plusieurs facteurs pronostiques
- En nombre limite
- Au recueil standardisé
- Avec chacun une pondération prédéfinie

— Sa construction se fait à l'aide d'une méthode statistique rigoureuse de régression multivariée

— Son étape de validation (interne et/ou externe) indispensable

On peut prendre comme exemple de score pronostique : le score APACHE, qui estime la mortalité après l'association de plusieurs facteurs (Température, pression artérielle, fréquence cardiaque et respiratoire, créatinine ...) pour estimer la probabilité de décès lors de l'admission du patient en réanimation <sup>(17)</sup>.

### Paramètres pronostiques et diagnostiques

— Facteurs prédictifs ou pronostiques peuvent être liés au :

- Patient (âge, sexe, statut inflammatoire et nutritionnel)
- Maladie elle-même (type histologique, stade TNM)
- Facteurs thérapeutiques
- Comorbidités du patient

— Multiples facteurs sont étudiés, allant de la variable simple à l'index d'activité de performance, de la perte de poids, jusqu'à des variables complexes (variation de la perfusion d'une tumeur en tomographie) ou en biologie (clustering génomique ou protonique)

### 11.— Design d'une étude pronostique <sup>(14,15)</sup>

Comme pour une évaluation diagnostique ou thérapeutique, toute étude pronostique doit reposer sur un protocole d'analyse précis et détaillé. Les principaux chapitres de ce protocole doivent concerner :

- ① Objectif de l'étude
- ② Définition des sujets étudiés
- ③ Définition du critère de jugement de l'évolution
- ④ Facteurs pronostiques étudiés
- ⑤ Modalités du suivi
- ⑥ Type d'analyse retenu en fonction du ou des facteurs étudiés, du critère de jugement de l'évolution, des modalités de suivi
- ⑦ Effectif attendu

Les études pronostiques sont des études de cohorte avec leurs avantages et Inconvénients. Le but principal étant de mise en évidence de facteurs pronostiques qui seront pris en compte pour les stratégies thérapeutiques.

Les contraintes et particularités méthodologiques des études pronostiques montrent que les effectifs sont souvent plus important pour la validité et le suivi est particulièrement crucial car il y a risque de beaucoup de perdus de vue rendant souvent les résultats ininterprétables.

### Nature d'un Facteur pronostique <sup>(13, 17)</sup>

Le facteur pronostique peut être :

- Qualitative, et peut présenter 2 ou plusieurs classes ou qualitatif ordonné (Classes sont ordonnées dans un sens donné comme par exemple l'intensité d'une douleur classée en absente, minime, modérée ou sévère ou comme les 4 stades cliniques de la maladie de Hodgkin). Il peut présenter plusieurs classes comme la caractérisation d'une éruption cutanée : érythème, papule, vésicule
- Quantitatif est représenté par une variable continue comme la glycémie, la créatinémie ou l'âge.

### 12.— Etapes d'un protocole réussi pour la réalisation d'une étude pronostique <sup>(5,14,15)</sup>

#### Schéma d'étude adéquat

Il s'agit d'une cohorte exhaustive qui inclut tous les individus ayant la maladie étudiée ou en cohorte représentative avec la même probabilité de sélectionner les cas.

Tous les cas sont inclus selon un critère diagnostique unique

#### Formulation claire de la définition de la maladie ainsi que les facteurs pronostiques étudiés

On doit faire une étude exploratoire, lorsqu'il s'agit de plusieurs facteurs potentiellement pronostiques

On doit choisir un facteur pronostique principal pertinent et valide parmi l'ensemble des facteurs pronostiques étudiés; l'étude exploratoire permettra de générer les hypothèses ?

#### Pertinence, fiabilité et validité des outils de mesure des facteurs pronostiques étudiés

Les outils de mesures des facteurs de risque doivent être fiable et valide et faisable.

### Définition de la population d'étude et des modalités de sélection appropriées

Il s'agit de population obtenu soit à partir d'une étude de cohorte plus large ou d'un échantillon représentatif des cas de la pathologie étudiée selon des méthodes d'échantillonnage définies à priori et décrites mais adaptées ou à partir de sources valides comme les registres de morbidité et les dossiers médicaux ...

### Etablir les critères d'inclusion, d'exclusion et de non inclusion à la participation de l'étude

La description de la population d'étude incluse et les raisons des refus ou exclusions avant étude

### Calcul de la taille de la population d'étude et/ou de l'échantillon

La taille de la population à étudier a un effet sur les résultats. Son calcul est basé sur des paramètres d'association statistique et/ou épidémiologique comme la valeur minimale du risque relatif pour lequel on conclue à une association forte entre le marqueur pronostique principal et la survenue de la maladie étudiée permettant aussi une estimation précise des paramètres de prédiction.

Plusieurs logiciels gratuits sont à notre disposition pour ce type de calcul qui paraît assez difficile pour les cliniciens <sup>(3,5)</sup>.

### Aspects éthiques

Le maintien de la confidentialité et de l'anonymat ainsi que l'obtention du consentement éclairé sont incontournables, avec l'explication des objectifs et buts de la recherche aux patients. Prendre en compte les des aspects réglementaires de l'établissement où se déroule l'étude.

### Exclusion des cas en cours d'étude

Les cas ne devraient pas être écartés de l'étude différemment par rapport à une variable importante, à ceux retenus dans l'étude.

Aussi, le nombre de cas écartés de l'étude, différemment des patients ayant le facteur pronostique et ceux n'ayant pas de facteur le facteur pronostic, constitue un (biais de classement et/ou de confusion.

Les patients qui refusent de continuer et ce, en cours d'étude (données censurées, car n'arrivent pas à la date de point) et ou perdus de vue ne doivent pas accéder 8%–10%.

### Modalités pratiques pertinentes pour la pratique clinique

L'intérêt de l'étude et de sa pertinence, c'est que les facteurs pronostiques étudiés puissent être applicables en pratique clinique et entraînent un gain par rapport aux facteurs traditionnels et classiques.

### Adéquation du suivi

La durée prévue et effective du suivi doit retracer la physiopathologie de l'histoire naturelle de la maladie. Le suivi doit être régulier et identique chez tous les patients, sinon on assiste à un biais de surveillance

### Application d'une méthodologie statistique adaptée aux objectifs :

En plus de l'utilisation des tests statistiques avec leurs conditions d'application, à l'entrée, qui comparent la survenue de l'évènement dans les groupes sans et avec le facteur pronostique, il est nécessaire et judicieux d'analyser la performance prédictive du facteur. Les résultats auront une autre interprétation en cas de refus ou de perdus de vue <sup>(6,7)</sup>.

### Identification des biais et des erreurs de prédiction

Dans un travail de recherche, l'identification des biais, leurs descriptions et leur correction quand cela est possible, font partie de la qualité du travail. Les biais constituent des erreurs qui auront une répercussion sur les prédictions et sur l'interprétation des résultats.

### 13.— Références

1. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000 ; 92 : 205-16.
2. George SL. Response rate as an endpoint in clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 2007 ; 99 : 98-9.
3. D. Moro-Sibilot : Tests pronostiques et prédictifs en cancérologie broncho-pulmonaire. *La Lettre du Pneumologue - Vol. X - n° 4 - juillet-aout 2007*
4. Moro-Sibilot D, Aubert A, Diab S. Comorbidities and Charlson score in resectedstage I non-small-cell lung cancer. *Eur Respir J* 2005;26:480-6.
5. Bloc-Notes publié dans Evidence-Based MedicineEvidence-Based Medicine Journal 1999 ; 4(2) : 36-38  
Guide à l'usage du clinicien sur les études pronostiques publiées dans la littérature LE BLOC-NOTES d'EBM Journal
6. Laupacis A, Wells G, Richardson WS, Tugwell P. Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994 ; 272 : 234-7. 2.
7. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-Based Medicine. How to Practice and Teach EBM. London: Churchill Livingstone; 1997.
8. Alexandre J, Rey E, Girre V et al. Relationship between cytochrome 3A activity, inflammatory status and the risk of docetaxel-induced febrile neutropenia : a prospective study. *Ann Oncol* 2007 ; 18:168-72.
9. Strauss G, Herndon J, Maddaus M et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small-cell lung cancer (NSCLC): report of Cancer And Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *J Clin Oncol* 2004. Annual Meeting Proceedings (Suppl.) ; 22 : 7019.
10. Olausson KA, Dunant A, Fouret P et al. DNA repair by ERCC1 in non-small cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 983-91.
11. Arriagada R, Bergman B, Dunant A et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 351-60.
12. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. Clinical epidemiology : a basic science for clinical medicine. 2<sup>nd</sup> Ed. Boston, Mass: Little Brown & Co Inc., 1991.
13. Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS. The well-built clinical question : a key to evidence-based decisions. *ACP Journal Club*. 1995;123:A12-A13.
14. Rosenberg W, Donald A. Evidence based medicine: an approach to clinical problem-solving. *BMJ*. 1995 ; 310 : 1122-6.
15. Rosenberg WM, Sackett DL. On the need for evidence-based medicine. *Therapie*. 1996;51:212-7.
16. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine : what it is and what it isn't . *BMJ*. 1996 ; 312 : 71-2.
17. Knaus WA, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985 Oct;13(10):818-29. PubMed ID: 3928249

# Profil clinico-histologique des carcinomes du nasopharynx localement avancés de l'adulte dans l'Ouest algérien

## Clinical and histological profiles of locally advanced nasopharyngeal carcinomas of adults in western Algeria

H. Kehili<sup>1</sup>, N.F.Z. Boumansour<sup>2</sup>, A. Bengueddach<sup>1</sup>, Y.M. Kaid<sup>1</sup>, A.H. Benabdellah<sup>1</sup>, M.B. Allaoui<sup>1</sup>, M. Baghdad<sup>1</sup>, M. Brahmi<sup>3</sup>, A. Belmiloud<sup>3</sup>,  
I. Fergoug<sup>4</sup>, M. Mehadji<sup>4</sup>, A. Boukerche<sup>3</sup>, N. Midoun<sup>2</sup>, M. Yamouni<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Service d'Oncologie Médicale, Etablissement hospitalo-universitaire d'Oran, 1er Novembre 1954. Faculté de médecine- Université Oran1

<sup>2</sup> Service d'épidémiologie et de médecine préventive, Etablissement hospitalo-universitaire d'Oran, 1er Novembre 1954. Faculté de médecine- Université Oran1

<sup>3</sup> Service de radiothérapie. Centre anti-cancer d'Oran, El Emir Abdelkader. Faculté de médecine- Université Oran1

<sup>4</sup> Service d'oto-rhino-laryngoscopie, Etablissement hospitalo-universitaire d'Oran, 1er Novembre 1954. Faculté de médecine- Université Oran1

E-mail : kehilihakima@yahoo.fr

### Résumé

#### Introduction :

Le cancer du nasopharynx (CNP) ou du cavum constitue à plusieurs titres une exception parmi les cancers aéro-digestifs supérieurs. C'est l'apanage du sujet jeune, caractérisé par une étiologie multifactorielle et se distingue par sa révélation tardive. Le carcinome épidermoïde indifférencié est le type histologique le plus fréquent de ce cancer. Ce cancer est le premier cancer des voies aérodigestives en Algérie tout sexe confondu avec une incidence standardisée de 3,2 pour 100 000.

Aussi, l'objectif assigné à ce travail est de déterminer les caractéristiques cliniques et histologiques du cancer du nasopharynx localement avancé chez l'adulte dans l'Ouest algérien.

#### Patients et méthodes :

C'est une étude observationnelle descriptive longitudinale de cohorte à recueil de données consécutif mono-centrique, réalisée au service d'oncologie médicale de l'établissement hospitalo-universitaire d'Oran 1<sup>er</sup> Novembre 1954, sur une période de deux ans, allant d'Octobre 2015 au 31 Décembre 2017. Les patients retenus sont ceux atteints d'un CNP localement avancé (Stades III, IVA et IVB). La saisie et l'analyse des données sont obtenues à partir du logiciel SPSS.

#### Résultats :

Durant la période d'étude, 102 patients atteints de cancer du cavum, tout stade confondu sont colligés au sein de notre service avec 80% à un stade localement avancé. L'âge moyen du diagnostic est de  $45,6 \pm 2,6$  ans avec une médiane de 45,5 ans. Le sex-ratio est de 2,6. Les wilayas les plus touchées par ce cancer sont la wilaya d'Oran suivie des Wilayas de Mascara et Mostaganem.

Le délai moyen au diagnostic est de  $7 \pm 8,2$  mois. Le syndrome ganglionnaire représente le principal motif de consultation (38,2%). Le carcinome indifférencié est le type histologique le plus fréquent (92,1%). La majorité des tumeurs est classée en T4 (59,2%) en N2 (35,5%) et le stade IVA est retrouvé chez 48,7% de notre population d'étude.

#### Conclusion :

L'Afrique du Nord se place en deuxième position après l'Asie en termes d'incidence du cancer du cavum avec un taux standardisé de 1,6/100 000. Cependant les caractères clinico-histologiques sont similaires à ceux de la population asiatique notamment les données retrouvées dans les études algériennes.

**Mots clés :** Cancer du nasopharynx, Profil clinico-histologique, Ouest Algérien.

### Abstract

**Introduction:** Nasopharyngeal cancer (NPC) is an exception among head and neck cancers. It touches the Young subjects, characterized by a multifactorial etiology and It revealed lately. Undifferentiated carcinoma nasopharyngeal type (UCNT) is the most common histological type. NPC is the first cancer of all the head and neck cancers for both gender with a standardized incidence of 3.2.

The aim of our work is to evaluate the clinico-histological profile of locally advanced nasopharyngeal cancer in adults in western Algeria.

#### Patients and Methods :

A prospective study performed by the Medical Oncology Department of the EHUOran, within a period of two years (2015-2017) on patients suffering a locally advanced NPC (stage III, IVA and IVB). Data entry performed, on SPSS software.

#### Results :

During the study period, 102 patients with all-stage cavum cancer were enrolled in our department with 80% at a locally advanced stage. The mean age at diagnosis is  $45.6 \pm 2.6$  years with a median of 45.5 years. The sex ratio is 2.6. Wilayate s most affected by this cancer is Oran followed by Mascara and Mostaganem. The average time to diagnosis is  $7 \pm 8.2$  months. The ganglionic syndrome is the main reason for consultation (38.2%). Undifferentiated carcinoma is the most common histological type (92.1%). The majority of tumors are classified as T4 (59.2%), N2 (35.5%) and stage IVA is found in 48.7% of our population.

#### Conclusion :

North Africa ranks second after Asia in terms of incidence of cavum cancer with a standardized rate of 1.6 / 100,000 inhabitants. However, the clinico-histological characteristics are similar to those of the Asian population, particularly the data found in Algerian studies.

**Keywords :** Nasopharyngeal cancer, Clinico-histological profile, Western Algerian.

## 1.– Introduction

Le carcinome nasopharyngé (CNP) occupe une place particulière parmi les autres cancers de la tête et du cou par son profil épidémiologique, histologique, clinique et ses particularités thérapeutiques et évolutives. Il constitue un problème carcinologique majeur en Asie du Sud-Est et au Maghreb. En Algérie, c'est le premier cancer ORL, il occupe la treizième position parmi l'ensemble des cancers, avec une incidence de 3,2 pour 100 000. Il est en constante augmentation (*Globocan* 2018). A Oran, son incidence est de 6,3 pour 100 000 chez les hommes et de 2,7 pour 100 000 chez les femmes [1].

Le CNP fait l'exception des cancers aéro-digestifs supérieurs par :

- Son apanage du sujet jeune
- Son indépendance aux facteurs éthyliques et/ou tabagiques
- Son étiologie multifactorielle, résultat des effets conjugués de l'infection par l'Epstein-Barr virus, de la susceptibilité génétique et des expositions environnementales. C'est un modèle d'interaction complexe entre ces facteurs.
- Son caractère histologique dominé par les carcinomes épidermoïdes indifférenciés ayant un potentiel augmenté d'envahissement ganglionnaire et de localisations métastatiques.
- Sa latence clinique et son diagnostic fréquemment retardé est à l'origine de formes cliniques le plus souvent localement avancées, de mauvais pronostic.

Son pronostic était sombre il y'a quelques décennies (Jusqu'à la fin du siècle dernier), il est complètement modifié grâce à l'apport des données d'ordre diagnostique (Endoscopie et imagerie) et surtout thérapeutique. Le cancer du cavum est à la fois radio et chimio sensible et ceci constitue une base logique de nombreux travaux visant à conjuguer ces deux armes thérapeutiques

Notre objectif à travers cette étude est de décrire le profil clinico-histologique du cancer du nasopharynx localement avancé chez l'adulte dans l'ouest algérien.

## 2. – Patients et méthodes

Pour répondre à notre objectif, une étude de cohorte descriptive à recueil prospectif, mono centrique est réalisée au service d'oncologie médicale de l'EHU d'Oran sur une période de deux ans, allant d'Octobre 2015 au 31 Décembre 2017.

Notre population d'étude est constituée de tous les patients atteints d'un carcinome du nasopharynx localement avancé (Stades III, IVA, IVB–7<sup>ème</sup> édition 2009), prouvé histologiquement, en bon état général (Index de performance OMS  $\leq$  2), recrutés au service d'Oncologie Médicale de l'Etablissement Hospitalo-Universitaire d'Oran (EHUO) et provenant de tout l'Ouest Algérien durant la période d'étude.

Tous les patients ont bénéficié d'un examen clinique (Examen ORL complet et une nasofibroscopie) et d'un bilan initial de base, qui comporte un bilan radiologique (Scanner du cavum, imagerie par résonance magnétique du cavum, scanner thoracique, échographie abdominale et scintigraphie osseuse) et biologique.

Au terme de ce bilan, la maladie est classée selon le staging TNM 2009 de l'UICC (Union International Contre le Cancer).

Un traitement par chimiothérapie d'induction suivie d'une radiochimiothérapie concomitante est administré aux patients ayant reçu la note d'information et ayant signé le consentement.

Les données sont recueillies sur des fiches uniformisées préétablies, à partir d'un questionnaire. Les données sont codées en mode binaire (0/1) ou en progression géométrique pour les réponses

multiples. La saisie et l'analyse statistique des données sont réalisées sur le logiciel EPI data. L'analyse descriptive des données est basée sur la transformation des variables par regroupement en utilisant soit le codage, soit des transformations conditionnelles pour la mise en tableau et l'analyse.

En analyse univarié, l'analyse descriptive des variables s'est faite par le calcul des fréquences et des intervalles de confiance pour les variables qualitatives, des caractéristiques de tendance centrale ou de dispersion : la moyenne (m), la médiane (me), ainsi que la détermination des intervalles de confiance (IC95%) autour de la moyenne, et la médiane (me) pour le risque  $\alpha = 0,05$  pour les variables quantitatives.

## 3. – Résultats

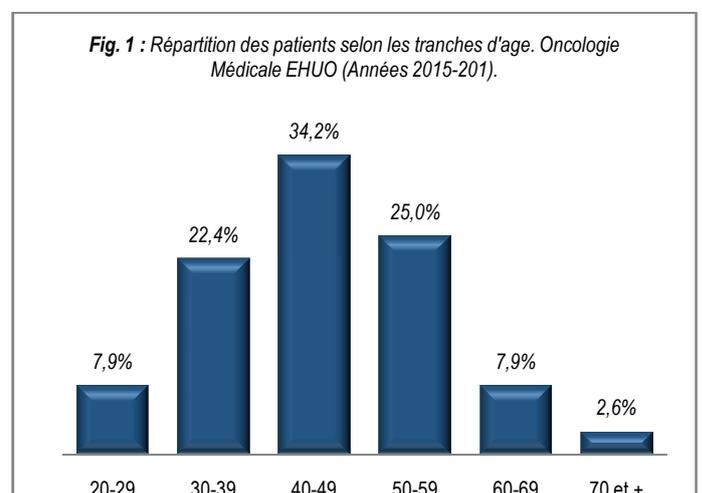
Durant la période d'inclusion d'Octobre 2015 au 31 Décembre 2017, cent deux patients atteints de cancer du cavum sont colligés au service d'Oncologie Médicale de l'EHU Oran tous stades confondus. Soixante-seize patients ont été inclus dans notre étude, répondant aux critères d'inclusion [Tableau 1].

**Tableau 1** : Répartition des patients atteints de cancer du cavum – Oncologie Médicale de l'EHUO tous stades confondus Années 2015-2017

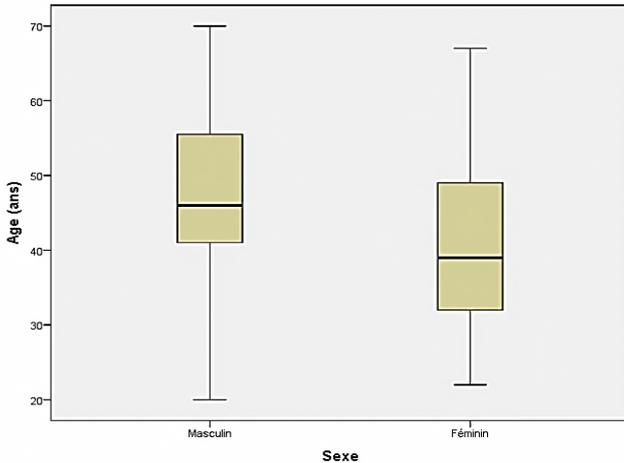
Stade	Nbre	%
Localement avancé inclus dans l'étude	76	74,6
Localement avancé non inclus dans l'étude	6	5,8
Stade II	12	11,8
Stade métastatique	8	7,8
Total	102	100,0

Notre population d'étude est composée de 55 hommes (72,4%) et 21 femmes (27,6%), soit un *sex ratio* de 2,6 (Prédominance masculine). L'âge moyen au diagnostic des patients est de  $45,6 \pm 2,6$  ans avec des extrêmes allant de 20 ans à 70 ans, donc une étendue de 50 ans. La médiane d'âge de la population d'étude est de 45,5 ans et le mode est de 44 ans.

Nous constatons que la courbe selon les tranches d'âge est unimodale, avec un pic de fréquence au niveau de la tranche de 40-49 ans, qui représente le 1/3 de notre population d'étude (*Fig. 1*).

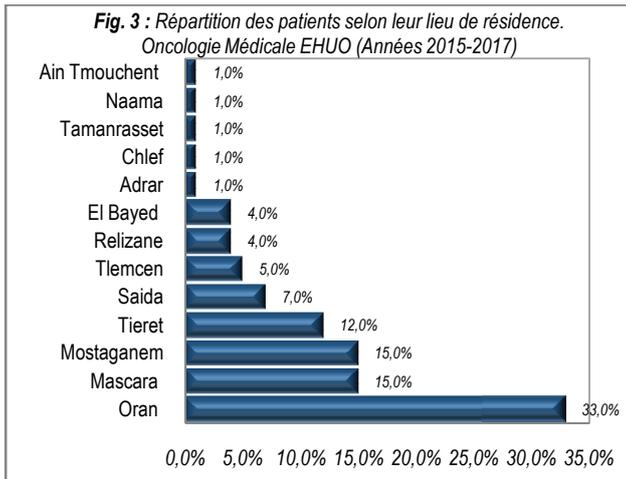


**Fig. 2 :** Diagramme en boîte avec l'âge selon le sexe. Oncologie Médicale EHUO. Années 2015-2017



Nous avons étudié la répartition de notre population selon le lieu de résidence, pour déterminer les informations relatives aux habitudes alimentaires et les facteurs environnementaux. La wilaya la plus touchée par le cancer du cavum dans notre population est la wilaya d'Oran avec 25 cas, suivie de la wilaya de Mascara et Mostaganem avec 11 cas (Fig. 3). Les médianes d'âge ne diffèrent pas significativement entre les deux sexes (Fig. 2).

**Fig. 3 :** Répartition des patients selon leur lieu de résidence. Oncologie Médicale EHUO (Années 2015-2017)



Par définition, le délai diagnostique est la période qui s'écoule entre le premier symptôme et le diagnostic histologique (date du compte rendu anatomopathologique). Nous avons constaté un délai moyen au diagnostic de  $7 \pm 8,2$  mois avec des extrêmes de 1 mois à 43 mois, ce qui explique le stade avancé de notre population d'étude. Nous avons apprécié l'indice de performance de l'OMS chez tous les patients au moment de l'inclusion. 58% de notre population, sont en bon état général avec un indice de performance estimé à 1.

Le tableau clinique inaugural est variable vu la situation anatomique du cavum et s'exprime par une symptomatologie d'emprunt représentée par les 4 grands syndromes, à savoir : Le syndrome ganglionnaire qui amène le patient à consulter pour la première fois dans une proportion d'environ 40%, le syndrome rhinologique notamment les épistaxis, le syndrome otologique et le syndrome neurologique [Tableau 2].

**Tableau 2 :** Répartitions des signes révélateurs. Oncologie Médicale EHUO (Années 2015-2017)

Syndromes révélateurs	Nbre	%
Syndrome ganglionnaire	29	38,2
Syndrome rhinologique	22	28,9
Syndrome otologique	13	17,2
Syndrome neurologique	12	15,7
Total	76	100,0

A l'admission, les signes cliniques retrouvés témoignent du stade avancé de la maladie. Ils sont souvent associés être eux, rarement isolés. Le syndrome ganglionnaire est retrouvé chez 63 patients soit 82,8% de la population et concerne dans 70% des cas la chaîne jugulo-carotidienne regroupée avec une égalité de fréquence entre son site supérieur et moyen.

Le syndrome rhinologique est retrouvé chez 52 patients (68,4%), on note la présence d'obstruction nasale chez 61,5%, des cas et d'épistaxis de moyenne abondance chez 54,9% des cas.

Le syndrome otologique qui est en rapport avec la localisation de la tumeur, au niveau de l'orifice tubaire et de la paroi latérale du cavum, avec retentissement sur l'oreille moyenne par l'intermédiaire de la trompe d'Eustache est observé chez 75% des patients toujours en association avec les autres signes. La symptomatologie est dominée par l'hypoacousie unilatérale chez 70,2% des cas et les acouphènes chez 59,6% des cas.

Et en dernier le syndrome neurologique qui est en rapport avec l'extension de la tumeur à l'endocrâne retrouvé chez 50% de nos patients dominé par les céphalées dans plus de 80% des cas.

Tous nos patients ont bénéficié d'un examen ORL par nasofibroscopie. Cette dernière a permis de visualiser la tumeur dans 97% des cas ; 2 patients avaient une nasofibroscopie normale. L'aspect bourgeonnant représente la forme macroscopique prédominante avec un taux de 94,5%. Une biopsie systématique est effectuée chez l'ensemble des patients.

La classification de la tumeur a pris en compte l'examen clinique du patient à son admission et les examens radiologiques, en utilisant la classification TNM du carcinome du nasopharynx, 7<sup>ème</sup> édition avec la répartition de ces tumeurs par stades UICC. Dans notre population d'étude 59,2% des tumeurs (T) sont classées en T4.

Chez 13 patients, nous n'avons pas retrouvé d'ADP cervicales cliniquement palpables au moment du diagnostic, soit 17,1% de l'ensemble des patients. Cependant, l'atteinte ganglionnaire bilatérale est observée chez 27 patients, soit 35,5% de la population d'étude, toujours au moment du diagnostic.

En appliquant le système de classification par stade de l'UICC, nous avons constaté que 50% des tumeurs sont classées en stade IVA soit 37 patients, alors que les autres tumeurs sont réparties de façon égale entre le stade III et IVB.

Le type histologique le plus fréquemment retrouvé est le carcinome indifférencié dans 92,1% des cas. Le tableau 3 résume les principales caractéristiques des patients inclus dans notre étude.

**Tableau 3 :** Principales caractéristiques des patients inclus dans notre étude. Oncologie Médicale. EHUO (Années 2015-2017)

Caractéristiques des patients	Nbre	%
<b>Nombre total</b>	76	100,0
Age moyen (ans)	45,6 ± 2,6	
Age médian (ans)	45,5	
<b>Sexe</b>		
Masculin	55	72,4
Féminin	21	27,6
<b>Statut de performance (IP-OMS)</b>		
0	32	42,1
1	44	57,9
2	0	0,0
<b>Délai diagnostic (mois)</b>	7,0 ± 8,2	
<b>Histologie</b>		
UCNT	70	92,1
Moyennement différencié	3	4,0
Bien différencié	2	2,6
Adénocarcinome	1	1,3
<b>Tumeur</b>		
T0	1	1,3
T1	13	17,1
T2	6	7,9
T3	11	14,5
T4	45	59,2
<b>Atteinte ganglionnaire</b>		
N0	13	17,1
N1	16	21,1
N2	27	35,5
N3	20	26,3
<b>Stade</b>		
III	19	25,0
IVA	37	48,7
IVB	20	26,3

#### 4. – Discussion

Durant les deux années d'inclusion, le stade localement avancé de l'ensemble des patients colligés atteints d'un CNP représente 80,4% des cas par rapport aux stades localisés ou métastatiques. Ce chiffre est alarmant, témoignant du retard diagnostique et de la méconnaissance des médecins consultés dans un premier temps des signes relatifs au CNP. Depuis 15 ans, le même taux a été retrouvée par Yamouni 89% (2), reflétant le non changement des démarches diagnostiques à l'Ouest Algérien, notamment à Oran ainsi que le manque d'éducation sanitaire des patients devant la non spécificité des symptômes liés au CNP.

La prédominance masculine dans notre étude s'accorde avec les données de la littérature recueillies sur plusieurs décennies en Algérie (2, 3, 4) et au Maghreb où le *sex-ratio* varie de 2,2 à 2,3 selon les études (5, 6). Ce *sex-ratio* diffère par la très forte prédominance masculine en Asie du Sud-est qui est de 4 homme pour 1 femme, rapporté dans les séries chinoises (7, 8).

Dans les zones à haut risque, la distribution de l'âge est bimodale avec un premier pic chez le jeune adolescent (15 -19) ans et un second pic chez les adultes âgés (65 - 79) ans (9). Aussi dans les zones à risque intermédiaire, comme l'Algérie et les pays du Maghreb, la distribution bimodale de l'âge du CNP est toujours

signalée par les auteurs tunisiens ; elle diffère pour les auteurs algériens quant au pic de l'adolescence qui n'est plus mentionné, ce qui semble correspondre aux hypothèses avancées antérieurement mettant en cause les tendances démographiques de la population l'époque plutôt qu'un caractère propre de la maladie (10). En 1984, Mehadji a trouvé deux pics, dans la tranche d'âge de 15 à 20 ans et de 45 à 50 ans (3).

L'âge moyen des patients dans notre étude est de 45,6 ± 2,6 ans, avec des extrêmes de 20 à 70 ans et une médiane de 45,5 ans. Les mêmes résultats ont été rapportés dans plusieurs séries nationales à savoir l'étude de Yamouni où la moyenne d'âge était de 41 ± 2,6 ans (2) et l'étude de Madouri de 40 ± 1,6 ans (4). Au Maroc et en Tunisie, l'âge moyen rapporté est similaire au notre. Il est estimé à 43 ans dans une étude Marocaine de Raissouni (11), de 46 ans dans une étude de phase III tunisienne de Frikha (5) et de 42,2 ans dans une autre étude tunisienne de Mnejja (12). Par contre dans une étude franco-chinoise concernant la population asiatique, l'âge médian était autour de 49 ans (13). Cet âge varie entre 42 ans et 48 ans dans les zones endémiques selon les différentes études (14, 15, 16, 17).

Les CNP s'expriment par une symptomatologie d'emprunt. Dans notre série, l'atteinte ganglionnaire domine le tableau clinique inaugural dans 38% des cas, suivis de signes rhinologiques dans 29% des cas, puis otologiques dans 17% des cas et finalement les signes neurologiques dans 15% des cas. Ces signes prennent toute leur valeur au début quand ils sont unilatéraux, caractéristique fondamentale des CNP, mise en évidence par l'interrogatoire. Une ancienne étude chinoise en 1997, portant sur 4768 patients atteints d'un CNP a montré que les signes révélateurs étaient : les ADP cervicales dans 37,3% des cas, les signes rhinologiques dans 35,4%, les signes otologiques dans 19,1% et pour le reste c'étaient des signes neurologiques (18). Il est toujours important d'insister que l'atteinte ganglionnaire cervicale doit relever systématiquement d'un examen ORL complet et d'une nasopharyngoscopie, attitude qui permettra de faire des diagnostics plus précoces.

Le délai au diagnostic est tributaire de plusieurs facteurs, relevant de l'implication du patient et du médecin. Le délai au diagnostic est de 7 ± 8,2 mois dans notre étude, plus prolongé que le délai retrouvé dans une étude Marocaine de Raissouni sur 339 patients atteints d'un CNP qui était de 6 mois (11) et très prolongé par rapport à une étude menée en Arabie Saoudite qui était seulement de 2 mois (19). L'explication peut-être que ce pays ne figure pas dans la zone des pays endémiques et que le nombre de patients dans cette étude était que de 35 patients, donc une prise en charge rapide. Dans les zones d'endémie, la plus grande étude réalisée à ce jour à Hong Kong a révélé que la durée moyenne au diagnostic était de 8 mois, donc notre étude rejoint la littérature (18).

En Algérie et durant 4 décennies, on note toujours ce retard diagnostique depuis les premières travaux de Mehadji en 1984 où ce délai était de 12,5 mois (3) jusqu'à notre étude où il est de 7,0 ± 8,2 mois. La raison peut être de ce retard diagnostique est le manque de sensibilisation des patients et l'influence de l'environnement, de la culture, de la famille et du statut économique sur la décision du patient à consulter. Aussi la méconnaissance des symptômes du CNP, généralement d'évolution lente, faisant évoquer d'autre origine, peut contribuer à ce retard.

Les zones non endémiques ne sont pas épargnées de la survenue du CNP, mais l'incidence reste faible. Une étude menée en Californie par Wang et al, sur 101 patients atteint d'un CNP ont trouvé que les

symptômes présents lors du diagnostic, étaient plus otologiques dans 41% des cas, s'en suit l'atteinte ganglionnaire dans 40% des cas, puis rhinologiques dans 32% des cas et finalement neurologiques dans 16% des cas (20). De même une étude Britannique de Calaco en 2013, a retrouvé une atteinte ganglionnaire au moment du diagnostic dans 55% des cas, des signes otologiques dans 47% des cas et des signes rhinologiques dans 36% des cas (21).

Dans une grande étude rétrospective à Hong Kong sur 5000 patients, les symptômes les plus trouvés à l'admission étaient : L'atteinte ganglionnaire chez 76% des patients, le dysfonctionnement auditifs chez 62% et neurologiques chez 46% des cas (22). Dans la littérature, au moment du diagnostic, 70% à 80% des patients présentent une atteinte ganglionnaire cervicale (23). Dans notre étude, 82% des patients se présentaient avec des ADP uni ou bilatérales.

Des signes otologiques étaient retrouvés dans 75% des cas, les signes rhinologiques dans 68,4% des cas et neurologiques dans 50% des cas, rejoignant ainsi la littérature. Ces mêmes taux sont retrouvés depuis 1984 dans l'étude de Mehadiji où l'atteinte ganglionnaire été retrouvée dans 81% (3) et aussi l'étude de Madouri en 2012(4) (L'atteinte ganglionnaire dans 78%, les signes rhinologiques dans 74%, les signes otologiques dans 73% des cas et neurologiques dans 30% des cas).

Donc, les symptômes au moment de l'admission, sont plus présents chez les patients atteints d'un CNP vivants dans les zones d'endémie que les autres patients vivants dans les pays où l'incidence du CNP est faible.

Tous nos patients ont subi une nasofibroscopie dans le cadre d'un examen ORL permettant de poser le diagnostic chez 97% des patients par prélèvement sur le site tumoral. Dans les deux cas restant où la tumeur n'a pas été mise en évidence par la nasopharyngoscopie, chez un patient la visualisation de la tumeur sur les clichés radiologiques a amené le médecin ORL à réaliser une biopsie profonde du cavum sous anesthésie générale. Pour le deuxième cas, faute de mise en évidence de la tumeur primitive, la biopsie exérèse ganglionnaire a permis de confirmer le diagnostic avec étude immuno-histochimique.

C'est le cas de notre patient avec un UCNT sans tumeur visible au cavum classé T0N3M0 (Stade IVB). Ce cas particulier où l'endoscopie est négative ainsi que l'imagerie, où l'étude anatomopathologique de l'exérèse ganglionnaire a permis de poser le diagnostic représente une véritable curiosité et nécessite à l'avenir de se pencher sur ce cas notamment dans le cadre du suivi.

Concernant la nature histologique de la tumeur, les carcinomes indifférenciés ont été retrouvés chez 92% des patients, ce qui rejoint les données de la littérature, où la prédominance de ce type histologique constitue le dénominateur commun pour les pays de l'Asie du Sud-est et ceux du Maghreb (5, 6, 13, 24). A l'inverse, dans les pays non endémique la fréquence des UCNT est faible, comme cela était rapportée dans l'étude japonaise de Komatsu où il est retrouvé dans seulement 52% des cas (25). Nous avons retrouvé 6 cas dont la différenciation histologique diffère (2 cas bien différencié, 3 cas moyennement différencié et un adénocarcinome), ce qui représente 8% de notre population. Cette particularité mérite une étude plus approfondie.

L'extension tumorale locorégionale était de l'ordre de 74% dans notre étude, en l'occurrence le T3 et T4, avec une nette prédominance des T4 (plus de 59%), reflétant le diagnostic tardif. Ce

taux rejoint le taux retrouvé dans les études chinoises (8, 15, 24). Alors que dans les pays du pourtour Méditerranéen, les études ont montré une égalité du taux de répartition entre les tumeurs localisées et les tumeurs localement avancées (5, 11, 12).

Dans notre étude, le taux des tumeurs localisées est de 25% rejoignant aussi le taux décrit dans les pays à forte endémie (8, 15, 24). Pour les pays non endémiques, telle que les USA (Californie), le taux des T1 et T2 était plus élevé, 63% quel que soit le type histologique, cela peut être mis sur le compte d'une meilleure éducation sanitaire (20).

La situation médiane du cavum et son drainage lymphatique bilatéral expliquent la bilatéralité relativement fréquente dans le CNP. Effectivement, dans notre étude, l'atteinte ganglionnaire bilatérale est observée chez 35,5% des patients, rejoignant ainsi les données marocaines 37,7% (11) et tunisiennes 37,5%(12). Dans les pays endémiques, l'atteinte ganglionnaire bilatérale est plus souvent rencontrée avec un taux qui dépasse les 50% (8, 13, 24, 26). Cette particularité est peut-être en rapport avec le diagnostic tardif qui caractérise les pays à haut risque et mérite des études ultérieures approfondies.

Concernant la stadification de la maladie, notre travail fait ressortir la fréquence du stade IV, de l'ordre de 75%. Ce taux avoisine les 50% dans une étude multicentrique des pays du Maghreb (27), il concorde avec le taux de l'ordre de 56% rapporté par Boukerche (28), il est plus faible que le nôtre en Tunisie, soit 65,6% (12). Tous ces taux ne sont que le reflet du retard au diagnostic du CNP qui reste toujours d'actualité. Par contre, dans les études chinoises sur le carcinome du nasopharynx localement avancé, le stade III occupait la première place soit avec un taux très élevé comme le montre l'étude de Lee (71%) (7) ou l'étude de Fangzheng (24) (62%) soit avec un taux similaire comme rapporté dans l'étude de phase II de Kong (51%) (14) ou Zhang (52%) (17).

## 5. – Conclusion

En Algérie, le taux d'incidence du CNP constitue une préoccupation majeure qui peut être corrélée avec une bonne couverture sanitaire. Son pronostic qui était sombre il y a quelques décennies a été complètement modifié par l'introduction des moyens nouveaux sur le plan diagnostique et thérapeutique.

Sur le plan épidémiologique, nos résultats sont globalement conformes aux données de la littérature. Le carcinome du nasopharynx touche l'adulte jeune, avec un âge médian de 45,5 ans et une prédominance masculine. Des enquêtes épidémiologiques nationales doivent être établies avec une actualisation de données existantes, afin de définir la morbi-mortalité de ce cancer en Algérie.

Sur le plan de la prise en charge, il existe un retard diagnostique existant depuis plusieurs décennies sans aucune amélioration, due probablement au manque de sensibilisation des patients et l'influence de l'environnement, de la culture, de la famille et du statut économique sur la décision du patient à consulter. Aussi la méconnaissance des symptômes du CNP, généralement d'évolution lente, faisant évoquer d'autre origine, peut contribuer à ce retard. De ce fait, il est important d'attirer l'attention sur le rôle du médecin généraliste, qui doit demander un examen ORL spécialisé devant toute adénopathie cervicale isolée ou associée à d'autres signes oto-rhinologiques.

Ce travail qui a fait l'objet d'une étude des cas avancés, nous a permis de procéder à un large recueil de données concernant les patients. Il nous a permis de relever des particularités qui s'ajoutent à celles caractérisant cette infection qui intéresse notamment les domaines clinique et histologique.

## Références

1. Registre de cancer de la wilaya d'Oran.docx. Année 2014.
2. Yamouni M. Etude de l'association Docétaxel-Cisplatine dans le traitement des carcinomes indifférenciés du cavum localement évolués stade IVA, IVB. Thèse de Doctorat en Sciences Médicales. Année 2004.
3. Mehadjji M. Les carcinomes du nasopharynx dans l'Ouest Algérien. Thèse de doctorat en Sciences Médicales. Oran 1984.
4. Madouri R. Place de l'association radiothérapie chimiothérapie concomitante dans la stratégie thérapeutique des cancers du cavum. Thèse de Doctorat en sciences médicales. Année 2012.
5. Frikha M, Auperin A, Tao Y, Elloumi F, Toumi N, Blanchard P, et al. A randomized trial of induction docetaxel-cisplatin-5FU followed by concomitant cisplatin-RT versus concomitant cisplatin-RT in nasopharyngeal carcinoma (GORTEC 2006-02). *Ann Oncol.* 1 mars 2018;29(3):731- 6.
6. Toumi N, Ben Kridis W, Mnejja W, Bouzguenda R, Khanfir A, Ghorbel A, et al. TPF induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma: Long term results of a Tunisian series. *Cancer/Radiothérapie.* mai 2018;22(3):216- 21.
7. Lee AWM, Ngan RKC, Tung SY, Cheng A, Kwong DLW, Lu T-X, et al. Preliminary results of trial NPC-0501 evaluating the therapeutic gain by changing from concurrent-adjuvant to induction-concurrent chemoradiotherapy, changing from fluorouracil to capecitabine, and changing from conventional to accelerated radiotherapy fr: Chemotherapy and Fractionation for NPC. *Cancer.* 15 avr 2015;121(8):1328- 38.
8. Zeng Z, Yan R-N, Tu L, Wang Y-Y, Chen P-R, Luo F, et al. Assessment of Concurrent Chemoradiotherapy plus Induction Chemotherapy in Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: Cisplatin, Fluorouracil, and Docetaxel versus Gemcitabine and Cisplatin. *Sci Rep [Internet].* déc 2018 [cité 10 janv 2019];8(1). Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41598-018-33614-5>
9. Bray F, Haugen M, Moger TA, Tretli S, Aalen OO, Grotmol T. Age-Incidence Curves of Nasopharyngeal Carcinoma Worldwide: Bimodality in Low-Risk Populations and Aetiologic Implications. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1 sept 2008;17(9):2356- 65.
10. Bendjemana K, Satta D, Adjabi K, Miali A, Aiddoudi S, Kadri A. Étude du profil épidémiologique et des facteurs de risque alimentaires du cancer du nasopharynx dans le Nord-Est algérien. *J Afr Cancer Afr J Cancer.* févr 2011;3(1):59- 62.
11. Raissouni S, Rais G, Lkhoyaali S, Aitelhaj M, Mouzount H, Mokrim M, et al. Clinical prognostic factors in locally advanced nasopharyngeal carcinoma in Moroccan population. 2013;(14):10.
12. Mnejja W, Toumi N, Fourati N, Bouzguenda R, Ghorbel A, Frikha M, et al. La chimiothérapie néoadjuvante associée à la chimioradiothérapie concomitante dans le traitement du cancer du nasopharynx : expérience du Sud-Tunisien. *Bull Cancer (Paris).* mai 2018;105(5):450- 7.
13. Ou D, Blanchard P, El Khoury C, De Felice F, Even C, Levy A, et al. Induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin and fluorouracil followed by concurrent chemoradiotherapy or chemoradiotherapy alone in locally advanced non-endemic nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol.* nov 2016;62:114- 21.
14. Kong L, Zhang Y-W, Hu C-S, Guo Y. Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Chin J Cancer.* 5 mai 2010;29(5):551- 5.
15. Sun Y, Li W-F, Chen N-Y, Zhang N, Hu G-Q, Xie F-Y, et al. Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* nov 2016;17(11):1509- 20.
16. Peng H, Tang L-L, Chen B-B, Chen L, Li W-F, Mao Y-P, et al. Optimizing the induction chemotherapy regimen for patients with locoregionally advanced nasopharyngeal Carcinoma: A big-data intelligence platform-based analysis. *Oral Oncol.* avr 2018;79:40- 6.
17. Zhang J, Chen S, Li G, Zhang W, Qin T, Yin P, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy vs. concurrent chemoradiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a retrospective cohort study. *Cancer Chemother Pharmacol.* juin 2017;79(6):1087- 97.
18. Nasopharyngeal carcinoma--presenting symptoms and duration before diagnosis. :7.
19. Al-Wassia R, Abusanad A, Awad N, Marzouki H, Alkhayyat S, Al-Khatib T, et al. Outcomes of Saudi Arabian Patients With Nasopharyngeal Cancer Treated With Primarily Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Concurrent Chemoradiotherapy. *J Glob Oncol.* juin 2016;2(3):123- 8.
20. Wang K. Nasopharyngeal Carcinoma Diagnostic Challenge in a Nonendemic Setting: Our Experience with 101 Patients. *Perm J [Internet].* 2017 [cité 11 mai 2018]; Disponible sur: <http://www.thepermanentjournal.org/issues/2017/6444-tumor-registry.html>.
21. Colaco RJ, Betts G, Donne A, Swindell R, Yap BK, Sykes AJ, et al. Nasopharyngeal Carcinoma – A Retrospective Review of Demographics, Treatment and Patient Outcome in a Single Centre. *Clin Oncol.* mars 2013;25(3):171- 7.
22. Petersson F. Nasopharyngeal carcinoma: A review. *Semin Diagn Pathol.* janv 2015;32(1):54- 73.
23. Rivera S, Keryer C, Busson P, Maingon P. Les carcinomes du nasopharynx : de la biologie à la clinique. *Cancer/Radiothérapie.* févr 2005;9(1):55- 68.
24. Fangzheng W, Chuner J, Lei W, Fengqin Y, Zhimin Y, Quanquan S, et al. Addition of 5-fluorouracil to first-line induction chemotherapy with docetaxel and cisplatin before concurrent chemoradiotherapy does not improve survival in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget [Internet].* 31 oct 2017 [cité 10 janv 2019];8(53). Disponible sur: <http://www.oncotarget.com/fulltext/20017>.
25. Komatsu M, Tsukuda M, Matsuda H, Horiuchi C, Taguch T, Takahashi M, et al. Comparison of Concurrent Chemoradiotherapy versus Induction Chemotherapy Followed by Radiation in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma. *ANTICANCER Res.* 2012;6.
26. Liu Y-C, Wang W-Y, Twu C-W, Jiang R-S, Liang K-L, Lin P-J, et al. Comparison Long-term Outcome of Definitive Radiotherapy plus Different Chemotherapy Schedules in Patients with Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *Sci Rep [Internet].* déc 2018 [cité 10 janv 2019];8(1). Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41598-017-18713-z>.
27. Ben Ayed F. Neoadjuvant docetaxel and cisplatinium in locally advanced undifferentiated nasopharyngeal carcinoma : A phase II international study. Abstract.pdf. Presented at the 29th ESMO Congress. 2004.
28. Boukerche A, Yahia A, Yamouni M, Belmiloud H, Madouri R, Cherigane M, et al. Chimiothérapie néoadjuvante avec cisplatine, docétaxel et capécitabine suivie de chimioradiothérapie concomitante dans les cancers localement évolués du cavum : résultats préliminaires.

### Résumé

Parmi les Registres du cancer installés en Algérie, le Registre du Cancer d'Oran est l'un des premiers registres créé en 1994 ; il constitue la principale source d'information relative à l'incidence des pathologies oncologiques dans l'Ouest algérien

L'enregistrement des données est fait sur le logiciel Canreg depuis 1996 avec plus de 25 000 cas colligés. En 2017, les résultats ont connu plusieurs fluctuations, imputable à la qualité des données recueillies, le nombre moyen de source par cas est de 2.11, le recueil des données se fait selon un mode actif et passif par l'adhésion de la Direction de la Santé et de la Population.

En 2017, les cas notifiés représente 3940, après traitement des données, 1846 cas sont confirmés et retenus, le sex ratio est de 0.6, l'âge moyen d'apparition du cancer est de  $58.6 \pm 17$  ans chez l'homme et  $52.7 \pm 15$  ans chez la femme. Les cancers du sein et du poumon représentent les premières localisations chez la femme et l'homme respectivement. L'incidence standardisée est de 136/100 000 habitants chez la femme, et de 93,2/100 000 habitants chez l'homme.

### Summary

Among the cancer registries installed in Algeria, the Oran Cancer Registry is one of the first registers, created in 1994; it is the main source of information for the various registers of the West and South West Network. Data registration is required on Canreg software since 1996 with more than 25 000 cases of cancer. In 2017, the results fluctuated due to the quality of the data collected; the average number of sources per case is 2.11 sources per case. The data is collected in an active and passive manner with the help of the Health and population Direction (DSP). In 2017, the reported cases represent 3940, after data processing, 1846 confirmed and retained cases, the Sex Ratio is 0.6, the average age of onset of cancer is  $58.6 \pm 17$  years in men and  $52.7 \pm 15$  In women, breast and lung cancer represent the first locations in women and men respectively. The incidence standardized by sex: in women 136/100 000, in men 93.2 / 100 000.

### 1.- Introduction

Le Registre du Cancer d'Oran est un registre de population, il couvre une population d'environ 1,6 millions d'habitants en 2017, représentant 3,7 % de la population algérienne.

Cet outil d'information fait l'objet d'un rapport annuel et aujourd'hui nous en sommes à la 24<sup>ème</sup> édition qui reprend les résultats de l'année 2017 <sup>(2)</sup>. Le premier document produit sur le sujet a été édité en 1996 et rapportait « les données du Registre du Cancer d'Oran (Algérie) de 1993 à 1996, profils et tendances » <sup>(1)</sup>.

La première mission du registre des cancers d'Oran est de recenser de façon permanente et exhaustive l'information sur tous les nouveaux cas de cancers diagnostiqués chaque année depuis 1996, chez les personnes résidant à Oran au moment du diagnostic.

Les activités du registre cancer d'Oran sont multiples:

- Enregistrement permanent des cancers incidents, pour la production régulière d'indicateurs de fréquence des différentes localisations.
- Réalisation d'études complémentaires spécifiques sur certains cancers.
- Développement de partenariats dans le domaine de la recherche scientifique avec des organismes nationaux et internationaux (INSP Algérie, réseau des registres de l'Ouest Algérien, CIRC de Lyon).

La lutte contre le cancer, en Algérie, constitue l'une des priorités sanitaires nationales. La mise en place du Plan National Cancer –

2015 – 2019 est la preuve que le phénomène est estimé à sa juste valeur et tous les moyens sont mis à la disposition des professionnels pour en atténuer l'ampleur et le poids psychologique et social chez le patient.

La création et l'institutionnalisation des registres du cancer dans chaque wilaya ont permis d'avoir une vision de plus en plus réelle de la situation. Pour le Registre du Cancer d'Oran, le Service d'Epidémiologie et de Médecine Préventive (SEMEP) du CHU d'Oran en assure la responsabilité.

Dans le but d'uniformiser les notifications et d'améliorer la surveillance épidémiologique du cancer, trois réseaux de registres ont été créés, partageant l'Algérie en trois zones Ouest, Centre et Est. Le SEMEP du CHU Oran est le coordinateur officiel du réseau Ouest & Sud Ouest depuis 2014. Cette organisation a permis de valider les données recueillies et d'en faire une base de données nationale.

A l'instar des années précédentes, le SEMEP du CHU Oran a organisé la 20<sup>ème</sup> journée du Registre du Cancer d'Oran, le 10 Avril 2019. Les thèmes retenus pour cette année sont les cancers digestifs et les cancers à localisations rares. Cette contribution en rapporte les résultats.

Les objectifs assignés à notre travail sont de :

- Estimer l'incidence brute et standardisée du cancer à Oran pour l'année 2017

- Décrire les caractéristiques épidémiologiques du cancer à Oran

La collecte des données s'effectue annuellement de façon semi active. Les informations sur les cas incidents émanent de plusieurs sources ; elles sont hospitalières (structures publiques ou libérales) biologiques (laboratoires d'anatomie-pathologique).

En 2017, l'aide de la Direction de la Santé et de la population a permis d'étoffer l'enregistrement et la notification des cas incidents.

Cette intervention a fait prendre conscience aux producteurs de l'information de l'importance de la démarche. Et elle s'effectue régulièrement pour certaines structures.

Pour l'analyse des données, le Registre du Cancer d'Oran s'appuie sur deux systèmes de classification, la CIM<sub>10</sub> - Classification Internationale des Maladies - 10<sup>ème</sup> révision et la CIMO<sub>3</sub> - Classification Internationale des Maladies pour l'Oncologie - 3<sup>ème</sup> révision. Cette dernière sert au codage des localisations et des morphologies des cancers.

La saisie, la gestion et l'analyse statistique des données recueillies sont réalisées grâce aux logiciels en open source : *Can-reg4* et *5* et *Epi-info version 3.5.3*.

## 2.- Population et Méthode

Il s'agit d'une étude descriptive exhaustive rétrospective portant sur les tumeurs à comportement malin et primitif nouvellement diagnostiquées et/ou traitées dans les structures sanitaires de la wilaya d'Oran en 2017.

Les cas retenus sont ceux des patients résidents à Oran au moment du diagnostic.

## 3.- Résultats

La wilaya d'Oran est la 2<sup>ème</sup> métropole en Algérie ; en 2017, elle comptait selon les estimations de l'office national des statistiques (ONS), 1.680.283 habitants, répartis à proportions égales entre les deux sexes.

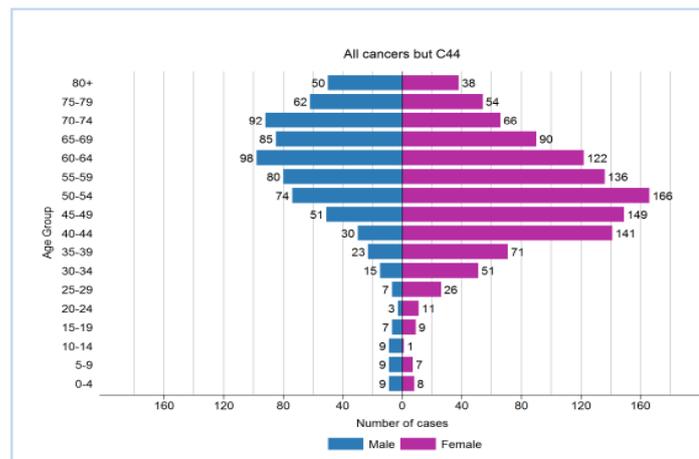


Figure 1 répartition du nombre des cas des cancers par groupes d'âge et sexe - Registre du Cancer d'Oran 2017

L'implication d'autres sources d'information est non négligeable et permettent d'avoir des données proches de l'exhaustivité. Le taux moyen de notification est de 2,11 soit plus de 2 sources par cas ; la diversité des sources par cas contribue à la validité du registre.

Après traitement des données et élimination des doublons, 1846 cas ont été confirmés ; 703 cas chez l'homme et 1152 cas chez la femme, soit un *sex ratio* de 0,61.

L'âge moyen global est de 54,9 ± 16 ans. Les hommes sont significativement ( $P < 10^{-6}$ ) plus âgés que les femmes, 58,6 ± 17 ans vs 52 ± 15 ans (Fig. 1).

Chez l'enfant (0 à 15 ans), le nombre de cas de cancers enregistrés est de 45 soit 2,4% de l'effectif global. Le *sex ratio* est de 1,64 et l'âge moyen est de 6,6 ± 5 ans.

En ce qui concerne la fréquence des localisations chez les deux sexes, le cancer du sein est de loin le plus fréquent avec 608 cas soit 32,9%, suivi du cancer broncho-pulmonaire avec 219 cas soit 11,7%. Le cancer colorectal vient en 3<sup>ème</sup> position avec 152 cas soit 8,2%.

Le néoplasme est le type morphologique prédominant avec 41,5% des cas, suivi du carcinome canalaire infiltrant, l'adénocarcinome, les tumeurs épithéliales, et les carcinomes épidermoïdes avec les proportions respectives de 12,5%, 12,1%, 9,1%, et 5,8%. Les grades de cancer 3 et 4 représentent 21,2% des cas alors que 89,2% sont de grade inconnu. La base de diagnostic étant inconnue pour 77,1% des cas, tandis que 21,7% est diagnostiqués sur la base de l'histologie des tumeurs primitives.

Chez les enfants (0 à 15 ans), le Néphroblastome et la maladie d'hodgkin occupent les deux premières positions chez les deux sexes.

3940 notifications ont été enregistrées par le Registre du Cancer d'Oran. Ces notifications proviennent de plus de 26 sources d'informations ; néanmoins, 81,2% sont produites par 3 sources :

- Centre anti cancer (EH. Emir Abdelkader - C.A.C),
- Service d'oncologie du CHU Oran
- Laboratoires d'anatomocytopathologie libéraux

Chez l'homme, les cancers des bronches, des poumons et de la trachée représentent près du quart des cancers diagnostiqués, soit 176 cas (25%) (Tableau I).

Avec 72 cas, la localisation colorectale est le second cancer le plus diagnostiqué (10 % de l'ensemble des cas), suivi du cancer de la prostate avec 67 cas (9.5 %), du cancer de la vessie avec 50 cas, (7 %), du cancer du nasopharynx avec 43 cas (6%) et du cancer du larynx qui occupe la 6<sup>ème</sup> position avec une fréquence de 5.7 % (40 cas).

Chez les femmes, plus de la moitié (52%) des cancers diagnostiqués en 2017, soit 591 sont des cancers du sein, il s'agit de la localisation la plus fréquemment diagnostiquée chez la femme à Oran. Le cancer du col utérin est le deuxième cancer le plus fréquent (102 cas, 9 %) suivi du cancer colorectal (80 cas, 7 %), du cancer du poumon avec 43 cas (4%), du cancer du corps de l'utérus (37cas, 3.2 %) et de celui de l'ovaire (31 cas, 3%).

En termes d'incidence, chez l'homme, les incidences brute et standardisée sont, respectivement, de 75.5 et 93.2 pour 100 000 habitants. Le cancer du poumon vient en tête avec un taux d'incidence standardisée élevé soit 24.3 pour 100 000 personnes-années, suivi du cancer colorectal (9.7 pour 100 000) et du cancer de la prostate (9.6 pour 100 000).

Chez la femme, les incidences brute et standardisée respectives sont de 123.2 et 135.9 pour 100 000 habitants. Le cancer du sein est le plus fréquent avec un taux de 68 pour 100 000 hbts. Il est suivi du cancer du col utérin (12.8 pour 100 000) puis de la localisation colorectale (10.3 pour 100 000), du poumon (5.4 pour 100 000) et celui de l'ovaire (3.8 pour 100 000) (Fig. 2).

Tableau I : répartition des nouveaux cas de cancer et taux d'incidence standardisés (pour 100 000 personnes-années), par sexe (Oran- 2017)

Localisations de cancer (CIMO3)	Hommes			Femmes		
	Nb	%	Taux*	Nb	%	Taux*
Lèvre-cavité orale-pharynx (C00-14) sauf (C11)	11	1.5	1.5	10	1.0	1.1
Nasopharynx (C11)	43	6.1	4.6	19	1.7	2.3
Œsophage (C15)	8	1.1	1.0	5	0.4	0.6
Estomac (C16)	22	3.1	2.8	14	1.2	1.6
Côlon-rectum (C18-20)	72	10.2	9.7	80	7.0	10.3
Foie (C22)	17	2.4	2.3	25	2.2	3.2
Vésicule biliaire (C23-24)	8	1.1	1.2	11	1.0	1.4
Pancréas (C25)	25	3.6	3.4	19	1.7	2.3
Larynx (C32)	40	5.7	5.3	3	0.3	0.4
Bronches, Poumon et trachée (C33-34)	176	25	24.3	43	3.8	5.4
Os et cartilage articulaire (C40-C41)	11	1.6	1.3	9	0.8	1.1
Sein (C50)	17	2.4	2.4	591	51.7	68
Col de l'utérus (C53)	-	-	-	102	8.9	12.8
Corps de l'utérus (C54-C55)	-	-	-	37	3.2	4.4
Ovaire (C56)	-	-	-	31	2.7	3.8
Prostate (C61)	67	9.5	9.6	-	-	-
Rein (C64-66, C68)	17	2.4	2.2	23	2.0	3.1
Vessie (C67)	50	7.1	6.8	5	0.4	0.6
Système nerveux central (C70-72)	16	2.3	2.1	13	1.1	1.3
Thyroïde (C73)	6	1.0	0.7	23	2	2.6
Lymphome de Hodgkin (C81)	8	1.1	1.0	12	1	1.2
Lymphomes non hodgkiniens (C82-85, C96)	10	1.4	1	3	0.3	0.4
Leucémies (C91-95)	13	2.0	2.0	9	0.8	1.2
<b>Tous cancers (C00-97)</b>	<b>703</b>	<b>38</b>	<b>93.2</b>	<b>1143</b>	<b>62</b>	<b>136</b>

\*Standardisés sur l'âge de la population mondiale

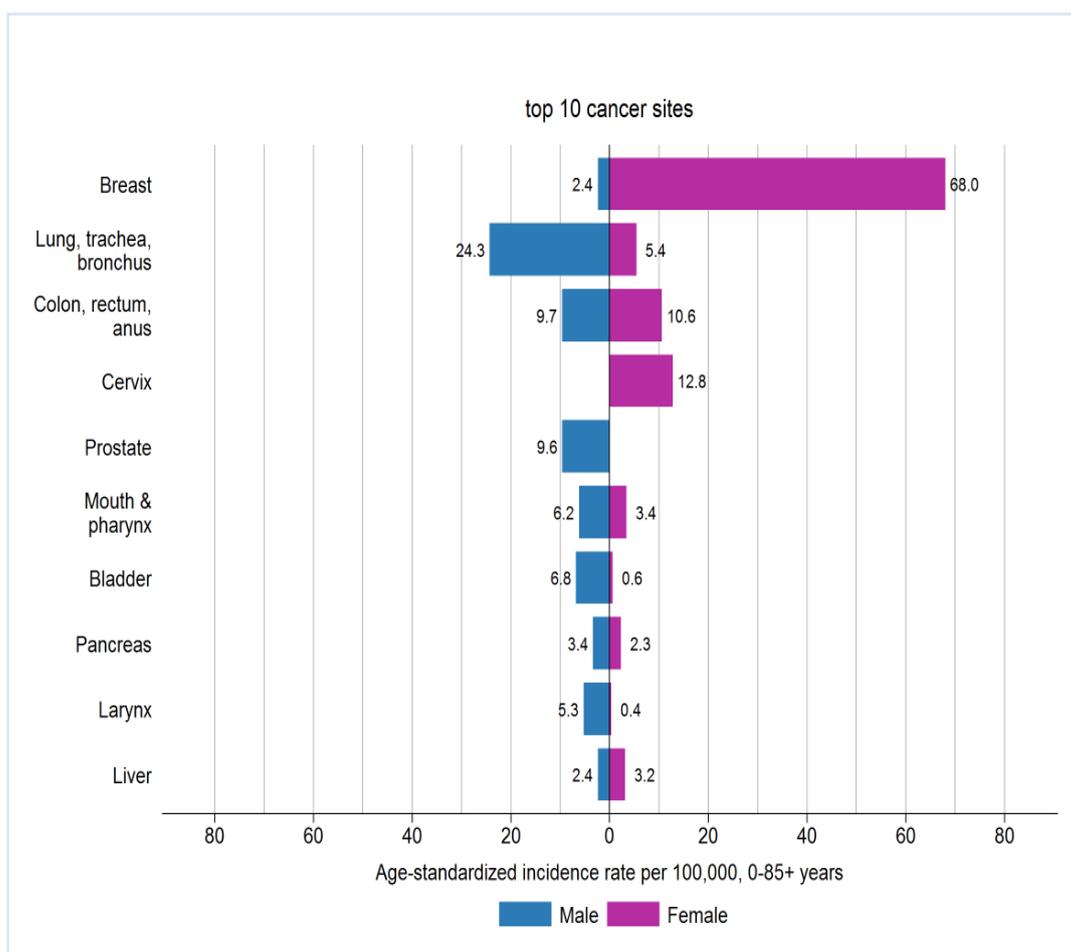


Figure 2 : 10 premières localisations les plus fréquentes

#### 4.- Discussion

Le Registre du Cancer d'Oran est un registre de population ; il recueille les informations sur la pathologie cancéreuse ; selon, les données sociodémographiques, les source de notifications, la morphologie, la localisation, la base de diagnostic et la date des dernières nouvelles. La date d'incidence représente la date de diagnostic de la maladie.

La base de données sur le cancer en 2017 a permis d'enregistrer 3940 cas de cancer, après traitement et élimination des doublant, 1864 cas de cancer confirmés ont été retenus. Le taux de notification, qui permet de valider les données d'un Registre du Cancer, est de 2,11, soit 2 sources par un cas en 2017.

D'après les résultats du réseau des registres du cancer de l'Ouest algérien, les registres du cancer de Tlemcen et de Saida ont enregistré un taux de notification respectivement de 0,57 et 1,16<sup>(2)</sup>.

L'âge et le sexe sont des indicateurs de variation de la fréquence de chaque localisation. Ces deux items constituent des facteurs de risque par le vieillissement et l'exposition tardifs aux autres risques. Le *sex ratio* est de 0,6 soit 10 femmes pour 6 hommes.

L'atteinte féminine est plus importante, on retrouve la même tendance dans le Registre du Cancer de Tlemcen (0,72)<sup>(3)</sup>.

L'âge moyen global est de 54,9 ± 16 ans. Les hommes sont significativement ( $P < 10^{-6}$ ) plus âgés que les femmes, 58,6 ± 17 ans vs 52 ± 15 ans. La répartition spécifique de l'incidence, selon l'âge et la localisation, a permis de décrire une évolution croissante de celle-ci.

Chez l'homme le cancer du poumon survient à un âge plus tardif ; par contre, chez la femme le cancer du sein est en première place, et la tendance montre une atteinte à des âges de plus en plus jeunes (Figure 1).

Les cancers à localisation cutanée métastasent rarement et sont de bon pronostic en général ; à l'exception des mélanomes cutanés. Pour cela les résultats relatifs à ces localisations n'ont pas été pris en compte (C44).

L'incidence globale par sexe montre une prédominance féminine (136.3 vs 93.4) pour 100 000 habitants ; cette tendance est retrouvée à Sétif (192.5 vs 146.2)<sup>(4)</sup>.

Les taux d'incidence varient selon l'âge, le sexe et la localisation, le cancer du sein reste largement en tête des localisations, suivie du cancer Broncho-pulmonaire et de la localisation colorectale (Tableau1).

Les rangs occupés par le cancer du sein chez la femme et le cancer du poumon chez l'homme sont en adéquation avec les registres du cancer dans le monde<sup>(5)</sup>

#### 5.- Conclusion

Le Registre du Cancer est un outil d'information et d'évaluation de la morbidité cancéreuse ; toutefois, la non disponibilité des données sur la mortalité reste un handicap pour ce registre. Cette problématique ne pourra être réglée que par le dossier électronique du patient.

Le Registre du Cancer d'Oran, mis en place depuis 1996, continu à produire une information de qualité, ceci malgré les difficultés rencontrées pour la collecte des données.

Le taux d'incidence de la maladie cancéreuse est en nette augmentation particulièrement pour celui du sein chez la femme, du poumon chez l'homme et du colon-rectum pour les deux sexes.

Toutes ces atteintes peuvent être prévenues, avec une stratégie adéquate de dépistage, de diagnostic et de prise en charge précoce.

**Conflit d'intérêt :** Aucun

#### 6.- Références

- 1.- L. Mokhtari, N. Midoun, F. Ammour. Registre des cancers d'Oran, 13<sup>ème</sup> Rapport, résultats de 9 années d'enregistrements (1996-2004), Mars 2006.
- 2.- F. Ammour, N. Nait Bahloul, Z. Ahmed Fouatih. 19<sup>ème</sup> rencontre régionale du Réseau Ouest, présentation des résultats du Registre du Cancer année 2016, Avril 2018.
- 3.- K. Meguenni et col. Registre des cancers de Tlemcen, Rapport 2006 – 2010 : Fréquences et incidences
- 4.- D. Hammouda; M. Hamdi-Cherif; Z. Ahmed Fouatih. Réseau Algérien des Registres du Cancer, Evaluation de l'année 2016, Octobre 2018
- 5.- M. Hamdi-Cherif, E. Bidoli, A. Mahnane, S. Laouamri. Le cancer à Sétif, Algérie, 1986– 2010 ; African Journal of Cancer, August 2014, Volume 6, Issue 3, pp 166-173

Y. Ghezini<sup>1,2</sup>, F. Kamen<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Faculté de médecine d'Oran, Université Oran1

<sup>2</sup> Laboratoire de recherche en pédagogie et développement didactique

Email : [younesetre@gmail.com](mailto:younesetre@gmail.com)

### Résumé

Les cancers professionnels représentent 4 à 8 % de tous les cancers. Cette proportion peut aller jusqu'à 15% pour le cancer pulmonaire et celui de la vessie. Les cancers professionnels ne se distinguent des autres cancers que par l'exposition à des agents cancérigènes présents sur les lieux du travail. Ils posent souvent un problème de diagnostic du fait du temps de latence entre l'exposition aux cancérigènes et la survenue du cancer qui se compte en dizaines d'années ainsi qu'un manque d'investigation à la recherche du parcours professionnel des sujets atteints du cancer.

**Mots clés :** cancers professionnels, exposition professionnelle, parcours professionnel

### Summary

Occupational cancers represent 4 to 8% of all cancers. This proportion can go up to 15% for lung and bladder cancer. Occupational cancers are distinguished from other cancers only by exposure to carcinogens in the workplace. They often pose a diagnostic problem because of the lag time between exposure to carcinogens and the onset of cancer which is counted in decades as well as a lack of investigation in search of the professional career of subjects suffering from Cancer.

**Keywords :** occupational cancers, occupational exposure, professional career.

## 1.- Introduction

En Algérie, chaque année on estime le nombre de nouveaux cas de cancer à 50 000. Ce chiffre ne cesse d'augmenter d'année en année du fait de la transition épidémiologique. Ainsi, bien que la révolution industrielle et le développement de la médecine aient permis l'amélioration des conditions de vie des populations en diminuant la mortalité par les maladies transmissibles, ils ont contribué à l'allongement de l'espérance de vie avec apparition de nouveaux problèmes de santé publique et de maladies non transmissibles entre autres les cancers.

Les premiers cancers d'origine professionnelle ont peut-être été décrits dans l'antiquité, puis vraisemblablement au XVI<sup>ème</sup> siècle par le minéralogiste allemand Georgius Agricola, chez les mineurs. Il s'agissait à la fois d'affections respiratoires par empoussièrement et de cancers broncho-pulmonaires primitifs liés aux minéraux métalliques (arsenic) et ou aux matériaux radioactifs (radon). En 1700, Ramazzini publie son traité sur les maladies des artisans : il constate que les religieuses ont davantage de cancers du sein que les mères de famille. Il est cependant classique de considérer le chirurgien anglais Sir Percival Pott comme ayant décrit le premier cancer professionnel selon Hayes <sup>(1)</sup>. C'est en 1775 qu'il présente, dans son ouvrage « Chirurgical Observations », un rapport sur le cancer du scrotum (*chimney sweepers disease*), survenant chez des hommes ayant été ramoneurs dans leur enfance. Il l'attribue aux suies et aux goudrons ayant imprégné leurs vêtements et les plis de la peau du scrotum, et non à une origine vénérienne admise à l'époque.

## 2.- Facteurs de risques professionnels

On estime entre 4%<sup>(2)</sup> et 8,5%<sup>(3)</sup> les cancers d'origine professionnelle. Mais pour certaines localisations comme le poumon, cette proportion peut aller jusqu'à 15% <sup>(4)</sup>. Plusieurs raisons peuvent expliquer cette difficulté d'association entre une exposition professionnelle et un cancer.

- En général, rien ne distingue un cancer d'origine professionnelle, d'un cancer d'origine non professionnelle. Quelles que soient ses causes, un cancer du poumon se manifeste et se développe de la même façon.

Le temps de latence entre l'exposition au cancérigène et la survenue du cancer se compte en dizaines d'années. Il n'est donc pas facile de retrouver l'exposition ni de la mesurer.

Le risque relatif est souvent faible, donc plus difficile à affirmer, mais des localisations particulières interpellent les professionnels de la santé.

Parmi les cancers professionnels, il y a ceux qui sont reconnus et indemnisés en tant que pathologie professionnelle (lien scientifique établie) et ceux dont les questionnements sont encore d'actualité eu égard à une incidence accrue.

### Cancers professionnels indemnisés en Algérie et ailleurs

#### - Mésothéliome et cancers broncho pulmonaires

Le mésothéliome est un cancer dont la survenue spontanée est rare. Il touche principalement la plèvre. Il est diagnostiqué après une inhalation de poussières d'amiante ayant survenue 20 à 50 ans auparavant. Il semble que le risque existe même en cas d'exposition brève ou de faible intensité <sup>(5)</sup>.

De nombreuses professions sont exposées. Les ouvriers de la fabrication d'articles contenant de l'amiante tel que la fabrication ou le travail avec des matériaux d'isolation dans les centrales thermiques, raffineries, construction et réparation navales, réparation automobile et poids lourds « freins automobiles ».

Le cancer bronchopulmonaire professionnel est le cancer professionnel le plus fréquent. Il représente 15% de tous les cancers pulmonaires. Il est provoqué par l'exposition à de nombreux agents cancérigènes tels : chrome, nickel, rayonnements ionisants, arsenic, sous-produits de distillation des houilles et des pétroles, oxyde de fer et l'amiante. L'effet de cette dernière sur le cancer se trouve majoré si le travailleur fume la cigarette selon un modèle multiplicatif par 5 <sup>(6)</sup>.

#### - Leucémies

Cinq à 18 % seraient d'origine professionnelle. Les principaux agents en cause les rayonnements ionisants et le benzène.

Ce dernier est présent dans les laboratoires scientifiques, mais également dans les carburants exposant les garagistes automobiles mais au-delà ; la population générale et plus particulièrement les enfants en bas âge.

### - Cancers ORL, des fosses nasales, de l'ethmoïde, du nasopharynx

L'origine professionnelle concernerait 7 à 40 %. Les poussières de bois, le formol et le chrome sont les principaux agents cancérigènes. Les menuisiers, le personnel de santé et plus spécifiquement ceux exerçant dans les laboratoires d'anatomo-cytopathologie sont particulièrement exposés.

### - Carcinomes cutanés basocellulaires ou spinocellulaires

Les principaux agents en cause sont les rayonnements ionisants et les ultra-violet (UV), l'arsenic et les goudrons.

Les cancers cutanés (les carcinomes basocellulaires et épidermoïdes ainsi que les mélanomes) sont les cancers les plus fréquents et représentent près de 80 000 nouveaux cas par an, dont 10 % sont des mélanomes. Ils sont également parmi les cancers dont l'incidence a le plus augmenté ces cinquante dernières années. Parmi les facteurs professionnels exposants, on distingue :

**Ultra-violet** : le travail à l'extérieur « marins, agriculteurs ... », la soudure des métaux, la photopolymérisation (imprimerie, utilisation de résines synthétiques).

**Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)** : présents dans les goudrons et bitume (agents travaux publics) ainsi que les huiles d'usinage (usinage et fraisage des métaux).

**Arsenic** : Largement utilisé comme pesticides en agriculture et viticulture (procédé interdit pour le traitement des vignes depuis 2001 en France).

L'arsenic est aussi utilisé dans le traitement du cuir, en verrerie et en électronique.

### - Cancers de la vessie et des voies urinaires

Le délai d'apparition du cancer de la vessie est de l'ordre de 10 à 25 ans et 2 à 14 % de tous les cancers de la vessie ont une origine professionnelle.

Les principaux agents en cause sont les goudrons, les suies de combustion du charbon, les brais de houille, l'arsenic certaines nitrosamines ou amines aromatiques utilisées comme colorants industriels, les fluides d'usinage.

Les activités concernées sont l'industrie du caoutchouc et des matières plastiques, les travaux en cokerie, le ramonage et l'entretien des chaudières à charbon, la fabrication de l'aluminium, les métiers de la vigne (traitement anticryptogamique), l'usinage du bois traité à l'arsenic (menuisiers)

### - Cancers dus aux rayonnements ionisants

Les cancers <sup>(7)</sup> provoqués par l'exposition aux rayonnements ionisants et qui sont pris en charge au titre des tableaux des maladies professionnelles sont le sarcome osseux, la radionécrose osseuse, la leucémie et le cancer broncho-pulmonaire primitif. Le délai d'apparition de ces cancers peut aller jusqu'à 50 ans après tout arrêt de l'exposition. Les secteurs concernés par cette exposition sont le secteur médical, l'industrie nucléaire, la métallurgie, l'agroalimentaire.

### - Cancers du foie

Deux types de cancers sont d'origines professionnelles. L'angiosarcome qui est rare et qui est causé principalement par l'exposition directe au chlorure de vinyle et le carcinome hépatocellulaire. Pour ce dernier les expositions sont bien plus fréquentes et sont en lien avec la manipulation de l'arsenic et ses

dérivés utilisés comme pesticides par les agriculteurs et les viticulteurs.

Pour les expositions professionnelles du personnel de santé aux virus des hépatites virales B ou C, le cancer hépato-cellulaire se développe dans ces cas comme une complication d'une cirrhose post-hépatitique.

### Cancers liés à des expositions professionnelles sans être reconnus comme maladies professionnelles

#### - Travail de nuit posté

Le CIRC a reconnu en 2007 le travail de nuit posté comme probablement cancérigène. Les études épidémiologiques ont rapporté un excès de cancers du sein chez des infirmières travaillant de nuit et chez des hôtesses de l'air soumises à de fréquents décalages horaires. L'exposition lumineuse en période nocturne et la perturbation du sommeil désynchronisent les horloges biologiques et par conséquent la sécrétion des hormones entre autres la mélatonine. Cette dernière joue un rôle dans la régulation du cycle circadien. Sa synthèse est stimulée par l'obscurité et réduite par la lumière et elle semble moduler la sécrétion oestrogénique.

Le travail de nuit concerne les secteurs de la santé, du transport, de l'industrie pétrolière et gazière, du commerce de détail et des services et de l'industrie manufacturière.

#### - Champs électromagnétiques

L'exposition aux champs électromagnétiques suscite depuis longtemps beaucoup d'interrogation concernant leur caractère cancérigène. Le risque cancérigène lié à l'utilisation du téléphone portable et au fait de résider à proximité des lignes électriques de haute tension est toujours d'actualité. Le CIRC a classé les champs électromagnétiques à basses fréquences comme possiblement cancérigènes pour l'homme (catégorie 2B) mais ces études restent insuffisantes <sup>(8)</sup>. Les secteurs où les travailleurs sont susceptibles d'être exposés à ces nuisances sont : les télécommunications, l'utilisation des installations électriques, la production d'énergie électrique et sa distribution.

### 3.- Sous déclaration des cancers professionnels

En Algérie la caisse nationale d'assurance sociale (CNAS) ne publie plus les statistiques des accidents du travail et des maladies professionnelles depuis plusieurs années. Une chose est sûre, le nombre de cas de maladies professionnelles d'origine cancéreuse reconnues par la CNAS est très faible et ne dépasse pas une dizaine voire une vingtaine au maximum par an. Or si on admet que la proportion des cancers professionnels représente 4 à 8% de tous les cancers déclarés en Algérie, on devrait s'attendre à ce que la CNAS reconnaisse entre 2000 et 4000 maladies professionnelles d'origine cancéreuse par an. En réalité, il existe une sous déclaration des cancers professionnels. Cette sous déclaration est constatée à des degrés variables dans tous les pays européens et n'est pas sans conséquence puisqu'elle ne favorise pas les politiques de prévention en amont.

### 4. - Reconnaissance d'un cancer en maladie professionnelle

La reconnaissance d'un cancer en maladie professionnelle donne droit à la victime de bénéficier de prestations sociales et d'indemnisation du préjudice subi. Elle permet également d'avoir des données sur l'ampleur du problème et par conséquent de planifier des politiques de prévention.

La prise en charge médico-légale des personnes présentant un cancer et ayant été exposées à des cancérrogènes en milieu de travail, repose sur le rôle que joue les médecins traitants dans le repérage de l'origine professionnelle et l'information des patients.

En effet, les cancers professionnels apparaissent souvent une fois que la personne est à la retraite et l'établissement du lien avec la profession est souvent difficile à repérer. L'absence de traçabilité des expositions antérieures, la difficulté d'évaluation des risques à postériori, le temps de latence et la présence de facteurs confondants comme la consommation tabagique sont autant de facteurs qui contribuent à la sous-estimation de l'origine professionnelle.

La reconnaissance du caractère professionnel d'un cancer repose sur le principe de présomption d'origine pour les maladies limitativement définies par les tableaux de maladies professionnelles. Ainsi, tout cancer qui répond aux conditions médicales, professionnelles et administratives mentionnées dans ces tableaux est automatiquement présumé d'origine professionnelle, sans qu'il soit nécessaire d'en faire la preuve. Le caractère primitif du cancer est habituellement exigé.

En Algérie, sur les 85 tableaux de maladies professionnelles existant, treize réparent neuf affections cancéreuses imputées au milieu professionnel. Le cancer bronchopulmonaire est répertorié dans huit tableaux

**Cancers figurant dans les tableaux de reconnaissance de maladies professionnelles algériens**

Organe cible	N°	Maladie provoquée et exposition
Cancers broncho- pulmonaires et pleuraux	6	Affections provoquées par les rayonnements ionisants
	10	Fabrication et conditionnement de l'acide chromique, des chromates et bichromates alcalins, fabrication du chromate de zinc.
	16	Maladies professionnelles provoquées par les sous-produits de distillation des houilles et des pétroles.
	20	Affections professionnelles provoquées par l'arsenic et ses composés minéraux.
	37	Cancers provoqués par les opérations de grillage des mattes de nickel.
	44	Sidérose professionnelle maladies consécutives à l'inhalation de poussières ou de fumées.
	30	Affections professionnelles consécutives à l'inhalation des poussières d'amiante.
	81	Affections malignes provoquées par le bis-chlorométhyl-ether.
Cancers cutanés	20	Affections professionnelles provoquées par l'arsenic et ses composés minéraux
	16	Maladies professionnelles provoquées par les sous-produits de distillation des houilles et des pétroles.
Cancers de la vessie	15	Affections provoquées par les amines aromatiques et leurs dérivés hydroxydes halogènes, nitrose, nitres et sulfones et par les 4-nitro-diphényles.
Cancers osseux	6	Affections provoquées par les rayonnements ionisants (sarcome).
Cancers ORL	37	Cancers provoqués par les opérations de grillage des mattes de nickel
	47	Affections professionnelles provoquées par les bois.
Tumeurs cérébrales	17	Affections engendrées par l'un ou l'autre de ces produits : n - méthyl n' nitro – nitrosoguanidine, n - ethyl n' nitro – nitrosoguanidine, n - méthyl n – nitrosourée n - ethyl n - nitrosourée
Mésotéliome malin primitif de la plèvre, du péritoine, du péricarde	30	Affections professionnelles consécutives à l'inhalation des poussières d'amiante
Angiosarcomes du foie Leucémies	20	Affections professionnelles provoquées par l'arsenic et ses composés minéraux
	51	Affections consécutives aux opérations de polymérisation du chlorure de vinyle
	4	Hémopathies provoquées par le benzène et tous les produits en renfermant
	6	Affections provoquées par les rayonnements ionisants

**Références**

- Hayes Rb.. Genetic susceptibility and occupational cancer. Med Lav 86. 1995, 206-213.
- IFEN. les synthèses: environnement et santé. 2006.
- Imbernon, E. estimation du nombre de certains cancers attribuables à des facteurs professionnels. s.l. : INVS, 2003.
- Doll R, Peto R. The causes of cancer. J Natl. Cancer Inst , 1981, Vol. 66, 1191-1308.
- Iwatsubo Y, Pairon JC, Boutin C, Menard O, Massin N, Caillaud D, et coll. Pleural mesothelioma : Dose-response relation at low levels of asbestos exposure in a french population-based case-control study. Am J Epidemiol 1998 ; 148 : 133-42.
- Selikoff IJ, Hammond EC, Churg J. Asbestos exposure, smoking and neoplasia. 1968, Vol. 204, 104-10.
- International Agency for Research on Cancer. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Radiation Volume 100D.
- International Agency for Research on Cancer. Non-ionizing Radiation, Part 2: Radiofrequency Electromagnetic Fields. the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 102.
- International Agency for Research on Cancer Radiation, the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 55 Solar and Ultraviolet.
- International Agency for Research on Cancer. Biological agents volume 100 B. a review of human carcinogens, 24 february – 3 March 2009.
- International Agency for Research on Cancer. Volume 124: night shift work. IARC Working Group. Lyon, France; June 4–11, 2019. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum.

#### Résumé

##### Introduction :

Le cancer de la prostate est le plus fréquent des cancers diagnostiqués chez l'homme dans les pays industrialisés où son incidence augmente régulièrement. Il est devenu au cours de ces dernières décennies un véritable problème de santé publique, de par sa fréquence et sa gravité. La radiothérapie conformationnelle constitue aujourd'hui la technique standard dans l'irradiation des cancers non métastatiques de la prostate en raison du bénéfice apporté en termes de tolérance et de contrôle de la maladie. L'objectif de notre travail était d'évaluer la toxicité aiguë et les séquelles digestives et urinaires secondaires à la radiothérapie conformationnelle chez les patients atteints d'un cancer non métastatique de la prostate, traités à l'EHS en oncologie Emir Abdelkader d'Oran.

##### Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude pronostique de type prospectif d'une cohorte de 90 patients atteints d'un cancer prostatique non métastatique traités par radiothérapie conformationnelle de Juin 2010 à Décembre 2014. Les toxicités aiguës et tardives de la radiothérapie ont été gradées selon les critères du RTOG (Radiation Therapeutic Oncology Group).

##### Résultats :

L'âge moyen de nos patients est de  $66.3 \pm 0.6$  ans (52-78 ans). Les stades localement avancés et/ou localisés à haut risque (selon la classification d'AMICO) sont retrouvés dans 80% des cas. L'irradiation était associée à une hormonothérapie dans 94,4%. Le volume cible a inclus la prostate ou la loge prostatique seule dans 30.1% des cas et le pelvis dans 69,9%. La dose variait entre 64Gy et 74Gy. Sur le plan dosimétrique, les contraintes de dose aux organes à risque en l'occurrence la vessie, le rectum et l'intestin grêle ont été respectées. La majorité de nos patients ont bien toléré la radiothérapie. Il y avait seulement deux cas de toxicité urinaire aiguë de grade 3 et 11 patients (12,2 %) ont présenté une toxicité de grade 2. Sur le plan digestif, sept patients ont présenté une toxicité aiguë de grade 2 et aucune complication de grade 3 n'a été enregistrée. Concernant les complications radiques tardives, 16 patients (17,8%) ont présenté une toxicité urinaire de grade 1 et sept cas (7,8%) de grade 2. Cependant sept patients (7,8%) ont présenté une toxicité digestive tardive de grade 1, deux cas (2,2%) de grade 2 et un seul patient de grade 3.

##### Conclusion :

La radiothérapie conformationnelle dans les cancers de la prostate permet de respecter les contraintes de dose aux organes à risque (vessie, rectum et intestin grêle) et de diminuer la survenue de complications ce qui permet d'améliorer de façon significative la qualité de vie des patients.

**Mots-clés :** Cancer de la prostate – Traitement – Radiothérapie conformationnelle – Toxicité

#### Summary

##### Introduction:

Prostate cancer is the most common cancer diagnosed in men in industrialized countries, where its incidence increases steadily. It has become in recent decades a real public health problem, because of its frequency and seriousness. Today, conformal radiotherapy is the standard technique for irradiating non-metastatic prostate cancers because of the benefits provided in terms of tolerance and control of the disease. The objective of our work was to evaluate the acute toxicity and the digestive and urinary sequelae secondary to conformal radiotherapy in patients with non-metastatic prostate cancer treated with EHS in oncology Emir Abdelkader from Oran.

##### Materials and methods:

This is a prospective prognostic study of a cohort of 90 patients with non-metastatic prostate cancer treated with conformal radiotherapy from June 2010 to December 2014. The acute and late toxicities of radiotherapy were graded according to RTOG criteria (Radiation Therapeutic Oncology Group).

##### Results:

The average age of our patients is  $66.3 \pm 0.6$  years (52-78 years). Locally advanced and / or localized high-risk stages (according to the AMICO classification) are found in 80% of cases. Irradiation was associated with hormone therapy in 94.4%. The target volume included the prostate or prostatic lodge alone in 30.1% of cases and the pelvis in 69.9%. The dose ranged from 64Gy to 74Gy. In terms of dosimetry, the dose constraints to organs at risk in this case the bladder, rectum and small intestine were respected. The majority of our patients tolerated radiation therapy well. There were only two cases of acute grade 3 urinary toxicity and 11 patients (12.2%) had grade 2 toxicity. On the gastrointestinal level, seven patients had acute grade 2 toxicity and no grade 3 complication was recorded. Regarding late-onset radiation complications, 16 patients (17.8%) had Grade 1 and 7 Grade 2 (7.8%) urinary toxicity. However, seven patients (7.8%) had late digestive toxicity. grade 1, two (2.2%) grade 2 cases and one grade 3 patient.

##### Conclusion:

Conformal radiotherapy in prostate cancer makes it possible to respect the dose constraints to organs at risk (bladder, rectum and small intestine) and to reduce the occurrence of complications, which significantly improves patients' quality of life.

**Keywords:** Prostate cancer - Treatment - Conformal radiation therapy – Toxicity

## 1.- Introduction

Le cancer de la prostate est devenu au cours de ces dernières décennies un véritable problème de santé publique, de par sa fréquence et sa gravité. C'est le cancer le plus fréquent chez l'homme de plus de 50 ans dans le monde avec plus de 670 000 nouveaux cas diagnostiqués annuellement et la deuxième cause de mortalité par cancer après celui du poumon <sup>(1)</sup>. La radiothérapie externe s'est imposée comme un traitement de référence à visée curative des formes localisées au pelvis. Sa place actuelle dans l'arsenal thérapeutique des cancers de la prostate, aux côtés de la chirurgie, est en grande partie liée aux évolutions technologiques qui ont permis de rendre ce traitement de moins en moins toxique et de plus en plus efficace <sup>(2)</sup>.

La radiothérapie conformationnelle est une technique innovante d'irradiation transcutanée dans laquelle le volume traité est adapté au volume cible reconstruit en 3 dimensions. Cette précision balistique permet une meilleure protection des organes à risque et une augmentation des doses délivrées aux volumes cibles et par conséquent une amélioration de la tolérance du traitement et du taux de contrôle local en comparaison à la radiothérapie bidimensionnelle 2D <sup>(3)</sup>.

L'objectif de notre travail était d'étudier l'incidence des complications digestives et urinaires aiguës et tardives de la radiothérapie conformationnelle ainsi que les facteurs favorisant leur apparition, chez les patients atteints d'un cancer non métastatique de la prostate, traités au service de radiothérapie de l'EHS en oncologie « Emir Abdelkader » d'Oran, durant la période allant de juin 2010 à décembre 2014.

## 2.- Population et méthodes

Il s'agit d'une étude pronostique de type descriptif. Au cours de la période d'étude, les patients atteints d'un cancer de la prostate non métastatique de type adénocarcinome, prouvé histologiquement et traités par radiothérapie conformationnelle à visée curative ont été colligés. Dans notre étude, ne sont pas inclus les patients âgés de plus de 80 ans ayant un cancer de la prostate d'histologie autre que l'adénocarcinome et présentant des métastases ganglionnaires, osseuses ou viscérales, ou présentant une contre pelvienne (exemple : sclérodermie, maladie inflammatoire chronique du tube digestif). Le schéma thérapeutique comporte deux modalités principales qui sont la radiothérapie conformationnelle 3D souvent associée à l'hormonothérapie.

Cette radiothérapie était indiquée dans le cancer de la prostate non métastatique dans trois situations distinctes : exclusive chez les patients non opérés, post-opératoire adjuvante chez les patients présentant des facteurs pronostiques péjoratifs en post-opératoire (extension extra-capsulaire de la maladie T3a, un envahissement des vésicules séminales T3b, des tranches de section chirurgicales atteintes R1, un score de Gleason >7) et après une prostatectomie radicale en situation de rattrapage lors d'une récurrence biochimique (réascension de la concentration sérique de PSA supérieur à 0,2 ng/ml après une période d'indélectabilité).

Les volumes cibles anatomo-cliniques à irradier correspondaient à la loge prostatoséminale, incluant ou non les aires ganglionnaires pelviennes. En cas de radiothérapie exclusive, les doses d'irradiation prescrites dans les différents volumes cibles prévisionnels étaient :

Prostate : 70 à 74Gray ; vésicules séminales: 50 à 66 Gy; ganglions pelviens: 46 Gy alors qu'elle est de 64 à 66 Gy en post-opératoire à raison de 2 Gy par séance avec un étalement de 6 à 8 semaines.

L'irradiation était délivrée par des accélérateurs linéaires délivrant une énergie de 18MV.

**Suivi des patients** : au cours de la radiothérapie, les patients étaient suivies de façon hebdomadaire afin d'apprécier la tolérance au traitement (toxicité aiguë). Après la fin de la radiothérapie, le rythme du suivi est de trois mois puis tous les six mois. L'évaluation des résultats carcinologiques était basée sur le dosage du taux sérique du PSA alors que l'évaluation des complications radiques tardives essentiellement digestive et urinaire, était clinique et gradées selon l'échelle de toxicité du RTOG (Radiation Therapeutic Oncology Group) <sup>(4)</sup>, avec précision du délai de survenu de ces toxicités tardives.

Nous avons également étudié cette toxicité radique urinaire et digestive tardive en fonction des caractéristiques suivantes : l'âge des patients, les comorbidités (Hypertension Artérielle HTA et diabète), l'hypertrophie bénigne de la prostate HBP, les antécédents chirurgicaux, le stade tumoral T et les différentes modalités de la radiothérapie à savoir le type de radiothérapie, l'irradiation ou non des aires ganglionnaires pelviennes et la dose totale d'irradiation.

## Analyse des données et tests statistiques

Les données quantitatives sont exprimées par la moyenne, l'écart-type, l'étendue et la médiane. La comparaison entre les moyennes a été réalisée par le test de Student. Les données qualitatives sont exprimées en pourcentage. La comparaison entre les groupes a été faite par le test du Khi deux de Pearson ou le test de Fisher avec un seuil de signification  $\alpha$  égal à 5.

La saisie et l'analyse statistique des données ont été réalisées à l'aide du logiciel Epi-info version 3.5.3 et le logiciel SPSS version 20.0.

## Considération éthique :

- Le patient est informé du choix de l'indication, du plan de traitement, son déroulement, sa durée ainsi que les effets secondaires prévisibles.
- Le consentement verbal du patient a été obtenu avant le début du traitement.

## 3.- Résultats

L'âge moyen des patients était de  $66.3 \pm 0.6$  ans (52-78 ans). Le cancer de la prostate était symptomatique dans la majorité des cas (83,3%). Le taux de PSA médian était de 17,5 ng/ml. Les stades localement avancés et/ou localisés à haut risque (selon la classification d'AMICO) sont retrouvés dans 80% des cas.

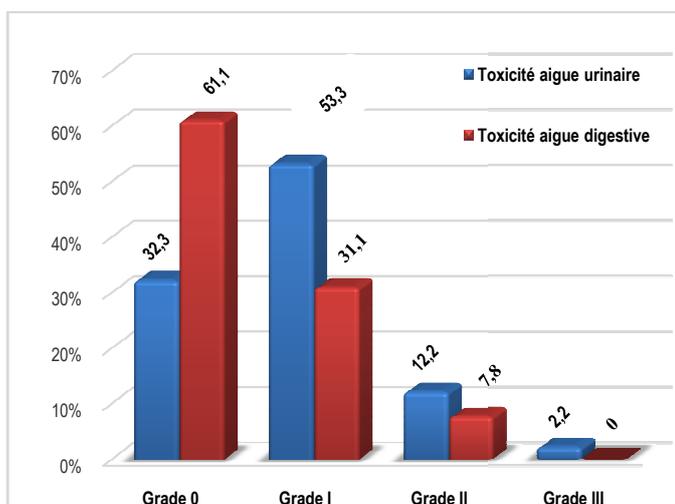
La radiothérapie était exclusive chez 80 patients, postopératoire immédiate chez cinq patients et comme option de rattrapage chez cinq cas. Une hormonothérapie était associée à la radiothérapie chez la majorité des patients soit 94.4% des cas.

Avec un suivi médian de 31 mois (13 à 66 mois), la probabilité de survie globale est estimée à 93,7% avec huit rechutes biochimiques.

**Tolérance au cours de la radiothérapie (toxicité précoce) :**

La majorité de nos patients soit 98% ont bien toléré la radiothérapie et aucun traitement n'a été interrompu pour cause de toxicité aiguë. Les effets secondaires urinaires aigus pendant l'irradiation étaient fréquents et dominés par les phénomènes irritatifs du bas appareil urinaire. Il s'agissait d'une toxicité urinaire aiguë de grade 1 chez 48 patients (53,3%), une toxicité de grade 2 chez 11 patients (12,2 %) alors que seulement deux cas (2,2%) avaient une toxicité de grade 3. Concernant la toxicité digestive aiguë, huit patients soit 31,1% de notre population d'étude ont présenté une toxicité digestive aiguë de grade 1, alors que sept patients (7,8 %) avaient présentés une toxicité de grade 2. Aucune toxicité digestive aiguë de grade 3 ou 4 n'a été enregistrée.

Figure 1 : Répartition de la population d'étude selon la toxicité aiguë urinaire et digestive

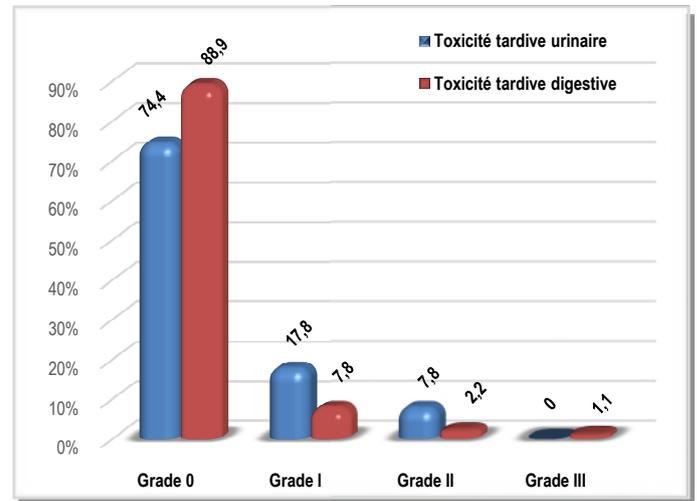


**B- Toxicité tardive de la radiothérapie**

La majorité des effets secondaires aigus de la radiothérapie ont disparu quelques semaines après la fin de l'irradiation. Les principales toxicités urinaires étaient essentiellement irritatives de type pollakiurie (84,4%) et relativement obstructives de type dysurie (39%). Tous les patients ayant développés une complication urinaire tardive ont déjà présenté une toxicité urinaire au cours du traitement radiothérapique. Le délai moyen d'apparition des complications urinaires (cystite radique) était de 7,3 ± 3,8 mois avec des extrêmes allant de 3 à 22 mois. Selon la classification RTOG (Radiation Therapeutic Oncology Group) (4), des toxicités urinaires tardives, 16 patients (17,8%) ont présenté une toxicité de grade 1 et sept cas (7,8%) de grade 2. Aucune complication urinaire tardive de grade 3 ou 4 n'a été enregistrée. Les principales toxicités digestives tardives étaient la flatulence, les ballonnements, la diarrhée et des symptômes anorectaux à types de faux besoins, ténésmes et rectorragies occasionnelles. La toxicité digestive tardive de grade 1 a été retrouvée chez sept patients (7,8%), de grade 2 chez deux cas (2,2%) et de grade 3 chez un seul patient (1,1%). Aucune toxicité digestive tardive de grade 4 n'a été enregistrée. Parmi les dix patients ayant évolué vers une complication digestive tardive, neuf (soit 90%) avaient déjà eu une toxicité digestive aiguë.

Le délai moyen d'apparition des complications digestives tardives était de 15 ± 4,9 mois avec des extrêmes allant de 5 à 37 mois.

Figure 2 : Répartition de la population d'étude selon la toxicité tardive urinaire et digestive



**La toxicité urinaire tardive :** l'analyse de la toxicité selon l'âge, les antécédents urologiques (HBP et la résection trans-uretrale de prostate RTUP), l'irradiation des aires ganglionnaire pelviennes et la dose d'irradiation ne retrouvait pas de différence statistiquement significative.

Cependant, la toxicité urinaire tardive était statistiquement associée à l'HTA p = 0,04, le diabète p = 0,02, le stade tumoral localement avancé p = 0,02 et le type de radiothérapie (radiothérapie exclusive) avec un p = 0,002.

Tableau I : Description des facteurs pronostiques liés à l'apparition d'une toxicité urinaire tardive

	Toxicité urinaire tardive		P
	Présence (%) (n = 23)	Absence (%) (n = 67)	
<b>Age (ans)</b>			
<60	4 (17,4)	8 (11,9)	NS
60-70	10 (43,5)	39 (58,2)	
>70	9 (39,1)	20 (29,9)	
<b>HTA</b>	16 (69,6)	30 (44,8)	<b>0,04</b>
<b>Diabète</b>	14 (60,9)	8 (12,0)	<b>0,02</b>
<b>HBP</b>	14 (60,9)	7 (10,5)	NS
<b>RTUP</b>	21 (91,3)	12 (17,9)	NS
<b>Stade tumoral T</b>			
T1 T2	15 (65,2)	26 (38,8)	<b>0,02</b>
T3 T4	8 (34,8)	41 (61,2)	
<b>Irradiation ganglionnaire pelvienne</b>	20 (87,0)	43 (64,2)	0,08
<b>Type de radiothérapie</b>			
Exclusive	16 (69,6)	64 (95,5)	<b>0,002</b>
Post-opératoire	7 (30,4)	3 (4,5)	
<b>Dose d'irradiation (Gy)</b>			
≤70	16 (69,6)	34 (50,7)	NS
>70	7 (30,4)	33 (49,3)	

**La toxicité digestive tardive :** elle a concerné dix patients qui ont été traités par une radiothérapie exclusive (non opérés par prostatectomie radicale). L'analyse statistique a montré que seul le stade tumoral localement avancé était statistiquement lié à la toxicité digestive tardive p= 0,04.

Tableau II : Description des facteurs pronostiques associés à l'apparition d'une toxicité digestive tardive

	Toxicité digestive tardive		P
	Présence (%) (n= 10)	Absence (%) (n= 80)	
<b>Age (ans)</b>			
< 60	0	12 (15,0)	
60-70	8 (80)	41 (51,2)	NS
>70	2 (20)	27 (33,8)	
<b>HTA</b>	6 (60)	40 (50,0)	NS
<b>Diabète</b>	8 (80)	62 (77,5)	NS
<b>HBP</b>	8 (80)	51 (63,8)	NS
<b>Chirurgie abdomino-pelvienne tade tumoral T</b>			
T1 T2	1 (10)	17 (21,2)	<b>0,04</b>
T3 T4	9 (90)	63 (78,8)	
<b>Irradiation ganglionnaire pelvienne</b>	9 (90)	57 (71,3)	NS
<b>Dose d'irradiation &gt; 70 Gy</b>	2 (20)	38 (47,5)	NS

#### 4.- Discussion

L'avènement de la radiothérapie conformationnelle a permis de réduire l'irradiation des organes à risque et par conséquent une diminution de la toxicité liée au traitement, notamment la toxicité digestive aussi bien aiguë que tardive, comme l'ont montré deux essais randomisés comparant la radiothérapie conformationnelle 3D à la radiothérapie bi-dimensionnel classique <sup>(5,6)</sup>.

La tolérance au cours de la radiothérapie pour notre population était globalement satisfaisante, il n'y a eu aucune toxicité digestive aiguë de grade majeur, de grade 3 ou de grade 4 et seulement 2 cas de grade 3 urinaire sans grade 4.

Nos résultats rejoignent ceux rapporté par Beckendorf, Pollack et Peeters <sup>(7,8,9,10)</sup> pour la toxicité aiguë grade 1 avec moins de toxicité grade 2 aussi bien urinaire (12,2 % vs 31%) que digestive (7,8% vs 27% , 38%, 41%) mais comparable à celle d'Elie Nasr <sup>(11)</sup> (voir tableaux 3 et 4 ).

Pour ce qui est de la toxicité radique tardive, les patients de notre étude présentent une toxicité tardive digestive et urinaire inférieure à celle décrite dans la littérature pour des doses et techniques

#### 5.- Conclusion

Le cancer de la prostate est la troisième cause de mortalité par cancer chez l'homme. Sa prise en charge devient un enjeu de santé publique majeur en raison du vieillissement de la population.

La radiothérapie conformationnelle s'inscrit comme une des grandes options curatrices du traitement de cette affection au stade localisé ou locorégional.

En termes de toxicités tardives aussi bien chez les malades opérés que non opérés, les résultats satisfaisants que nous avons obtenus, confirment la place de la radiothérapie conformationnelle dans le traitement à visée curative du cancer de la prostate.

Toutefois, dans le souci d'améliorer encore davantage l'index thérapeutique, une étape supplémentaire dans le rapport entre la dose délivrée aux volumes cibles et aux organes critiques doit être

comparables (voir tableaux 3 et 4). Nous n'avons observé aucun cas de toxicité urinaire de grade 3 ou 4. Le délai médian d'apparition des complications tardives digestives et urinaires était respectivement de 15 mois et 7,3 mois versus 11 mois et 25 mois dans l'étude de Ponvert <sup>(12)</sup>.

#### Analyse de la toxicité tardive radio-induite en fonction des caractéristiques des patients :

Dans notre population d'étude, la toxicité urinaire et digestive tardive de la radiothérapie conformationnelle n'était pas différente quel que soit l'âge. Ces résultats rejoignent les études de Hanks, Geinitz et Pignon <sup>(13-15)</sup>.

La majorité de nos patients qui ont développé une complication urinaire ou digestive tardive avaient déjà présenté une toxicité aiguë au cours de la radiothérapie. En effet, Zelefsky et al. <sup>(16)</sup> ont trouvé une association entre la toxicité aiguë apparue pendant la radiothérapie et la survenue de séquelles tardives. Dans leur observation, ils ont montré que l'existence de symptômes digestifs et urinaires lors du traitement multipliait, respectivement, par sept et 3,5 fois le risque de séquelles à distance. Pour la plupart des auteurs, ces effets secondaires chroniques seraient provoqués par des lésions aiguës sévères insuffisamment réparées <sup>(16,17)</sup>.

Dans notre étude, le stade localement avancé (T3, T4) était associé à la survenue de complications digestives tardives. Cependant, aucun lien statistiquement significatif n'a été retrouvé avec les autres facteurs de risque de toxicité rapportés dans la littérature ; à savoir les comorbidités (HTA, diabète), les antécédents de chirurgie abdomino-pelvienne, l'irradiation des aires ganglionnaires pelvienne et la dose de radiothérapie <sup>(12,18-21)</sup>.

Concernant les séquelles urinaires tardives ; le stade tumoral, l'hypertension artérielle HTA, le diabète, et le type de radiothérapie (radiothérapie exclusive) favorisaient l'apparition de cette toxicité. Ces résultats corroborent avec les travaux de al <sup>(16,22,23)</sup> alors que les autres facteurs de risque de toxicité décrits dans la littérature à savoir les antécédents urologiques (l'HBP et la résection trans-urétrale de prostate RTUP), l'irradiation des aires ganglionnaire pelviennes et la dose d'irradiation n'étaient pas associés à la survenue de ces complications <sup>(16,18, 22-25)</sup>.

franchie par l'utilisation de la radiothérapie de conformation avec modulation d'intensité RCMI et la radiothérapie adaptative.

Cette nouvelle étape de soins nécessite cependant une grande rigueur d'application de tous les acteurs de la chaîne de traitement et donc un contrôle de qualité particulier. Notre expérience en radiothérapie conformationnelle tri-dimensionnelle sera d'un grand apport pour la maîtrise de cette nouvelle technique.

Tableau III : Fréquence de la toxicité digestive aiguë et tardive selon la littérature et dans notre étude					
	Nombre patients	Dose Gy	Toxicité digestive aiguë (%)	Suivi médian (mois)	Toxicité digestive tardive (%)
Beckendorf et al [7,8]	306	70 vs 80	G1 43 vs 37 G2 27 vs 28 G3 2 vs 2	57	G1 23 vs 25 G2 12 vs 16 G3 2 vs 6
Pollack et al [9]	301	70 vs 80	G1 43 vs 39 G2 38 vs 39 G3 2 vs 0	72	≥G2 12 vs 26
Peeters et al [10]	669	68 vs 78	G2 41 vs 47 G3 6 vs 4	36 84	≥G2 23 vs 27 ≥G2 25 vs 35
Elie NASR [11]	131	70 - 74	G1 27,5 G2 9,1	—	—
Notre étude	90	70 - 74	G1 31,1 G2 7,8	31	G1 7,8 G2 2,2 G3 1,1

Tableau IV : Fréquence de la toxicité urinaire aiguë et tardive selon la littérature et dans notre étude					
	Nombre patients	Dose Gy	Toxicité urinaire aiguë	Suivi médian (mois)	Toxicité urinaire tardive
Beckendorf et al [6,7]	306	70 vs 80	G1 44 vs 42 G2 31 vs 30 G3 5 vs 7	57	G1 22 vs 27 G2 8 vs 16 G3 2 vs 1
Pollack et al [8]	301	70 vs 80	G1 43 vs 42 G2 31 vs 23 G3 3 vs 5	72	≥G2 10 vs 10
Peeters et al [9]	669	68 vs 78	G1 40 vs 42 G2 13 vs 13	36 84	≥G2 29 vs 30 ≥G2 41 vs 40
Elie NASR [10]	131	66 - 74	G1 31,3 G2 16,8 G3 2,3	—	—
Notre étude	90	64 - 74	G1 53 G2 12,2 G3 2,2	31	G1 17,8 G2 7,8

**Conflit d'intérêt :** Aucun

## 6.- Références

- 1.- Données de l'Institut National du Cancer. Agence nationale sanitaire et scientifique en cancérologie. 17 sept 2014.
- 2.- Chapet O, B de Bari, D Azria. Radiothérapie exclusive des cancers de la prostate : évolutions et concepts futurs : La Lettre du Cancérologue • Vol. XVIII - n° 10 - décembre 2009
- 3.- Hennequin C, Quero L, Soudi H, Sergent G, Maylin C. Radiothérapie conformationnelle du cancer de la prostate: technique et résultats. EMC Urologie 2006 ; 18-561.
- 4.- Overgaard J, Bartelink H. Late effects consensus conference: RTOG/EORTC. Radiother Oncol 1995 ; 35 : 1-82.
- 5.- Deamaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, Yarnold J, Horwich A. Comparison of radiation side effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. Lancet. 1999 Jan 23; 353(9149):267-72.
- 6.- Koper PC, Stroom JC, van Putten WL, et al. Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: a randomized study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 43:727-734.
- 7.- Beckendorf V, Guerif S, Le Prise E, et al. The GETUG 70 Gy vs. 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: feasibility and acute toxicity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 60:1056-1065.
- 8.- Beckendorf V, Guerif S, Le Prise E, et al. Late toxicity in the GETUG 06 randomized trial comparing 70 Gy and 80 Gy for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 69: S319.
- 9.- Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53:1097-105.
- 10.- Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten WL, et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 61:1019-1034.
- 11.- Elie NASR, Sleiman MERHEJ, Dolly NEHME NASR, Georges FARES. Radiothérapie conformationnelle dans le traitement du cancer de la prostate. Evaluation de la toxicité aiguë chez 131 patients Progrès en Urologie (2005), 15, 36-39.
- 12.- Pontvert D, Gaboriaud G, Flam T, Jourdan-Da Silva N, Thiounn N, Mammari H, Beuzeboc P, Debré B. Radiothérapie conformationnelle à 76Gy des cancers localisés de la prostate. Modalités thérapeutiques et résultats préliminaires. Cancer/Radiothérapie 12 (2008) 78-87.

- 13.- Hanks GE, Hanlon A, Owen JB, Schultheiss TE. Patterns of radiation treatment of elderly patients with prostate cancer. Cancer 1994;74:2174-7.
- 14.- Geinitz H, Zimmermann FB, Thamm R, Schumertl A, Busch R, Molls M. 3D conformal radiation therapy for prostate cancer in elderly patients. Radiother Oncol 2005; 76:27-34.
- 15.- Pignon T, Horiot JC, Bolla M, van Poppel H, Bartelink H, Roelofsen F, et al. Age is not a limiting factor for radical radiotherapy in pelvic malignancies. Radiother Oncol 1997; 42: 107-20.
- 16.- Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Jackson A, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 70(4):1124-9.
- 17.- Heemsbergen WD, Hoofeman MS, Hart GA, et al. Gastro-intestinal toxicity and its relation to dose distributions in the anorectal region of prostate cancer patients: consequent late damage. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 66: 3-10.
- 18.- Deamaley DP, Sydes MR, Langley RE, Graham JD, Huddart RA, Syndikus I, et al. The early toxicity of escalated versus standard dose conformal radiotherapy with neo-adjuvant androgen suppression for patients with localised prostate cancer: results from the MRC RT01 trial (ISRCTN4772397). Radiother Oncol 2007; 83:31-41.
- 19.- Martin É, Pointreau Y, Roche-Forestier S, Barillot I. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : intestin grêle. Cancer/Radiothérapie 14 (2010) 350-353.
- 20.- Al-abany M, Helgason A.R, Cronqvist A.K., Svensson C, Wersall P, Steineck G : Long-term symptoms after external beam radiation therapy for prostate cancer with three or four fields. Acta Onco. 2002; 6 : 532-542.
- 21.- Kintzinger C, Demoor-Goldschmidt C, Abderrahmani R, Paris F. Supiot S. Toxicité rectale de la radiothérapie : signes cliniques, physiopathologie et prise en charge. Cancer/Radiothérapie 16 (2012) 372-376.
- 22.- Choo R, Do V, Herschorn S, Deboer G, Danjoux C, Morton G, Cheng Ch, Barak I, Preiner J. Urodynamic changes at 18 months post-therapy in patients treated with external beam radiotherapy for prostate carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53: 290-6.
- 23.- Jérôme RIGAUD, Jean-François HETET, Olivier BOUCHOT. Prise en charge de la cystite radique. Progrès en Urologie (2004), 14, 568-572.
- 24.- Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten WL, Slot A, Tabak H, Mens JW, et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68Gy to 78Gy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005:1019-34.
- 25.- Schultheiss T, Lee WR, Hunt MA, Hanlon A, Peter RS, Hanks G. Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37:3-11.

## Place du chimérisme dans le suivi après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

### Chimerism interest after hematopoietic stem cell transplantation

V. Dubois <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Valérie Dubois, MD, Laboratoire HLA, Etablissement Français du sang Auvergne Rhône Alpes, site de Lyon, 111 Rue Elisée Reclus, 69150 Décines, France

---

#### Résumé

*Après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, l'analyse de l'ADN issu des cellules sanguines du receveur pour déterminer son origine donneur ou receveur est fortement recommandée pour statuer sur la prise de greffe, le rejet de greffe ou la récurrence de la maladie. Le suivi du chimérisme est devenu un outil diagnostique de routine, pour évaluer la stabilité de la prise de greffe au niveau des cellules lymphoïdes ou myéloïdes. La quantification du chimérisme donneur / receveur est une méthode validée pour documenter la prise de greffe, et peut être réalisée dans le sang total, la moelle osseuse et les sous populations cellulaires telles que les cellules lymphoïdes, les cellules myéloïdes et les cellules CD34+.*

*Les méthodes d'analyse du chimérisme se sont beaucoup améliorées ces dernières années, elles sont toutes basées sur la détection d'un polymorphisme génétique différent entre le donneur et le receveur, mais elles se différencient par leur niveau de sensibilité.*

*L'étude du chimérisme dans les différentes populations de leucocytes augmente la sensibilité et la spécificité du suivi, plus précisément l'analyse des cellules T. Une analyse précoce est importante pour identifier les patients à très haut risque de rechute et le niveau de chimérisme T un mois après l'allogreffe pourrait être utilisé comme un marqueur prédictif. L'émergence d'un chimérisme mixte après allogreffe de CSH est un marqueur prédictif précoce de rechute de la maladie.*

*La capacité de prédire la rechute avant l'apparition des signes cliniques peut permettre une intervention précoce pour augmenter l'effet GVL (graft versus leukemia).*

*En conclusion, l'analyse précoce du chimérisme est cliniquement intéressante pour la prédiction de l'évolution du receveur. La capacité d'identifier les cellules appartenant au clone leucémique par l'étude du chimérisme est particulièrement intéressante lorsqu'il n'existe aucun marqueur disponible permettant un suivi par maladie résiduelle.*

**Mots-clés :** Allogreffe – Cellules souches hématopoïétiques – Chimérisme.

#### Summary

*After hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for malignant disease, relapse remains the major cause of transplant failure. The analysis of DNA from blood cells to determine whether they are of donor or recipient origin is highly recommended for assessing engraftment, graft rejection and disease recurrence. The ability to predict relapse before detectable morphologic recurrence may allow for preemptive interventions in high risk patients to potentially increase graft versus leukemia effects. The chimerism monitoring has become a routine diagnostic tool and it is useful for evaluating the stability of lymphoid and myeloid donor engraftment. The level of donor – recipient chimerism is an established method to document donor engraftment and can be conducted in whole blood, in bone marrow and in cellular subsets such as T cells, myeloid cells and CD34+ cells. The chimerism study in different leucocyte subpopulations increases sensitivity and specificity in the monitoring, especially the analysis of T lymphocytes. Early analysis of lineage specific chimerism in peripheral blood is important for identifying patients who are at high risk of graft rejection and the level of recipient T cells at one month after transplantation can be used as a predictive marker. The emergence of a mixed chimerism after HSCT is thought to be an early predictor of relapse disease. The ability to identify cells belonging to the leukemic clone by chimerism analysis would be particularly useful in transplant settings in which neither disease-specific nor clone-specific markers are available for the detection of minimal residual leukemia. Methods for monitoring of chimerism have also improved substantially; all techniques are established on the detection of genetic polymorphisms (differences) between recipient and donor, but they differentiate by their level of sensitivity. In conclusion, early chimerism testing is clinically important in prediction of outcome after allogeneic HSCT.*

**Keywords:** Chimerism - hematopoietic stem cell – Transplantation.

---

## 1.- Introduction

Dans la mythologie grecque, la chimère est une créature fantastique malfaisante dont le corps tenait généralement pour moitié du lion et pour l'autre moitié de la chèvre, et qui avait la queue d'un serpent. Après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), l'individu allogreffé va se comporter comme une chimère, c'est-à-dire que vont coexister dans son organisme des cellules d'origine « receveur » et des cellules d'origine « donneur ». Un état de tolérance va s'installer entre les deux types de cellules qui vont pouvoir fonctionner conjointement.

L'allogreffe de CSH est le traitement de choix des maladies hématologiques malignes et non malignes, comme les leucémies, les lymphomes, l'aplasie médullaire. Elle consiste à remplacer les cellules souches dysfonctionnelles par des cellules souches saines issues d'un donneur apparenté ou non apparenté. Différents types de protocoles de conditionnement existent, ils vont permettre l'élimination des cellules malades et des cellules T résiduelles chez le receveur, afin de préparer l'installation des cellules souches du donneur.

Ces cellules souches du donneur sont injectées dans l'organisme du receveur et vont le coloniser après un délai d'aplasie variant de 2 à 3 semaines. Petit à petit les cellules sanguines vont réapparaître et l'analyse du chimérisme va permettre de donner leur origine « donneur » ou « receveur ».

## 2.- Méthodes disponibles

La quantification du chimérisme a été faite historiquement par des analyses cytogénétiques comme l'hybridation fluorescente in situ (FISH) des cellules du sang et de la moelle, utilisant des sondes spécifiques des chromosomes X et Y<sup>(1)</sup>, ou l'analyse moléculaire de polymorphismes de fragments (VNTR : variable number of tandem repeats ou STR : short tandem repeats) par amplification conventionnelle (PCR : polymerase chain reaction) suivie d'une électrophorèse<sup>(2)</sup>. La technique STR est basée sur l'analyse de régions répétées (microsatellites). Les systèmes utilisés sont hautement polymorphes, constitués de la répétition de courtes séquences de 2, 3 ou 4 nucléotides. Ces séquences sont localisées tout au long du génome. Le nombre de répétitions définit l'allèle présent chez le receveur (ou le donneur). Il est important de rechercher les systèmes dits informatifs pour lesquels le donneur et le receveur présentent au moins un allèle différent qui permettra la différenciation. Les amorces utilisées sont situées sur des régions constantes adjacentes des régions polymorphes. La séparation des produits amplifiés se fait par électrophorèse capillaire sur gel de polyacrylamide. Le calcul du pourcentage de chimérisme mixte est basé sur l'hypothèse que l'ADN présent dans l'échantillon reflète le nombre de cellules présent et les allèles du donneur et du receveur amplifiés en fonction. Le pourcentage de cellules donneur (ou receveur) est calculé par la comparaison de l'aire sous le pic pour le signal donneur (ou receveur) avec l'aire sous le pic de la somme des signaux donneur et receveur pour chacun des systèmes testés<sup>(3)</sup>. L'utilisation de ces systèmes pour l'étude du chimérisme a l'avantage d'être indépendant du sexe mismatch, indispensable avec la méthode FISH. Cependant, la sensibilité de la méthode (3-5%) ne permet pas de détecter de faibles quantités de cellules du receveur, à moins de travailler avec des sous populations cellulaires issues du sang total ou de la moelle<sup>(4,5,6)</sup>.

Au début des années 2000, Alizadeh et al<sup>(7)</sup> ont utilisé la PCR quantitative en temps réel (q-PCR) pour suivre le chimérisme après

allogreffe de CSH, et ont prouvé que cette méthode augmentait considérablement la sensibilité, permettant de détecter 0,1% de cellules du receveur dans le sang total. La PCR quantitative en temps réel avec la technologie Taqman repose sur la détection et la mesure du processus d'amplification lui-même. Ceci est obtenu au moyen d'une sonde d'hybridation spécifique, insérée entre les deux amorces d'amplification. Pendant la phase d'extension, cette sonde est clivée et émet un signal fluorescent analysé dans un thermocycleur spécifique. Plus tard, une nouvelle approche basée sur la q-PCR mais avec des polymorphismes plus robustes à type d'insertion/délétion (INDEL) a été publiée et a mis en évidence une détection plus précoce des rechutes de leucémie aigue myéloïde (LAM)<sup>(8)</sup>. Quelle que soit la technologie utilisée, une première étape de génotypage consiste à tester un panel de différents systèmes en utilisant des échantillons de sang prélevés avant la greffe pour le donneur et le receveur, et à définir le ou les système(s) informatif(s) entre le receveur et le donneur. Ces systèmes seront ensuite spécifiquement testés lors de la deuxième étape de quantification réalisée sur un échantillon de sang ou de moelle prélevé chez le receveur après l'allogreffe.

Plus récemment, d'autres techniques ont été appliquées au chimérisme, comme la PCR digitale ou le séquençage haut débit (NGS). Ces deux technologies ne seront pas développées ici.

Le choix de la technique devra prendre en compte divers facteurs, notamment la sensibilité souhaitée, l'application clinique (suivi de maladies malignes ou non malignes) et le budget disponible. L'analyse par STR est le gold standard pour la quantification du chimérisme, recommandé par le consortium Eurochimerism pour la prédiction des rechutes<sup>(8,9)</sup>, mais sa sensibilité limitée, sa compétition entre les différents allèles et le coefficient de variation élevé pour les faibles pourcentages de chimérisme mixte a ouvert la porte au développement de nouvelles technologies. Comparativement, la q-PCR est une technique très sensible, capable de détecter jusqu'à 0,01% de cellules receveur (1 cellule receveur sur 10 000 cellules donneur), mais elle est très influencée par l'efficacité de chaque amplification. Des courbes de calibration et des tests en duplicate sont nécessaires pour s'affranchir de cette limite technique. Les résultats obtenus doivent également être normalisés par rapport à un gène de référence.

## 3.- Résultats

La quantification du chimérisme est exprimée en pourcentage de cellules donneur et varie de 0 à 100% de façon linéaire. Les patients qui n'ont pas de quantification évidente d'ADN du receveur à aucun moment du suivi après allogreffe sont considérés en chimérisme complet. Les patients qui présentent à la fois de l'ADN donneur et receveur sont considérés en chimérisme mixte. Plusieurs groupes peuvent être considérés selon que le chimérisme mixte est ascendant, descendant ou stable. Les patients qui ne possèdent que de l'ADN receveur après allogreffe sont considérés en reconstitution autologue. La réapparition d'ADN receveur chez un patient en chimérisme complet signe une rechute.

Le seuil entre chimérisme mixte et chimérisme complet dépend de la sensibilité de la technique utilisée.

## Suivi des patients

Selon la pathologie initiale, le but recherché par l'allogreffe de CSH ne sera pas le même et l'appréciation de la quantification du chimérisme sera différente. Dans le cadre des pathologies non malignes, un chimérisme mixte stable est fréquent, et peut être suffisant pour induire une restauration de la fonction déficiente et une correction du déficit. Mais il est nécessaire de rester vigilant car le phénomène de non prise est un risque majeur et fréquent, et il doit être suspecté face à toute variation (ascension) d'un chimérisme mixte. Une adaptation du traitement est nécessaire pour relancer l'acquisition d'un état de tolérance<sup>(10)</sup>.

Dans le cadre des pathologies malignes, le but recherché est la restauration d'une hématopoïèse fonctionnelle à partir des cellules souches du donneur et le risque principal est représenté par la rechute. Une détection précoce est recommandée de façon à pouvoir prendre une option thérapeutique rapide sous forme soit de levée du traitement immunosuppresseur, soit d'injections de lymphocytes du donneur (DLI) qui vont relancer l'effet GVL (graft versus leukemia).

La Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie cellulaire (SFGM-TC) a publié en 2018 des recommandations sur le suivi du chimérisme pour les pathologies malignes<sup>(11)</sup> :

- Fréquence de suivi : J30 ± 5, J60 ± 5, J90 ± 10, J180 ± 30, J360 ± 30
- Chimérisme sur sang total à J90 :
  - strictement supérieur à 95% donneur, on peut considérer que la prise de greffe est atteinte, contrôle à J180 et J360 pour confirmation
  - inférieur à 95% donneur, suivi poursuivi de façon mensuelle
- Chimérisme mixte sur sang total
  - Cinétique donneur ascendante : quantification poursuivie de façon mensuelle jusqu'à un résultat strictement supérieur à 95%
  - Cinétique donneur descendante : baisse du traitement immunosuppresseur (environ 20% tous les 7/14 jours), suivi du chimérisme tous les mois
  - Chimérisme mixte stable : attitude à définir en fonction du risque de rechute, mais un suivi mensuel du chimérisme est recommandé

Le suivi du chimérisme devra être effectué avec au minimum deux systèmes informatifs, en raison du risque de la perte d'expression d'un chromosome qui a été constatée lors de certaines rechutes<sup>(12,13)</sup>. Pour les pathologies à haut risque de rechute, il est important d'utiliser une technique sensible (type q-PCR). En effet, une étude de 2014<sup>(14)</sup> a montré que parmi 129 patients allogreffés pour leucémie aiguë, ceux qui avaient un chimérisme stable inférieur à 1% avec un significativement moindre taux de rechute à 2 ans, par rapport à ceux qui avaient un chimérisme supérieur à 1%, mesuré en q-PCR.

Le seuil d'alerte devra être défini conjointement entre les équipes clinique et biologique.

## Etude des sous populations cellulaires

L'analyse du chimérisme au niveau des sous populations cellulaires peut apporter un gain de sensibilité pour le suivi de pathologies spécifiques liées à une anomalie d'un type de cellules : leucémie aiguë lymphoblastique T et cellules CD3+, leucémie aiguë myéloïde et cellules CD33+ dans le sang ou CD34+ dans la moelle. Il a été montré que la performance de l'analyse au niveau de populations leucocytaires ciblées pouvait atteindre une sensibilité de 10<sup>-2</sup>, permettant l'identification de cellules autologues avec une très bonne

sensibilité, équivalente à celle obtenue avec les méthodes utilisées pour le suivi de la maladie résiduelle<sup>(15)</sup>.

Le tri cellulaire sera réalisé sur le prélèvement initial (sang ou moelle) sous forme de tri par billes magnétiques ou de tri par FACS.

Il a été montré dans certaines études que la reconstitution mesurée sur les cellules T CD3+ était corrélée au risque de maladie aiguë du greffon contre l'hôte (aGVHD)<sup>(16,17)</sup>. Le chimérisme à J30 sur cellules CD3+ présente une corrélation significative avec le développement d'une aGVHD, tandis que le chimérisme à J100 serait plutôt lié au risque de rechute<sup>(17,18)</sup>. Après une allogreffe avec un conditionnement atténué, il n'y a pas de consensus sur le moment idéal pour mesurer le chimérisme ni sur quelles cellules. Keil et al. a montré que la reconstitution rapide des cellules lymphoïdes CD3+ associées à un chimérisme total donneur était un facteur pronostic favorable pour une bonne évolution de l'allogreffe<sup>(19)</sup>. Ceci confirme également les données de Childs<sup>(20)</sup> montrant qu'une prise de greffe rapide était un facteur essentiel de bon pronostic après un conditionnement atténué. Une autre équipe a montré de la même façon dans une population de receveurs allogreffés pour leucémie lymphoïde chronique (LLC) qu'un chimérisme CD3+ mixte inférieur à 95% donneur à 3 mois et 6 mois post greffe était associé avec une augmentation du risque de rechute, probablement lié à un échec de l'effet GVL, résultant en une augmentation de la mortalité surtout précoce<sup>(21)</sup>.

En 2013, Rosenow et al montrait que le chimérisme sur cellules CD34+ était un facteur pronostic et prédictif pour identifier les patients allogreffés pour LAM ou myélodysplasies, à haut risque de rechute<sup>(22)</sup>. En comparaison avec l'analyse du chimérisme sur sang total ou moelle totale, le chimérisme sur cellules CD34+ est plus sensible et plus spécifique pour la détection de la rechute<sup>(23,24)</sup>.

De la même façon le monitoring du chimérisme sur cellules CD34+ dans la moelle associé à l'expression de WT1 dans le sang permettrait de prédire la rechute chez les mêmes patients allogreffés avec un conditionnement atténué<sup>(25)</sup>.

## Chimérisme précoce

L'étude du chimérisme de façon précoce après l'allogreffe de CSH (1<sup>er</sup> semestre) représente une aide pour la prédiction du risque de rechute<sup>(26,27)</sup>. Après allogreffe avec un conditionnement atténué, Reshef et al ont montré que le niveau de chimérisme donneur/receveur mesuré de façon précoce (J30), à la fois dans le sang total et sur cellules T, prédisait le risque de rechute, mais également la survie globale et la survie sans rechute<sup>(28)</sup>. Dans leur étude, la majorité des patients ont rechuté avant J100. Les résultats concernant la GVHD sont controversés et Reshef et al ne retrouve pas de corrélation entre chimérisme précoce et GVHD<sup>(28)</sup>.

Selon Koreth et al<sup>(29)</sup>, le chimérisme à J100 serait plus prédictif que J30, qui reste important puisque de nombreuses rechutes ont lieu avant J100. Le chimérisme à J30 représente le point capital pour une intervention thérapeutique afin d'endiguer une rechute précoce (modification de l'immunosuppression, DLI). Dans cette étude, l'analyse multivariée montre qu'un chimérisme total donneur à J30 est associé avec la survie sans rechute et le chimérisme total donneur à J100 avec la survie sans rechute et la survie globale de façon significative.

#### 4.- Conclusion

En conclusion, l'étude du chimérisme est représentée par un suivi longitudinal, avec une variation continue des valeurs entre 0 et 100% donneur. Il n'est pas possible de donner une conclusion sur un point isolé, une évaluation de la cinétique va pouvoir orienter plus facilement vers l'attitude thérapeutique optimale. Le développement de nouvelles technologies et la possibilité de travailler sur cellules triées ont fortement amélioré la sensibilité des résultats fournis. Un protocole de suivi doit être établi par chaque équipe selon les recommandations existantes et le type de patients, pathologies et conditionnement utilisés.

Le suivi longitudinal du chimérisme est important pour confirmer la prise de greffe, le rejet ou la rechute, pour anticiper les changements de façon précoce afin de pouvoir réagir vite avant la perte du greffon, et pour évaluer les effets du traitement.

**Conflit d'intérêt :** Aucun

#### 6.- Références

- Buño I, Anta B, Moreno-López E, Balsalobre P, Balas A, García-Sánchez F, et al. Lineage-specific chimerism quantification after T-cell depleted peripheral blood stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2003;44:659-67.
- Frankel W, Chan A, Corringham RET, Shepherd S, Rearden A, Wang-Rodriguez J. Detection of chimerism and early engraftment after allogeneic peripheral blood stem cell or bone marrow transplantation by short tandem repeats. *Am J Hematol.* 1996; 52: 281-287.
- Thiede C, Florek M, Bornhäuser M, Ritter M, Mohr B, Brendel C, Ehninger G, Neubauer A. Rapid quantification of mixed chimerism using multiplex amplification of short tandem repeat markers and fluorescence detection. *Bone Marrow Transplant.* 1999 May;23(10):1055-60.
- Barrios M, Jimenez-Velasco A, Roman-Gomez J, Madrigal ME, Castillejo JA, Torres A, et al. Chimerism status is a useful predictor of relapse after allogeneic stem cell transplantation for acute leukemia. *Haematologica.* 2003; 88: 801-10.
- Zeiser R, Spyridonidis A, Wasch R, Ihorst G, Grullich C, Bertz H, et al. Evaluation of immunomodulatory treatment based on conventional and lineage-specific chimerism analysis in patients with myeloid malignancies after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Leukemia.* 2005; 19:814-821.
- Rosenow F, Berkemeier A, Krug U, Müller-Tidow C, Gerss J, Silling G, et al. CD34+ lineage specific donor cell chimerism for the diagnosis and treatment of impending relapse of AML or myelodysplastic syndrome after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48: 1070-1076.
- Alizadeh M, Bernard M, Danic B, Dauriac C, Birebent B, Lapart C, et al. Quantitative assessment of hematopoietic chimerism after bone marrow transplantation by real-time quantitative polymerase chain reaction. *Blood.* 2002; 99: 4618-25.
- Jimenez-Velasco A, Barrios M, Roman-Gomez J, Navarro G, Buño I, Castillejo JA, et al. Reliable quantification of hematopoietic chimerism after allogeneic transplantation for acute leukemia using amplification by real-time PCR of null alleles and insertion/deletion polymorphisms. *Leukemia.* 2005; 19: 336-343.
- Koldehoff M, Steckel NK, Hlinka M, Beelen DW, Elmaagacli AH. Quantitative analysis of chimerism after allogeneic stem cell transplantation by real-time polymerase chain reaction with single nucleotide polymorphisms, standard tandem repeats, and Y-chromosome-specific sequences. *Am J Hematol.* 2006; 81: 735-746.
- Ozyurek E, Cowan MJ, Koerper MA, Baxter-Lowe LA, Dvorak CC, Horn BN. Increased mixed chimerism and the risk of graft loss in children undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non malignant disorders. *Bone Marrow Transplant* 2008, 42:83-91.
- Dubois V, Alizadeh M, Bourhis JH, Etancelin P, Farchi O, Ferrand C, Goursaud L, Mollet I, Renac V, Varlet P, Yakoub-Agha I, Bay JO. Chimerism analysis after hematopoietic cell transplantation: Guidelines from the Francophone Society of bone marrow transplantation and cellular therapy (SFGM-TC). *Bull Cancer.* 2017 Dec;104(12S):S59-S64
- Alpár D, Nagy G, Hohoff C, Kajtár B, Bartyik K, Hermes J, Jáksó P, Andrikovics H, Kereskai L, Pajor L. Sex chromosome changes after sex-mismatched allogeneic bone marrow transplantation can mislead the chimerism analysis. *Pediatr Blood Cancer.* 2010 Dec 1;55(6):1239-42
- Vago L, Toffalori C, Ciceri F, Fleischhauer K. Genomic loss of mismatched human leukocyte antigen and leukemia immune escape from haploidentical graft-versus-leukemia. *Semin Oncol.* 2012 Dec;39(6):707-15.
- Qin XY, Li GX, Qin YZ, Wang Y, Wang FR, Liu DH et al. Quantitative chimerism: an independent acute leukemia prognosis indicator following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2014, 49:1269-1277
- Preuner S, Lion T. Post-transplant monitoring of chimerism by lineage-specific analysis. *Methods Mol Biol.* 2014;1109:271-291.
- Baron F, Baker JE, Storb R, Gooley TA, et al. Kinetics of engraftment in patients with hematologic malignancies given allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *Blood* 2004;104:2254-2262.
- Mohty M, Avinens O, Faucher C, Viens P, et al. Predictive factors and impact of full donor T-cell chimerism after reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2007;92:1004-1006.
- Mohty M, Jacot W, Faucher C, Bay JO, et al. Infectious complications following allogeneic HLA-identical sibling transplantation with antithymocyte globulin-based reduced intensity preparative regimen. *Leukemia* 2003;17:2168-2177.
- Keil F, Prinz E, Moser K, Mannhalter C, et al. Rapid establishment of long-term culture-initiating cells of donor origin after nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation, and significant prognostic impact of donor T-cell chimerism on stable engraftment and progression-free survival. *Transplantation* 2003;76:230-236.
- Childs R, Clave E, Contentin N, Jayasekera D, et al. Engraftment kinetics after nonmyeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: full donor T-cell chimerism precedes alloimmune responses. *Blood* 1999;94:3234-3241.
- Thompson PA, Stingo F, Keating MJ, Wierda WG, O'Brien SM, Estrov Z et al. Long term follow-up of patients receiving allogeneic stem cell transplant for chronic lymphocytic leukemia: mixed T cell chimerism is associated with higher relapse risk and inferior survival. *Br J Hematol* 2017;177:567-577
- Rosenow F, Berkemeier A, Krug U, Müller-Tidow C, Gerss J, Silling G et al. CD34+ lineage specific donor cell chimerism for the diagnosis and treatment of impending relapse of AML or myelodysplastic syndrome after allo SCT. *Bone Marrow Transplant* 2013, 48:1070-1076
- Scheffold C, Kroeger M, Zuehlsdorf M, Tchinda J, Silling G, Bisping G et al. Prediction of relapse of acute myeloid leukemia in allogeneic transplant recipients by marrow CD34p donor cell chimerism analysis. *Leukemia* 2004; 18: 2048-2050.
- Bornhauser M, Oelschlaegel U, Platzbecker U, Bug G, Lutterbeck K, Kiehl MG et al. Monitoring of donor chimerism in sorted CD34p peripheral blood cells allows the sensitive detection of imminent relapse after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2009; 94: 1613-1617.
- Lange T, Hubmann M, Burkhardt R, Franke GN, et al. Monitoring of WT1 expression in PB and CD34(1) donor chimerism of BM predicts early relapse in AML and MDS patients after hematopoietic cell transplantation. 25, 498-505, 2011.
- Huisman C, de Weger RA, de Vries L, Tilanus MG, et al. Chimerism analysis within 6 months of allogeneic stem cell transplantation predicts relapse in acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2007;39:285-291.
- Lamba R, Abella E, Kukuruga D, Klein J, et al. Mixed hematopoietic chimerism at day 90 following allogeneic myeloablative stem cell transplantation is a predictor of relapse and survival. *Leukemia* 2004;18:1681-1686.
- Reshef R, Hexner EO, Loren AW, Frey NV, Stadtmayer EA, Luger SM et al. Early donor chimerism levels predicts relapse and survival after allogeneic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014, 20:1758-1766
- Koreth J, Kim HT, Nikiforow S, Milford EL, Armand P, Cutler C et al. Donor chimerism early after reduced intensity conditioning hematopoietic stem cell transplantation predicts relapse and survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014, 20:1516-1521

# Suivi des transcrits de fusion BCR-ABL1 chez des patients algériens atteints de leucémie myéloïde chronique

## Follow-up of BCR-ABL1 fusion transcripts in algerian patients with chronic myeloid leukemia

M. Nachi<sup>1,2,3</sup>, I. Kihel<sup>1,4</sup>, M.D. Guella<sup>1,2</sup>, M. Zendjabil<sup>1,4</sup>, A. Abed<sup>1,2,3</sup>, R. Moussaoui<sup>1,2,3</sup>, B. Entasoltan<sup>1,5</sup>, A. Dali-Ali<sup>1,6</sup>, Y. Boukhatmi<sup>2</sup>, M.A. Bekadja<sup>1,5</sup>, O. Abou<sup>1,2</sup>

1. Université Ahmed Ben Bella d'Oran 1 / Faculté de médecine d'Oran

2. Service de Biochimie, EHU 1er Novembre, Oran-Algérie.

3. Laboratoire de Recherche en Développement Pharmaceutique

4. Laboratoire de Biochimie, CHU, Oran-Algérie.

5. Service d'Hématologie et de thérapie cellulaire, EHU 1er Novembre, Oran-Algérie

6. Service d'Epidémiologie, EHU 1er Novembre, Oran-Algérie

Email : nachi.mourad@univ-oran1.dz

### Résumé:

#### Introduction :

La quantification des transcrits BCR-ABL<sub>1</sub> constitue le moyen de référence pour le suivi thérapeutique des patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC). L'objectif de cette étude consiste d'une part à identifier les différents types de transcrits observés chez les patients atteints de LMC dans notre population, et d'autre part, à évaluer les cinétiques de décroissance des transcrits de fusion BCR-ABL<sub>1</sub> chez ces patients qui sont traités par imatinib en première ligne.

#### Matériel et méthodes :

Il s'agit d'une étude prospective d'une durée de 4 ans et qui a concerné 55 patients atteints de LMC. La quantification des transcrits BCR-ABL<sub>1</sub> a été réalisée sur sang total par une méthode de polymérase chain reaction quantitative en temps réel (RQ-PCR).

#### Résultats et Discussion :

33 patients (60,0%) ont exprimé le transcrit de fusion b3a2, 21 patients (38,2%) ont exprimé b2a2 et un patient avait un transcrit rare de type e19a2 (1,8%). Le suivi médian était de 24 mois. Le ratio BCR-ABL<sub>1</sub>/ABL<sub>1</sub> est passé d'une médiane de 57 % au diagnostic à une médiane de  $1 \times 10^{-1}$  à 12 mois ( $p < 10^{-3}$ ) puis  $7 \times 10^{-2}$  et  $2 \times 10^{-2}$  à 18 et 24 mois ( $p < 10^{-3}$ ). Le taux de la réponse moléculaire majeure (RMM) est passé de 52 % à 12 mois à 67% et 75% entre 18-24 mois avec un temps médian d'obtention de 09 mois.

#### Conclusion :

Cette étude a permis d'identifier les transcrits de BCR-ABL<sub>1</sub> présents chez les patients de notre population atteints de LMC. Elle confirme en outre que leur quantification est indispensable au suivi moléculaire de ces patients traités en première ligne par l'imatinib car la réponse thérapeutique peut se montrer très hétérogène.

**Mots clés :** Leucémie myéloïde chronique ; transcrits BCR-ABL<sub>1</sub> ; suivi moléculaire ; imatinib.

### Abstract:

#### Introduction:

The quantification of BCR-ABL transcripts is the reference method for the therapeutic monitoring of patients with chronic myeloid leukemia (CML). The aim of this study is firstly to identify the different types of transcripts observed in patients with CML in our population, and secondly, to evaluate the kinetics of decay of BCR-ABL<sub>1</sub> fusion transcripts in these patients who are treated with imatinib as first line.

#### Material and methods:

This is a prospective 4-year study involving 55 patients with CML. Quantification of BCR-ABL transcripts was performed on whole blood by a real time quantitative polymerase chain reaction (RQ-PCR) method.

#### Results and Discussion:

33 patients (60,0%) expressed the b3a2 fusion transcript, 21 patients (38,2%) expressed b2a2, and one patient had a rare transcript of type e19a2 (1,8%). The median follow-up was 24 months. The BCR-ABL<sub>1</sub> / ABL<sub>1</sub> ratio increased from a median of 57% at diagnosis to a median of  $1 \times 10^{-1}$  to 12 months ( $p < 10^{-3}$ ) then  $7 \times 10^{-2}$  and  $2 \times 10^{-2}$  to 18 and 24 month ( $p < 10^{-3}$ ). The rate of the major molecular response (MMR) increased from 52% at 12 months to 67% and 75% between 18-24 months with a median time of 09 months.

#### Conclusion:

This study allows the identification of BCR-ABL transcripts present in CML patients of our population. It also confirms that the quantification of BCR-ABL is essential for the therapeutic follow-up of the patients treated with imatinib in first line because of the heterogeneity in the response.

**Key words:** Chronic myeloid leukemia; BCR-ABL<sub>1</sub> transcripts; molecular follow-up; imatinib.

## 1.- Introduction

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif dont l'incidence varie de 0,6 à 2,8 cas sur 100 000 habitants <sup>(1)</sup>. La LMC se caractérise par une prolifération importante de la lignée myéloïde, ainsi que par la présence d'une anomalie chromosomique, le chromosome Philadelphie (Ph1). En effet, on observe chez plus de 90% des patients atteints de LMC une translocation du matériel génétique entre les chromosomes 9 et 22. Ceci entraîne l'insertion du gène ABL qui se trouve habituellement au niveau du chromosome 9 et qui code pour une tyrosine kinase de la famille Src, dans le gène BCR du chromosome 22.

Le gène BCR-ABL<sub>1</sub> issu de cette fusion entraîne une surexpression de l'activité tyrosine kinase avec pour conséquence l'activation exagérée d'une voie de transduction du signal qui stimule la croissance <sup>(2)</sup>. Depuis le début des années 2000, l'introduction de l'imatinib (IM) comme médicament inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) a profondément amélioré le pronostic de la LMC <sup>(3)</sup>.

Avant l'apparition des techniques de biologie moléculaire, le suivi biologique de la LMC était réalisé par l'étude de la formule de numération sanguine et par la cytogénétique qui démontrait la disparition du chromosome Ph1 dans le cas où le traitement était efficace.

Le suivi thérapeutique des patients atteints de LMC repose actuellement sur la quantification des transcrits de fusion BCR-ABL<sub>1</sub>. Cette quantification est basée sur une technique standardisée, la RQ-PCR et le résultat est exprimé sous forme d'un rapport entre l'expression du transcrit BCR-ABL<sub>1</sub> et celui d'un gène de référence comme l'ABL1, GUSB ou encore BCR<sup>(4)</sup>.

La sensibilité de la RQ-PCR est élevée avec la capacité de détecter une cellule leucémique au sein de 10<sup>5</sup> à 10<sup>6</sup> cellules non leucémiques. Cette sensibilité permet de suivre la maladie résiduelle (MRD) qui est définie comme l'étude quantitative de la maladie à un stade infra-clinique. En outre, il est possible de déterminer si la réponse moléculaire majeure (RMM) est atteinte et qui est définie par une réduction de trois logarithmes décimaux (BCR-ABL<sub>1</sub> ≤ 0,1%).

Par ailleurs, la réponse moléculaire profonde (RMP) est définie par une diminution de 4, 4,5 et 5 logarithmes décimaux <sup>(5)</sup>.

La cinétique des transcrits BCR-ABL<sub>1</sub> permet donc d'apprécier l'évolution moléculaire. Ainsi si les profils indiquent une évolution défavorable, la recherche de résistance et l'identification d'éventuelles mutations doivent être effectuées.

En fonction des données observées, le passage d'un ITK de première génération à un ITK de deuxième génération doit être prescrit.

La mise à disposition d'un ITK de troisième génération (bosotunib) permet de proposer maintenant une alternative en cas de mutation réfractaire notamment de type T315I <sup>(6)</sup>.

La mise à disposition d'un ITK de troisième génération (bosotunib) permet de proposer maintenant une alternative en cas de mutation réfractaire notamment de type T315I <sup>(6)</sup>.

L'objectif de cette étude consiste d'une part à identifier les différents types de transcrits observés chez les patients atteints de LMC dans notre population, et d'autre part, à évaluer les cinétiques de décroissance des transcrits de fusion BCR-ABL1 chez ces patients qui sont traités par IM en première ligne.

## 2.- Matériel et Méthodes

### 2.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective, observationnelle réalisée au niveau du service de biochimie de l'établissement hospitalier universitaire (EHU) d'Oran sur une période de 4 ans du 1<sup>er</sup> Mars 2013 au 31 Avril 2017, ayant concerné les patients atteints de LMC traités par IM, admis au niveau du service d'hématologie et de thérapie cellulaire de l'EHU d'Oran.

### 2.2 Echantillons biologiques

Les échantillons biologiques sont représentés par du sang total recueilli dans des tubes contenant de l'éthylène diamine tétra acétate tripotassique (K3-EDTA) comme anticoagulant.

### 2.3 Méthodes

L'extraction des acides ribonucléiques (ARN totaux) a été effectuée dans les deux heures qui suivent le prélèvement sur un extracteur automatique Maxwell 16® (promega). Les échantillons d'ARN ont été ensuite conservés à -80°C en attendant l'analyse.

La recherche qualitative du transcrit BCR-ABL<sub>1</sub> a été réalisée par la technique de reverse transcriptase polymérase chain réaction (RT-PCR) Multiplex en employant le kit seeplex™ Leukemia BCR/ABL (Seegene, Seoul, Korea). Les niveaux de transcrit BCR-ABL<sub>1</sub> sont mesurés par une RQ-PCR dans des échantillons de cellules sanguines périphériques sur un analyseur de type Rotor-Gene® en utilisant un kit standardisé (kit ipsogen BCR-ABL<sub>1</sub> Mbc IS-MMR), au moment du diagnostic, puis tous les 3 mois après le début du traitement selon les recommandations de l'European Leukemia Net (ELN) <sup>(7)</sup>.

Toutes les mesures ont été réalisées en double pour le BCR-ABL<sub>1</sub> ainsi que pour le gène ABL<sub>1</sub>.

**Tableau I :** Définition de la réponse aux inhibiteurs d'ABL en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement (tout ITK) <sup>(7)</sup>

	Optimale	Avertissement	Echec
Diagnostic	NA	NA	NA
3 mois	BCR-ABL <sub>1</sub> <sup>IS</sup> ≤ 10% ou Ph+ ≤ 35% (RCyP)	BCR-ABL <sub>1</sub> > 10% et/ou 35% < Ph+ ≤ 95%	Absence de RHC et/ou Ph+ > 95%
6 mois	BCR-ABL <sub>1</sub> <sup>IS</sup> ≤ 10% Ou Ph+ = 0% (RCyC)	1% < BCR-ABL <sub>1</sub> ≤ 10% et/ou 0 < Ph+ ≤ 35%	BCR-ABL <sub>1</sub> > 10% et/ou Ph+ > 35%
12 mois	BCR-ABL <sub>1</sub> ≤ 0,1%	0,1% < BCR-ABL <sub>1</sub> ≤ 1%	BCR-ABL <sub>1</sub> > 1% et/ou Ph+ > 0
Puis à n'importe quel moment	BCR-ABL <sub>1</sub> ≤ 0,1%	ACA/Ph- (-7 ou 7q-)	Perte de la RHC, Perte de la RCyC Perte de RMM confirmée*, ACA/Ph+
NA : non applicable ; ACA/Ph+ : anomalie chromosomique clonale dans les cellules Ph+ ; ACA/Ph- : anomalie chromosomique clonale dans les cellules Ph- ; RMM : réponse moléculaire majeure BCR-ABL <sub>1</sub> ≤ 0,1%. * sur 2 examens consécutifs, avec au moins un des deux indiquant BCR-ABL <sub>1</sub> > 1%, IS : International Scale			

### 2.4 Critère de jugement

Selon leur taux de transcrit, les patients ont été classés en fonction des critères de définition de réponse de l'ELN 2013 (Tableau I). On définit pour chaque patient une courbe de suivi en fonction des niveaux d'expression du transcrit BCR-ABL1 enregistrés à différents points de son suivi.

### 2.5 Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée sur le logiciel SPSS. Les résultats sont exprimés sous forme d'un ratio BCR-ABL1/ABL1 (%) et ajustés selon un score international (IS pour International Scale) en utilisant un facteur de conversion de 0,152 inclus dans le kit.

### 3.- Résultats

L'âge moyen de nos patients était de 45,7 ± 13,9 [19-78]. Il s'agit de 29 hommes (53%) et 26 femmes (47%) avec un sex ratio de 1,11. L'âge médian au diagnostic était de 48 ans.

L'identification des types de transcrits a montré que 33 patients (60,0%) ont exprimé le transcrit de fusion b3a2, 21 patients (38,2%) ont exprimé b2a2 et un patient avait un transcrit rare de type e19a2

(1,8%). Ce dernier a été détecté grâce à l'utilisation d'amorces spécifiques.

Dans notre étude, le suivi médian était de 24 mois [6 à 48 mois] après le début du traitement.

Au cours du suivi moléculaire, la décroissance du ratio BCR-ABL1/ABL1 s'est faite de façon très significative, il est passé d'une médiane de 57,00 IS au diagnostic à une médiane de 5,53 IS après seulement 3 mois de suivi ( $p < 10^{-3}$ ), puis à une médiane de  $1 \times 10^{-1}$  IS après 12 mois de traitement ( $p < 10^{-3}$ ) pour atteindre ensuite des taux médians de  $7 \times 10^{-2}$  et  $2 \times 10^{-2}$  pour respectivement 18 et 24 mois ( $p < 10^{-3}$ ) (Figure 1).

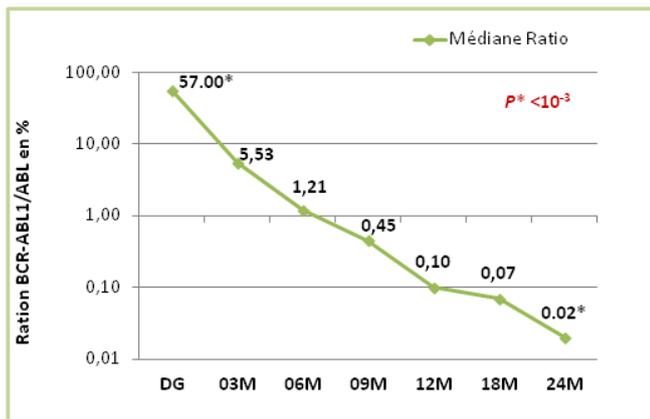


Figure 1: Cinétique de décroissance du transcrit BCR-ABL1 au cours du temps.

Le temps d'obtention de la RMM variait de 3 à 24 mois avec une médiane de 9 mois. La répartition des patients ayant obtenu la RMM et les RMP à différents points de leur suivi sont représentés dans les Figures 2 et 3. Par ailleurs, la Figure 4 montre l'évolution cinétique du ratio BCR-ABL1/ABL1 au cours du temps.

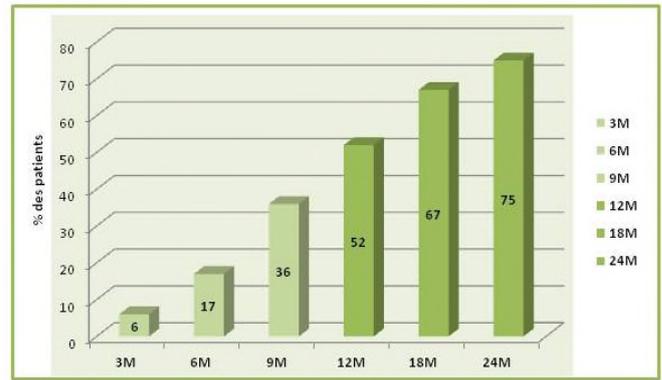


Figure 2: Fréquence de la RMM obtenue durant les 24 premiers mois de traitement.

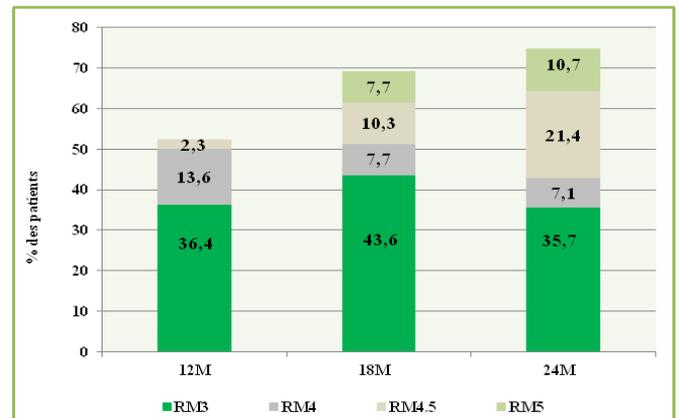


Figure 3: Fréquence de la Réponse moléculaire profonde obtenue durant les 24 premiers mois de traitement.

RM 3 : Réduction de 3 log ( $\leq 0,1\%$ ) du taux de transcrit BCR-ABL1.

RM 4 : Réduction de plus de 4 log ( $\leq 0,01\%$  IS) du taux de transcrit BCR-ABL1.

RM 4,5 : Réduction de plus de 4.5 log ( $\leq 0,0032\%$  IS) du taux de transcrit BCR-ABL1

RM 5 : Réduction de plus de 5 log ( $\leq 0,001\%$  IS) du taux de transcrit BCR-ABL1

### 4.- Discussion

Malgré le faible nombre de patients ( $n=55$ ), cette étude nous a néanmoins permis de décrire la répartition des différents types de transcrits observés dans notre population. Ce faible nombre de patients inclus en dépit d'une durée importante de l'étude (4 ans), s'expliquerait à la fois par une faible sensibilisation de la population sur la LMC et par le fait d'avoir inclus uniquement les patients traités par IM en première ligne et qu'on a suivis de manière prospective à partir du moment du diagnostic. L'estimation globale de la RMM a montré au cours du temps, une augmentation de la fréquence des patients ayant obtenu une réduction d'au moins 3 log10 ( $\leq 1 \times 10^{-1}$ ), passant de 52% à 12 mois à 67 et 75%, respectivement à 18 et 24 mois.

Nous avons comparé nos résultats à ceux de la littérature. Nos résultats sont particulièrement similaires à ceux retrouvés par Branford et al avec 50, 64 et 72 % de RMM respectivement à 12, 18 et 24 mois (8), et ceux retrouvés dans une autre étude portant sur 95 patients Egyptiens avec 50 et 65 % de RMM respectivement à 12 mois et 18 mois et un temps médian d'obtention de la RMM de 12 mois [6-18] (9). Nos résultats sont également comparables à ceux retrouvés dans l'étude réalisée par le groupe algérien de travail sur la LMC (GAT-LMC) qui a évalué le traitement par imatinib chez 1007 patients atteints de LMC sur une période de 7 ans (2007 à 2013). Sur les 327 patients évalués à 12 mois, 181 (55,4%) ont obtenu une RMM (10).

La proportion de patients ayant obtenu une RMP a augmenté de 26 à 39 % respectivement entre 18 mois et 24 mois. Un niveau indétectable de l'ARNm BCR-ABL1 par QR-PCR définit une réponse moléculaire complète (RMC). Cependant, ceci pourrait aussi être dû à des facteurs pré-analytiques, tels que la dégradation de l'échantillon. En effet, la définition de RMC dépend en grande partie de la qualité de l'échantillon. Pour confirmer cette réponse,

l'échantillon doit avoir au moins 100.000 copies de gène de référence utilisé (11).

Dans notre série, huit patients avaient des taux indétectables, à 24 mois, cependant seulement trois ont été classés dans la RM5 car ils avaient un nombre de copie d'ABL supérieur à 100.000 copies, 3 en RM4.5 (nombre de copies ABL entre 32000 et 100.000 copies) et 2 en RM4 car ils avaient un nombre de copies ABL inférieur à 32000 mais supérieur à 10000 requis pour une qualité optimale.

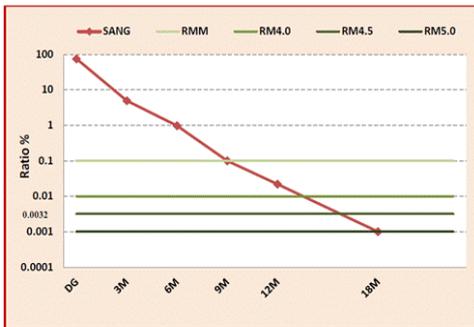


Figure 4.A: Décroissance rapide du taux du transcrite BCR-ABL1 atteignant à 9 mois la RMM et à 18 mois de traitement une RMP.

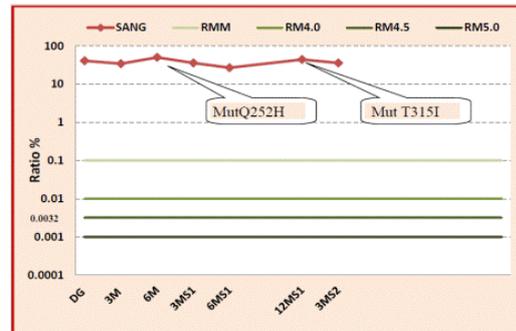


Figure 4.F: Profil montrant une cinétique en faveur d'une résistance primaire.

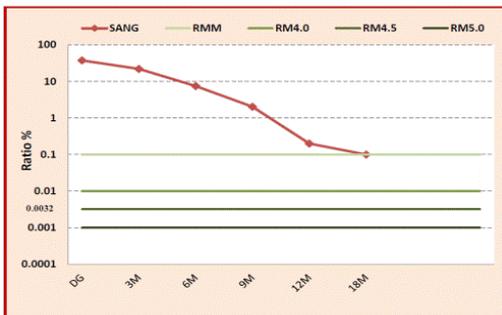


Figure 4.B: Décroissance lente du taux du transcrite BCR-ABL1 atteignant à 18 mois de traitement la RMM.

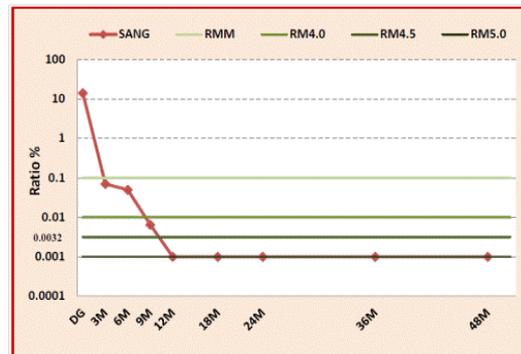


Figure 4.D: Profil montrant une réponse profonde rapide et constante dans le temps.

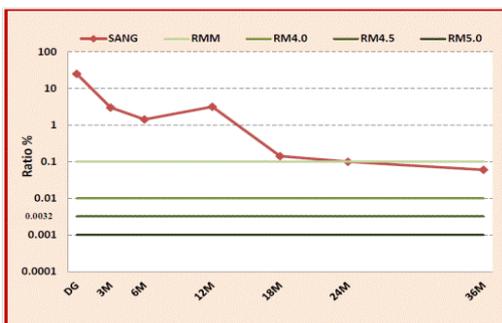


Figure 4.C: Profil montrant une fluctuation à 12 mois du taux du transcrite BCR-ABL1

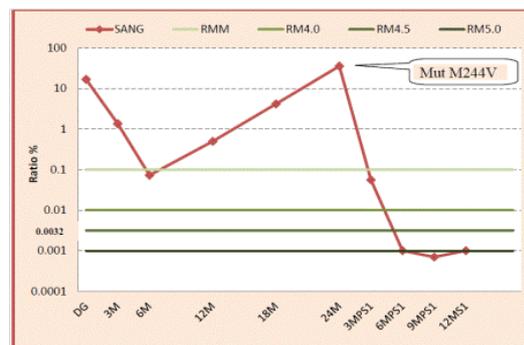


Figure G: Profil montrant une cinétique en faveur d'une résistance secondaire.

Figure 4. Profils de décroissance du ratio BCR-ABL1/ ABL1

L'observation des cinétiques de décroissance chez les patients qui ont obtenu une RMM, a montré comme indiquée dans la littérature (12), l'existence de plusieurs pentes de décroissance différentes du transcrite BCR-ABL1 au cours du temps : une cinétique rapide témoignant d'une évolution optimale avec deux phases, celle de la destruction des cellules leucémiques matures (en moyenne 12 mois) et l'autre à partir de la RM4, qui correspond à la destruction des progéniteurs leucémiques (Figure 4A). Une cinétique avec également deux phases mais plus lente due à une destruction lente (généralement au bout de 18 mois) retrouvée chez certains patients qui répondent très lentement (Figure 4B). Une cinétique témoignant de l'épuisement à long terme des cellules souches leucémiques (Figure 4D). Enfin, une cinétique en faveur d'une résistance primaire (Figure 4E, 4F) ou secondaire (Figure 4G).

Les cinétiques de décroissance des transcrits BCR-ABL<sub>1</sub> varient d'un patient à l'autre en fonction de la réponse au traitement, traduisant ainsi l'hétérogénéité de la maladie. C'est ainsi que l'étude IRIS a montré que tous les patients ne répondaient pas de la même façon à l'IM avec environ 45% de la cohorte initiale (249 sur 553 patients) qui ont interrompu de manière définitive le traitement pour des raisons d'inefficacité (résistance 16%) ou d'intolérance (6%)<sup>(13)</sup>. La réponse n'est donc pas uniforme, ce qui suggère que d'autres facteurs intrinsèques au patient peuvent jouer un rôle dans la réponse au traitement.

Les experts de l'ELN ont défini, en 2013, les réponses moléculaires optimales au traitement par une diminution du taux de BCR-ABL<sub>1</sub> ≤ 10 % à trois mois, un taux ≤ 1 % à six mois et ≤ 0,1 % à douze mois. Par ailleurs, les échecs au traitement sont définis par l'ELN par un taux de BCR-ABL<sub>1</sub> > 10 % à six mois ou 1 % à douze mois, incitant en conséquence à un changement de traitement. C'est ainsi que 25 % de nos patients avaient une réponse insuffisante ou réponse sub optimale à 12 mois et 29 % avaient échoué à l'IM sur un délai médian de 6 mois [3-18].

L'ELN a classé les patients qui n'arrivaient pas à obtenir une RMM et qui ne sont pas en situation d'échec, dans une catégorie dite d'alerte et qui nécessite une vigilance particulière car souvent sujette à des échecs. En effet, parmi nos patients qui étaient en situation d'alerte, six ont échoué. Nos résultats sont en corrélation avec ceux retrouvés dans d'autres études où les taux de résistance primaire rapportés se situaient entre 25 et 51%, et les taux de résistance secondaire entre 20 à 25% des patients sous IM en première ligne (14).

Parmi nos patients qui étaient en échec thérapeutique, quatre avaient présenté au moins une mutation de résistance (22%) dont un avait la mutation T315I et qui est réfractaire aux ITK de première et deuxième génération. La présence de mutations ponctuelles dans le domaine tyrosine kinase de BCRABL<sub>1</sub> est à ce jour le mécanisme de résistance le mieux documenté et le plus fréquent (10 à 60% des cas) (15).

## 5.- Conclusion

Nos résultats montrent que les deux transcrits de fusion les plus répandus dans notre population sont b3a2 et b2a2 avec une prédominance du premier. L'identification précoce d'un patient ayant un transcrite rare de type e19a2 a permis d'instaurer rapidement une prise en charge adaptée. Nous sommes l'un des rares laboratoires hospitalo-universitaires à proposer cette quantification en Algérie et nous espérons que cela va se généraliser à d'autres laboratoires. En effet, les courbes de suivi moléculaire permettent de visualiser l'évolution du taux de transcrite BCR-ABL1 en fonction

du temps. Ce qui offre un moyen moderne pour évaluer l'efficacité du traitement, vérifier l'observance, déceler précocement les cas de résistances et proposer éventuellement la recherche de mutations du domaine tyrosine kinase afin d'apporter au clinicien un critère biologique décisionnel permettant de mieux adapter la thérapeutique comme le passage aux ITK de nouvelles générations ou encore de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

**Conflits d'intérêt :** Aucun

## Références

1. Rohrbacher M, Hasford J. Epidemiology and Etiology of Chronic Myeloid Leukemia. Neoplastic Diseases of the Blood: Springer; 2018. p. 9-17.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2016;127(20):2391-405.
3. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. New England Journal of Medicine. 2017;376(10):917-27.
4. Cross NC, White HE, Evans PA, Hancock J, Copland M, Milojkovic D, et al. Consensus on BCR-ABL 1 reporting in chronic myeloid leukaemia in the UK. British journal of haematology. 2018;182(6):777-88.
5. Cross N, White H, Müller M, Saglio G, Hochhaus A. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2012;26(10):2172.
6. Dine G, Rehn Y, Brahimi S, Ammar NA, Gaillard B, Bocq Y, et al. Maladie résiduelle et leucémie myéloïde chronique. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée. 2013;28(4):201-6.
7. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 2013;122(6):872-84.
8. Branford S, Rudzki Z, Harper A, Grigg A, Taylor K, Durrant S, et al. Imatinib produces significantly superior molecular responses compared to interferon alfa plus cytarabine in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. Leukemia. 2003;17(12):2401.
9. Mahmoud HK, El Nahas Y, Moaty MA, Fattah RA, El Emary M, El Metnawy W. Kinetics of BCR-ABL transcripts in Imatinib Mesylate treated Chronic Phase CML (CPCML). A predictor of response and progression free survival. International journal of biomedical science: IJBS. 2009;5(3):223.
10. Djouadi K, Bouchakour A, Taoussi S, Abad M, Ouchenane Z, Mansour NS, et al. Evaluation of the Imatinib Treatment of Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML). a Retrospective Study from Algerian Working Group on CML (GAT-LMC). Am Soc Hematology; 2016.
11. Cross NC, White H, Colomer D, Ehrencrona H, Foroni L, Gottardi E, et al. Laboratory recommendations for scoring deep molecular responses following treatment for chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2015;29(5):999.
12. Tang M, Gonen M, Quintas-Cardama A, Cortes J, Kantarjian H, Field C, et al. Dynamics of chronic myeloid leukemia response to long-term targeted therapy reveal treatment effects on leukemic stem cells. Blood. 2011;118(6):1622-31.
13. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, Goldman JM, Hochhaus A, Hughes TP, et al. International Randomized Study of Interferon vs STI571 (IRIS) 8-Year Follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. Am Soc Hematology; 2009.
14. Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S, Leitner A, Müller MC, Pletsch N, et al. Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon- $\alpha$  in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2011;29(12):1634-42.
15. Soverini S, Branford S, Nicolini FE, Talpaz M, Deininger MW, Martinelli G, et al. Implications of BCR-ABL1 kinase domain-mediated resistance in chronic myeloid leukemia. Leukemia research. 2014;38(1):10-20.

# Empreintes dentaires et risque infectieux

## Mise au point

### Dental impressions and risk of infection

### Tuning

M. Oukil, H. Guendil, A. Louail

Service de prothèse, département de médecine dentaire, faculté de médecine d'Oran, Université Oran1

#### Résumé

Dans la pratique quotidienne, le médecin dentiste est confronté en permanence à un risque de contamination, spécialement en prothèse ou la diversité des actes et des matériaux utilisés augmente considérablement ce risque, d'une part pour le praticien mais également pour le technicien prothésiste de laboratoire. Les empreintes dentaires sont considérées comme un matériel à risque devant être impérativement décontaminés avant leur transfert au laboratoire.

**Mots clés :** Empreintes, Risque infectieux, Contamination croisée, Décontamination, Laboratoire de prothèse, Chaîne prothétique.

#### Summary

In daily practice, the dentist is constantly confronted with a risk of contamination, especially in prosthodontics where the variety of procedures and materials used considerably increases this risk, for the practitioner, but also on the laboratory prosthodontic technician. . Dental impressions are considered as risk material that must be decontaminated before their transport to the laboratory.

**Key words :** Dental impressions, Infectious risk, Cross contamination, Discontamination, Prosthesis laboratory, Prosthodontic chains.

#### 1.- Introduction

Le cabinet dentaire est un environnement cloisonné dans lequel circule de nombreuses personnes (praticiens, malades et assistants), ainsi le risque de pullulation et de dissémination des germes au sein de cette structure est important <sup>(1)</sup>. Nous avons donc l'obligation d'éviter par tous les moyens possibles la transmission de maladies au sein du cabinet dentaire, mais également vers le laboratoire de prothèse <sup>(2, 3)</sup>.

#### 2.- Problématique

Effectivement, une prise de conscience a émergé concernant les risques de contaminations virales, en particulier celles par le VIH, et ce dès le début des années 80. Cette prise de conscience a démontré aussi que certains professionnels de la santé présentaient un risque d'exposition accrue envers le VIH, mais également envers l'hépatite B <sup>(4-6)</sup>. Les catégories les plus touchées seraient les médecins dentistes et les techniciens de laboratoire avec un risque 6 à 8 fois plus important que la population générale <sup>(7)</sup>. Et ceci en conséquence de contamination croisée entre le cabinet dentaire et le laboratoire de prothèse via les échanges de matériels, principalement les empreintes, les moulages et les différents types de prothèses <sup>(3, 8)</sup>. Toutes ces observations ont conduit à adopter une approche globale de prévention de tous ces risques dans les cabinets dentaires, y compris prothétiques, et plus précisément les empreintes dentaires <sup>(4-6, 9, 10)</sup>.

La contamination du praticien - patient reste exceptionnelle <sup>(1,11)</sup>.

Le risque majeur reposera plutôt sur celui du patient vers le praticien, s'agissant des empreintes dentaires, la transmission des germes pathogènes peut se faire de façon indirecte via les portes empreintes, les modèles, l'instrumentation et les matériaux à empreintes <sup>(12, 13)</sup>.

En effet, les résultats de l'étude d'Egusa et coll en 2008 <sup>(14)</sup>, démontrent qu'il existe systématiquement une persistance d'agents pathogènes pouvant induire la transmission de maladies opportunistes sur des empreintes à l'alginate mais également sur les moulages issues de celles-ci <sup>(15, 16)</sup>.

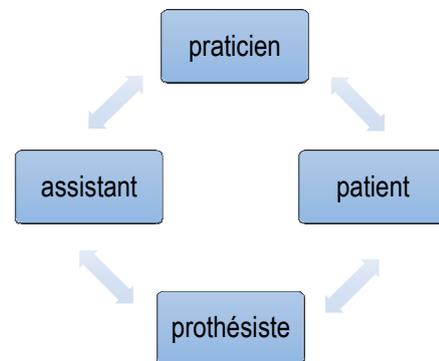


Figure 1 schéma représentant la contamination croisée <sup>(17)</sup>

L'attitude à adopter vis à vis des patients est fondamentale ; un interrogatoire complet et précis, un examen clinique approfondi ne saurait détecter tous les patients à risque. Il est de ce fait primordial d'appliquer les mêmes mesures de précaution, et de façon systématique à tous les patients <sup>(18)</sup>, les considérant ainsi potentiellement porteurs d'agent infectieux pathogènes <sup>(8, 12)</sup> d'où le concept de « précaution universelle » pour tous les patients afin de prévenir la contamination croisée d'un des maillons indissociable de la chaîne prothétique. Nonobstant le fait que les praticiens ne sont pas suffisamment sensibilisés aux méthodes d'hygiène et de désinfection, et des risques encourus par le praticien lui-même <sup>(12)</sup>, le patient, l'assistante de fauteuil, mais également le technicien de laboratoire (prothésiste dentaire), qui est souvent occulté <sup>(19, 20)</sup>.

En effet, l'enseignement de l'hygiène dans les études médicales n'est malheureusement pas suffisamment soutenu, pourtant les règles d'asepsie sont censées être connues et appliquées par tous les praticiens, qui par crainte d'influer négativement, à la fois sur la stabilité dimensionnelle des empreintes et sur son état de surface, préfèrent ne réaliser aucun traitement au cabinet dentaire, ni même au laboratoire de prothèse (16, 21).

Les actes prothétiques doivent obéir, au même titre que les autres actes dentaires, aux règles d'asepsie et d'hygiène (18) : le plateau d'examen, les pièces prothétiques, etc. Une attention toute particulière doit être accordée aux empreintes dentaires, car le risque de contamination croisée accidentelle reste incontournable, compte tenu du fait que, quel que soit le matériau à empreinte utilisé pour une situation clinique donnée, il y a possibilité de transfert des microorganismes du cabinet dentaire vers le laboratoire de prothèse et même une contamination des modèles en plâtre (8, 22).

Les praticiens ont pour obligation de décontaminer toutes les empreintes dentaires, ainsi que toutes les maquettes d'occlusion, avant leur acheminement au laboratoire (12). A fortiori, le problème de la contamination en prothèse est omniprésent, et ce depuis la phase de la prise d'empreinte, en passant par les différentes étapes de réalisation de la prothèse (porte empreinte individuel, maquettes d'occlusion, cires de montages), jusqu'à la livraison de la pièce prothétique définitive au patient (8, 9, 21, 23).

De ce fait, l'empreinte représente ainsi une source potentielle majeure de transmission d'agents pathogènes. Celle-ci sera contaminée par la salive, le biofilm, éventuellement par du sang. Une décontamination efficace est donc nécessaire afin de réduire au maximum le nombre de micro-organismes pathogènes, briser le cycle de l'infection et éliminer la contamination croisée en traitant chaque patient de façon identique (3, 19, 24).

Si une décontamination efficace est opérée, la qualité de l'empreinte devra impérativement être sauvegardée ; la préservation des propriétés physico-chimiques et mécaniques des différents matériaux à empreintes est indispensable, à savoir la stabilité dimensionnelle, la reproduction des détails, la finesse de l'état de surface, et les propriétés de mouillabilité devront être contrôlées (9, 25).

*Un compromis devra se faire entre l'efficacité anti microbienne et la préservation de la précision des empreintes (26)*

Toutefois, quelle que soit la technique, ou le matériau utilisé, on ne pourra jamais prétendre réaliser une éradication totale des microorganismes correspondant à une stérilisation, seule une méthode de désinfection ou de décontamination pourrait être envisagée (6, 9, 11, 27).

### 3.- Risque infectieux dans la chaîne prothétique

#### Agents pathogènes transmissibles

- **Bactéries** : Les principales bactéries pathogènes sont (28) :
  - Les Staphylocoques, principalement le *Staphylococcus aureus*.
  - Le *Mycobacterium tuberculosis*.
  - Le *Streptococcus pyogenes*.

Cependant, n'importe quelle bactérie peut, en principe, être transmise, pour autant que l'hôte présente un risque infectieux élevé

par exemples : *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Legionella* (29, 30).

- **Virus** : La plupart des virus peuvent être transmis en pratique dentaire. Nous ne signalons ici que les principaux, en raison du risque de pathologies graves, qu'ils représentent ou, de l'importance du risque infectieux (31, 32).

Peuvent être présents dans le sang :

- virus de l'hépatite B (HBV).
- virus de l'hépatite C (HVC).
- virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Peuvent être présents dans les lésions buccales et labiales :

- virus de l'Herpès simplex types 1 et 2.
- certains entérovirus (ex : *coxsackie A*).

Peuvent être présents dans les sécrétions respiratoires ou la salive :

- *influenzae-virus* et *parainfluenzae-virus*. - Le virus des oreillons.

Les virus qui constituent un risque selon le terrain (immunodépression, grossesse) sont :

- *cytomégalovirus*, le *virus Epstein-Barr*, le virus de la rubéole et le *parvovirus B19* (28).

- **Micromycètes** : Il s'agit de champignons microscopiques, avec plus de 100 000 espèces répertoriées à ce jour, et environ une centaine est potentiellement pathogène pour l'homme, sous forme de mycoses (29). Les principales espèces de micromycètes impliquées dans les pathologies de la sphère ORL sont :

- Les mycoses à levures opportunistes : *Candida albicans* et autres *Candida*.
- Les mycoses à champignons dimorphiques : *histoplasma*, *blastomyces*, *paracoccidiodes*.
- Les mycoses à champignons filamenteux opportunistes : *Aspergillus*.

- **Zooparasites** : Parmi ces organismes, on distingue les protozoaires, parasites unicellulaires à développement intracellulaire et les métazoaires, parasites pluricellulaires complexes représentés chez l'homme par les Helminthes dont les plus connus sont le *tænia* responsable des *tæniases* et les douves agents des distomatoses (29, 33).

- **Agents transmissibles non conventionnels (ATNC)** : Ces agents également appelés « prions » ne sont pas responsables de pathologies bucco-dentaires à proprement parler, néanmoins compte tenu de leur mode de transmission non conventionnel, ils restent indispensables à décrire dans notre profession spécialement dans les procédés de désinfection, de décontamination et de stérilisation afin de lutter contre leur transmission (29, 31).

Un prion est un type d'agent pathogène de nature protéique (constitué d'une protéine ayant adopté une conformation ou un repliement anormal). Les prions de mammifères sont les agents causaux responsables des encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) (34).

Parmi les EST les plus connues, on peut citer chez l'homme, les différentes formes de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, l'insomnie fatale familiale (IFF), le syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (SGSS) (35).

**Evaluation du risque infectieux dans la chaîne prothétique**

Au cours des 30 dernières années, la recherche, en matière de lutte contre la transmission de l'infection, s'est intensifiée pour répondre au risque accru de contamination avec l'apparition de nouvelles maladies infectieuses et la résurgence de pathologies qui avaient été éradiquées grâce à l'antibiothérapie (8, 36).

- La première période d'intensification des procédures de lutte contre les infections liées aux soins, se situe au cours de la décennie 1980, avec l'apparition de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

- La seconde période concerne les années 1990 avec l'épidémie d'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) et sa transmissibilité à l'homme. Cette encéphalopathie spongiforme transmissible (EST) est une variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

Les difficultés à maîtriser sa transmission, son élimination et à identifier le prion, agent transmissible non conventionnel (ATNC) responsable de la maladie, seront à l'origine de la mise en place de procédures d'hygiène renforcées en milieu de soins (37, 38).

Les infections transmises en milieu dentaire, du fait d'une part, de leur rareté présumée et de la difficulté à les mettre en évidence chez les sujets traités en ambulatoire, sont probablement sous-estimées. Une contamination par le sang des instruments utilisés en dentisterie n'est pas rare. Il faut rappeler que même une quantité très faible de sang dont le praticien ne réalise pas forcément la présence au niveau d'un instrument peut entraîner une hépatite B chez le patient suivant, si l'instrument ne subit pas, avant de resservir d'être réutilisé, un traitement adapté (28, 39).

Le risque viral le plus élevé semble être lié à l'usage des portes-instruments rotatifs. Diverses études expérimentales ont montré qu'un refoulement des liquides biologiques vers les canaux et la chambre interne, se faisaient même avec des appareils équipés de système anti-retour. Ensuite, lors de la réutilisation de l'appareil, un relarguage progressif de produits biologiques potentiellement contaminés s'effectue dans la bouche du patient suivant.

Par ailleurs l'usage de lubrifiant accroît la résistance à la désinfection du VIH en cas de procédure de nettoyage inadaptée (7, 28, 40).

« La profession de médecin dentiste fait partie des métiers dits à haut risque selon R. Zeitoun (2006) » (41).

Les risques de contamination dans le cabinet dentaire sont liés à plusieurs facteurs, la gestuelle est le plus grand transmetteur de microorganismes (environ 73 %), le virus de l'HIV résiste jusqu'à 5 jours à l'air libre.

Les travaux de prothèse et le matériel utilisé sont des dispositifs médicaux semi-critiques, présentant un risque infectieux médian et relèvent donc de la même procédure de traitement, quant à leur désinfection (17, 41, 42).

Ils représentent un maillon non négligeable de la chaîne d'asepsie et doivent retenir toute notre attention en clinique et au laboratoire.

En effet, les empreintes, les prothèses, l'ensemble des dispositifs et du matériel mis en œuvre au cours de leur réalisation, représentent une source de contamination croisée et doivent être manipulés de manière à éviter toute exposition des patients et des personnels à des agents infectieux. De ce fait, une procédure de désinfection doit être instaurée, en accord avec les différents partenaires ; elle relève au minimum de l'emploi d'un désinfectant de niveau intermédiaire (42, 43).

Tableau I classement des dispositifs médicaux et niveau de traitement requis (21)

Destination du matériel	Classement du matériel	Niveau de risque infectieux	Niveau de traitement requis
Introduction dans le système vasculaire ou dans une cavité ou tissu stérile Exemple : instruments chirurgicaux, implants...	critique	Haut risque	stérilisation ou matériel à usage unique
En contact avec la peau ou les muqueuses Exemple : miroir, empreintes...	Semi-critique	Risque médian	désinfection de niveau intermédiaire
En contact avec la peau ou sans contact direct avec le patient Exemple : meubles, lits...	Non critique	Risque bas	Désinfection de bas niveau

Des prélèvements réalisés sur des cires d'occlusion, des empreintes, des maîtres modèles et des prothèses permettent d'identifier, dans 67 % des cas : le *staphylococcus aureus*, des *streptocoques* non groupables, le *pseudomonas sp.*, l'*Escherichia coli*, l'*enterobacter sp.*, le *corynebacterium sp.*, la *neisseria sp.*, le *bacillus sp.*, le *klebsiella sp.* ; la colonisation des prothèses adjointes par le *Candida sp.* est également fréquente (37). Il est important de noter, que l'identification virale n'a pas été réalisée au cours de toutes ces études (8, 42).

La prévention des transmissions croisées est le seul rempart vis-à-vis des pathologies infectieuses virales et à ATNC qui échappent à toute thérapeutique ; les données épidémiologiques indiquant clairement que la notion de « population à risque » est largement dépassée. La règle générale des précautions standards, est de considérer tout patient comme potentiellement infectieux ; et qu'en milieu de soins, les risques de transmission concernent les personnels, le matériel et l'environnement (8, 44).

Ainsi le risque infectieux pour tous les protagonistes de la chaîne prothétique est omniprésent, et ce durant toutes les étapes de réalisation de la prothèse, et spécialement le technicien prothésiste, parce qu'il est impliqué par la toute première étape au laboratoire :

«La réception d'une empreinte en provenance du cabinet dentaire»<sup>(45, 46)</sup>.

Les empreintes sont souillées de sang et/ou de salive du patient. Malgré leurs bonnes fois respectives, le praticien comme le patient peuvent ignorer la présence, lors de la prise d'empreinte, de virus ou de microbes. De plus, l'empreinte n'est pas forcément désinfectée avant son acheminement au laboratoire et lorsqu'elle l'est en surface, elle peut toujours contenir en profondeur des poches de salive ou de sang contaminés. Lors du traitement de ces empreintes, ces microbes ou virus (hépatites B et C, tétanos, sida...) peuvent être transmis au prothésiste par contact avec la peau, les muqueuses, les yeux (projections), les voies respiratoires ou sanguines (blessures, plaies ouvertes). Les articles transférés entre la clinique et le laboratoire dentaire ayant été en contact avec des sécrétions biologiques (sang et/ou salive), sont des porteurs potentiels de plusieurs germes pathogènes <sup>(5, 32, 47)</sup>.

Des virus (VHB et VHC, VIH, les virus d'herpès simplex de types 1 et 2), des champignons et des bactéries sont souvent identifiés sur les matériels ayant été en bouche <sup>(32, 47)</sup>. Les microorganismes présents sur les empreintes et les pièces prothétiques inadéquatement désinfectées, sont transférés aux employés du cabinet dentaire, aux techniciens prothésistes, aux instruments et à l'environnement du laboratoire <sup>(32)</sup>. Le risque de contamination croisée doit être intercepté à ce niveau par la mise en fonction d'un protocole d'asepsie des prothèses, de l'instrumentation et des surfaces environnementales du laboratoire. Le risque réel d'infection par la manipulation des empreintes non désinfectées pour un technicien prothésiste ne peut pas être précisément estimé. Toutefois, la contamination d'un technicien lors de la réparation d'une prothèse partielle amovible d'un patient porteur du VHB a déjà été rapportée dans la littérature <sup>(48, 49)</sup>.

En l'absence d'études bien conçues avec des protocoles rigoureux afin de déterminer l'amplitude du risque, nous sommes obligés d'agir comme si le risque était important et désinfecter ou stériliser, selon le cas, tout matériel de prothèse envoyé au laboratoire <sup>(41, 44, 50)</sup>.

Les laboratoires dentaires peuvent être regroupés dans deux catégories selon le risque de contamination croisée, soit à faible ou à haut risque. Les laboratoires qui se situent dans un cabinet dentaire sont en général plus à risque : les réparations faites en clinique, les ajustements et le polissage des prothèses, la coulée des empreintes sont effectués pendant une période de temps limitée. Cette particularité du laboratoire dit interne pose des restrictions sur les procédures de décontamination effectuées. Dans un laboratoire dit externe ou commercial, la restriction de temps n'existe pas et un protocole rigoureux peut être facilement appliqué.

Le laboratoire commercial joue néanmoins un rôle important dans la chaîne de contamination croisée : un médecin dentiste envoie un à quatre cas par jour à un laboratoire et un laboratoire dentaire de taille moyenne reçoit environ 80 empreintes par semaine. Selon certains auteurs, ce nombre augmente jusqu'à 30 à 60 empreintes par jour et les statistiques démontrent que 67 % des empreintes reçues dans un laboratoire sont chargées de microorganismes d'une pathogénicité variable <sup>(32, 44)</sup>.

#### 4.- Particularités des empreintes dentaires

L'activité des médecins dentistes comporte des particularités qui doivent être prises en compte, à savoir de très nombreux actes invasifs. Elle est particulièrement exposée au sang ainsi qu'aux produits biologiques et elle utilise des instruments complexes dans un milieu naturellement septique. Cet état de fait a longtemps été considéré comme un « mal inévitable » dont chacun devrait s'accommoder. Lors de l'empreinte, certains micro-organismes seront inclus dans le matériau à empreinte et seront susceptibles d'être transportés au laboratoire. Les micro-organismes seront retrouvés au niveau du modèle, si l'empreinte est coulée sans avoir été préalablement décontaminée. Ces risques concernent le patient, le praticien, le personnel technique du cabinet dentaire et du laboratoire. Le phénomène de contamination croisée étant établi, et décrit depuis longtemps <sup>(48)</sup>.

La désinfection des prothèses et des empreintes dentaires sont plus complexes par rapport au traitement des surfaces environnementales et des instruments de laboratoire. Les particularités propres à chaque matériau et la contribution de ces articles transférés à l'épandage des microbes contribuent à cette situation. Il est donc nécessaire de prendre en considération certaines de leurs caractéristiques et des précautions qui doivent être prises durant leur désinfection, à savoir les propriétés physico-chimiques des matériaux à empreinte et leurs comportement vis-à-vis des différentes procédures de décontamination.

#### 5.- Inactivation bactérienne et/ou virale des empreintes

Les solutions désinfectantes ont été testées en regard de leur aptitude à inactiver les souches bactériennes ou virales. Pour certains auteurs en effet, un simple rinçage à l'eau des empreintes élimine les mucosités, la plaque bactérienne, les débris salivaires et sanguins, mais n'est efficace que sur le *Candida Albicans*. Pour d'autres auteurs, repris dans des recommandations (ADF 9610-15) cet acte permet de réduire la contamination de 90 % des souches évaluées. En fait, les micro-organismes visés dans la plupart des études ont une faible résistance aux désinfectants. Une autre approche consiste à incorporer un désinfectant chimique dans l'alginate ou dans le plâtre de réplique. Ces méthodes permettent de réduire significativement le nombre de bactéries viables, mais cette efficacité est fonction de la nature du désinfectant utilisé <sup>(4)</sup>.

#### 6.- Aspect déontologique et légal

La prévention du risque infectieux vise à tout mettre en œuvre pour assurer la sécurité des patients et des professionnels de santé. Elle repose sur des obligations légales, réglementaires et déontologiques, et comporte de nombreuses actions (suivi de l'application de la réglementation, mise en œuvre de recommandations, formations, évaluation, contrôles) qui tendent à améliorer la qualité et la sécurité des soins <sup>(21, 46)</sup>.

#### Règlementation et code de déontologie algérien des médecins dentistes

Dans sa pratique quotidienne, le médecin dentiste doit intégrer l'hygiène et l'asepsie aussi bien en termes d'éthique que d'obligation légale. Le respect d'une qualité de la sécurité des soins prodigués aux patients fait partie de l'éthique médicale <sup>(16)</sup>. Les articles 1, 2, 14,

15, 17, 19, 45 et 48 du code déontologique algérien des médecins et médecins dentistes stipulent, que l'hygiène et l'asepsie sont des obligations légales auxquelles doivent se soumettre les praticiens dans leur pratique quotidienne. La responsabilité des praticiens est triple à savoir : « ordinale, civile et pénale » dans le cas de fautes, de négligences ou de dommages causés envers le malade, ou le personnel avec lesquels il collabore, lors de l'exercice de ses fonctions. Les sanctions encourues selon les articles 1, 3,11 et 15 du code de la santé peuvent aller de la simple amende jusqu' à l'emprisonnement voir même la radiation de l'ordre des médecins dentistes en cas de faute grave <sup>(18,51)</sup>.

## 7.- Conclusion

Le risque infectieux dans la chaîne prothétique reste encore de nos jours assez méconnu, spécialement lors de la phase de la prise d'empreintes. Ainsi une décontamination des empreintes doit impérativement être réalisée, avant leur transfert au laboratoire de prothèse afin d'éviter tout risque de contamination croisée accidentelle.

## 8.- Références

- Fournier, PD. Cross-contamination and dental impressions. *Revue d'odontostomatologie*. 2009 ; 38 : 157-73.
- Soufou, T ; Fiehn, N ; Owall, T. Contamination level of alginate impressions arriving at a dental laboratory. *Clinical oral investigations* 2002 ; 06 :161-5.
- Hbibi, A. Impression decontamination : interest in prosthesis. *W Journal dentaire*. 2013 ; 07(01).
- Benbelaid, R ; Tramba, P. La désinfection des empreintes au cabinet dentaire. *Stratégie prothétique*. 2005 ; 05 (01).
- Runnells, R. Overview of disinfection control in dental practice. *Journal of prosthetic dentistry*. 1988 ; 59 (05):217-22.
- Cottone, J. W. Hepatitis B: the clinical detection of chronic carrier dental patient and the effects of immunization via vaccine. *Oral surg*. 1983 ; 56 (04) : 449-54.
- Amory, C. Risques professionnels au cabinet dentaire : Identification, prévention et législation. Thèse d'exercice. 2004.
- Thiveaud, DG ; Marty, N ; lodter, J, P ; Chabanon, G. Hygiène, structure, matériels et méthodes. *Encyclopedie medico-chirurgicale*. 2010 ; 23-815-A-10.
- Berteretche, M. Décontamination dans la chaîne prothétique. *Les cahiers de l'ADF*. 1998 ; 01 (01 trimestre) : 30-5.
- Almortadi, N. Decontaminating / disinfecting dental impressions. *Dental Abstracts*. 2011 ; 56 (4) : 187-8.
- Connor, C. Cross-contamination control in prosthodontic practice. *International journal prosthodontic*. 1991 ; 04 : 377-44.
- Matalon, SE ; Gorfil, C ; Ben-amar, A ; Slutzky, H. Do dental impression material play a role in cross contamination ? *Quintessence Internationale*. 2011 ; 42 (10) : 124-30.
- Alcan, T, C ; Baysal, B. The relationship between digital model accuracy and time-dependent deformation of alginate impressions. *Angle Orthod*. 2009 ; 79 : 30-6.
- Egusa H, W ; Mastumoto, T ; Abe, K ; Kobayashi, M ; Akashi, Y ; Yatani, H. Clinical evaluation of the efficacy of removing microorganisms to disinfect patient-derived. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 2008 ; 21 (531-8).
- Samaranayake, L, M ; Jennings, K.J. Carriage of oral flora on irreversible hydrocolloid and elastomeric impression materials. *Journal of prosthetic dentistry*. 1991 ; 65 : 244-9.
- Muller, M. Nettoyage et décontamination des empreintes. *Prothèses dentaires*. 1995 ; 13 : 107-25.
- Bonnal, C ; Charpinet, C. Le risque infectieux en odontologie : Conséquences en pratique quotidienne. *Hôpital Bretonneau, Paris XVIIIème*. 2012 ; BHQ/CB/Geres 2012.
- Le code de déontologie médicale Algérie. 1992.
- Association dentaire française. (Adf). *Les recommandations d'hygiène et d'asepsie au cabinet dentaire*. 1996.
- Petty, TL. *Guide de l'ADC sur la prévention et le contrôle des infections dans les cabinets dentaires*. 2006.
- Missika, P. Hygiène, asepsie et ergonomie : Un défi permanent. 2001 : 1-7 et 19-23 et 103-18.
- McCarthy, GM. Universal precautions. *J Can Dent Assoc*. 2000 ; 66 (10) : 559-7.
- Owens, P. Disinfection or impression materials to prevent viral cross contamination : a review and a protocole. *International journal prosthodontic*. 1993 ; 06 : 480-94.
- Mariane, H. La santé du prothésiste prévention et communication. 67. 2004-2006 ; 10.
- Caubet, A. Affections professionnelles rencontrées chez le personnel de santé. Thèse d'exercice. IUMT Rennes. 2002.
- Hamalian, T ; Chidiac, JJ. Impression materials. *Dental Abstracts*. 2012 ; 57 (1) : 30-1.
- Rudd, R. Infection control recommendations for the dental office and the dental laboratory. *JADA*. 1996 ; 127 : 672-80.
- Declerck, H. Recommandations du conseil supérieur d'hygiène, en matière d'hygiène dans la pratique dentaire. Rapport d'expertise, *Ministre des affaires sociales, de la santé publique et de l'environnement*. Belgique 2010.
- Chardin, HB. *Microbiologie en odonto-stomatologie*. 2006 : 130-40.
- Hart, P. *Atlas de Microbiologie*. 1997.
- Drouhet, E. Le monde microbien : partie 1 microbes et microbiologie. 2010.
- Bezerianos, J. Étude transversale sur l'asepsie des articles transférés entre la clinique et le laboratoire. thèse d'exercice 2009.
- Bade, C. Ecosystème buccale. *Pole d'odontologie et de santé buccale, CHU bordeaux*. 2010.
- Département fédéral de l'intérieur, confédération de suisse. *Maladies infectieuses et agents pathogènes à déclaration obligatoire, Guide de la déclaration obligatoire : (1-60)*. 2016.
- Azarapazhooh, A. Prions in Dentistry, What Are They, Should We be concerned, and what can we do. *Journal of Canadian Association*. 2006 ; 72 (01) : 53-60.
- Jonquet, O. rapport sur la lutte contre les infections nosocomiales. AVRIL 2013 ;
- Schauer-Weissfeld, A. Infection Control in the Dental Office, newsletter. *Clinical Microbiology Newsletter* 2014 ; 36 (11) : 79-84.
- Guidelines for infection control. *Australian Dental Association Inc (ADA)*. 2012 ; 2nd edition.
- Document d'information sur le contrôle des infections *Médecine dentaire au Québec. Asepsie en santé dentaire publique*; Edition 2009.
- Allou, AG. Evaluation des risques professionnels au centre de consultations et de traitement odontostomatologique d'Abidjan : cas du service de prothèse clinique et occlusodontie. Thèse Chir Dent, Abidjan. 2008.
- Zeitoun, R. Lutte contre les risques d'infections liées aux soins au cabinet dentaire. *Association pour la formation du personnel du cabinet dentaire (AFPPCD)*. 2006 ; 07 (avril).
- Scully, C and Fiske, J. Infection control : a survey of UK special care dentists and dental care professionals. *Prim Dent Care*. 2007 ; 2 (14) : 40-6.
- Moussier, S. *Risque infectieux et actes prothétiques*. Thèse Chir Dent. Clermont-Ferrand 2000.
- Molinari, JA. *Point of care. JCDA*. 2007-2008 ; 73 (December 2007- January 2008) : 911-2.
- Thomas, MV, and Frazer, R.Q. Infection control in the dental office. *dental clinical of north america*. 2008 ; 52 (03) : 609-28.
- Trardivo, D. *Prévention et gestion du risque contentieux en odontologie. Les cahiers de prothese, édition CDP* 2015.
- Al-Omari, MA-D. Compliance with infection control programs in private dental clinics in Jordan. *J Dent Educ*. 2005 ; 69 (6) : 693-8.
- Bârlean, LD ; Săveanu, I. Prevention of infection transmission in dental laboratories. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2011 ; Apr-Jun ; 115 (2) : 548-53.
- Radcliffe, RA. Hepatitis B virus transmissions associated with a portable dental clinic, West Virginia. *Assoc. J Am Dental*. 2009 ; 144 : 1110-8.
- Palenik, C.J. Dental laboratory asepsis. *Dent Today*. 2005 ; 1 (24) : 52, 4.
- Pizzardini, P ; Fosse, T ; Bolla, M. Décontamination des empreintes à l'alginate efficacité antibactérienne; stabilité dimensionnelle et état de surface. *Revue d'odontostomatologie* 2004 ; 33 : 99-109.

#### Résumé

*La première mission d'une faculté de médecine est d'assurer une formation médicale de qualité pour préparer des professionnels compétents, en mesure de prodiguer des soins à la hauteur des attentes de la société. La formation médicale doit aboutir sur le plan théorique et pratique, au transfert du savoir, à sa production et à son développement. La spécificité, la pertinence, l'efficacité, l'équité et la qualité sont les caractéristiques qui qualifient une faculté de médecine qui doit s'engager pleinement avec l'utilisation optimale de ses ressources à savoir l'enseignant, l'étudiant et les médecins praticiens.*

#### Abstract

*The first mission of a faculty of medicine is to assure quality training course to prepare competent professionals able to provide care that meets the expectations of society. Medical training must result at the theoretical and practical level, knowledge transfer, its production and its development. The specificity, relevance, efficiency, equity and quality are the characteristics that qualify a medical school that must fully engage with the optimal use of its resources, namely the teacher, the student and the medical practitioners.*

#### 1.- Introduction

La responsabilité sociale de la faculté est de répondre aux besoins d'une société. A savoir que toute faculté, lors de la rédaction de ses objectifs généraux, doit formuler clairement cette responsabilité sociale en se référant à la législation et à l'éthique, aux conditions du pays et surtout aux besoins en soins de la société. L'impact des changements climatiques et de l'environnement sur la santé, les changements des comportements de l'individu et sa versatilité compliquée, sont des facteurs influant la santé du citoyen. La faculté de médecine est responsable, en collaboration avec l'étudiant, l'enseignant et des médecins praticiens, de produire l'acteur principal qui garantira une meilleure préservation de l'état de santé de la société. Son souci est d'offrir une formation centrée sur ces besoins. Elle doit faire face à ce challenge pour garantir ses missions qui sont au nombre de trois:

1. Transmettre le savoir: la formation
2. Produire le savoir: la recherche
3. Utiliser le savoir: la contribution aux services de santé (élaboration et gestion des programmes de santé, pratiques cliniques, etc.).

Ces missions doivent être accomplies sur des bases scientifiques, bien étudiées pour répondre aux problèmes de santé dans leurs dimensions physiques, psychologiques, sociales, culturelles et ontologiques.

#### 2.- Missions d'une faculté de médecine

##### 2.1 La formation

Elle constitue la principale mission et activité d'une faculté de médecine qui ne se limite pas seulement à la transmission du savoir mais surtout à la compétence des futurs médecins. La faculté représente l'émetteur et l'étudiant est le récepteur. L'enseignant est

le modérateur et l'animateur. La société est le bénéficiaire et peut jouer le rôle de l'évaluateur. D'autres acteurs peuvent y collaborer (Médecins praticiens, sociologues, psychologues etc.), puisque la santé est le carrefour de plusieurs déterminants.

La faculté de médecine est responsable, en collaboration avec ces derniers, de produire des médecins capables de faire face aux conditions socio-sanitaires du citoyen. Elle a le devoir de s'engager dans une formation de qualité en consolidant la collaboration avec d'autres acteurs de santé en s'appuyant sur l'évaluation et l'accréditation qui restent les seuls moyens de mesure de la performance, de l'impact des actions et surtout de la qualité.

Le développement des programmes de formation, de recherche et d'assurance de qualité pour que la médecine soit en mesure de couvrir les besoins en soins de santé de la population, devient imminent et s'impose aujourd'hui.

En Algérie, il y a une prise de conscience de la nécessité de revoir le profil du médecin et de revaloriser son statut au sein du système de santé, et surtout la révision du cursus de sa formation d'où l'intérêt d'une réforme de la formation médicale dont plusieurs raisons le justifient :

- les besoins de santé de la population ont considérablement changé;
- la demande accrue pour l'amélioration de la qualité des soins;
- les dysfonctionnements actuellement identifiés qui seraient en rapport avec la formation;
- l'allongement de l'espérance de vie de la population;
- l'émergence et la réémergence de maladies;
- l'insuffisance des enseignements de la médecine sociale (épidémiologie, médecine préventive, méthodologie de recherche, éthique et réglementation, etc.).

Une évaluation harmonieuse et adaptée des apprentissages des étudiants en sciences médicales doit accompagner la formation. Il est important de préciser ce qui doit être évalué par rapport aux objectifs de la formation et les compétences ciblées en étudiant les modalités d'évaluation qui aideront à apprécier le niveau futur du médecin.

## 2.2 La recherche

Elle représente la deuxième activité de la faculté de médecine. Elle nécessite d'être esquissée selon une vision d'évolution et de développement amenant à un système de santé attendu par la société. C'est une activité bien définie avec des objectifs répondant aux besoins de la société et déterminés parmi ceux élaborés par la faculté.

La recherche clinique gérée par la faculté, est réalisée généralement au niveau de l'hôpital d'où la nécessité de collaboration avec d'autres acteurs et d'autres compétences (les médecins praticiens: généralistes et spécialistes, le personnel paramédical, les psychologues, etc.) ce qui expose la réflexion d'introduire une formation spécialisée sur la recherche clinique dans le cursus de formation du médecin et des autres intervenants plus particulièrement le personnel paramédical. La création d'unités de recherche clinique en milieu hospitalier aiderait à la production du savoir et au développement des pratiques. Les pistes de recherche établies par la faculté sont élaborées selon les besoins prioritaires de la société. La pertinence et l'efficacité en constituent les bases du choix. L'équité et la qualité sont indispensables dans l'évaluation de tous les travaux de recherche d'où l'intérêt de réfléchir à la formation des experts et des évaluateurs. L'examen de la pertinence sociale de la recherche mérite, aussi, d'être soulevé.

## 2.3 La participation aux services de santé

Une faculté de médecine, par ses capacités de formation et sa responsabilité, doit s'impliquer dans les programmes de l'organisation des services de santé, des pratiques de soins, des formations des professionnels. Le principe déterminant de toute faculté, est nécessaire que tout médecin formé qui doit s'engager dans des activités de santé publique, de façon régulière, en parallèle de ses activités cliniques. Ceci inclut des activités relatives à la promotion de la santé, la prévention des facteurs de risque et la réadaptation des patients avec la collaboration d'autres acteurs de la population.

La faculté de médecine forme des diplômés ayant une gamme de compétences cohérentes avec l'évolution des communautés qu'ils servent, le système de santé dans lequel ils travaillent et l'attente des citoyens.

Les conditions actuelles imposées à la société comme le changement climatique voire l'effet de l'environnement, les nouvelles circonstances sociétales et comportementales des individus, appellent les apprenants et les enseignants à comprendre les déterminants de la santé et à s'impliquer à des formations spécifiques.

## 3.-Conclusion

La faculté de médecine se trouve en face d'un défi vis-à-vis de la société qui devient exigeante vu la transition démographique et surtout épidémiologique. Cette exigence est liée au développement des conditions de vie avec l'évolution des moyens de communication et des réseaux sociaux. Son engagement ne consiste pas seulement à répondre à ces situations mais, surtout, à prendre des initiatives, à provoquer des réflexions et proposer des résolutions en élaborant

des programmes spécifiques et des projets pertinents, efficaces, de qualité et équitables. Elle a le devoir de s'engager dans une formation de qualité en consolidant la collaboration avec d'autres acteurs. Tous ces derniers sont sensés à s'y impliquer et participer activement et de façon permanente, en collaboration avec d'autres animateurs et intervenants dans les sciences de la santé, en s'appuyant sur l'évaluation et l'accréditation qui restent les seuls moyens de mesure de la performance, de l'impact des actions et surtout de la qualité.

**« La raison et la santé, le savoir et la vertu sont les vrais trésors de l'homme".** Citation de Pierre-Claude-Victor Boiste; *Le dictionnaire universel* (1800)

## 4.- Références

1. JH Barrier, L Brazeau-Lamontagne, R Colin, A Quinton, G Llorca, F Somian EHUA et le Conseil pédagogique de la CIDMEF  
La formation au professionnalisme des futurs médecins. Recommandations du Conseil Pédagogique de la CIDMEF -Pédagogie médicale (revue internationale francophone d'éducation médicale) - Mai 2004 - Volume 5 - Numéro 2
2. C Boelen, PJ Grand Maison, D Pestiaux.  
Responsabilité sociale et accréditation. Une nouvelle frontière pour l'institution de formation. *Pédagogie Médicale* 2008; 9 (4): 235-244
3. Dominique Pestiaux  
La responsabilité sociale des institutions de formations en santé. *Pédagogie Médicale* 16(3):163-165 · August 2015
4. Global Consensus of Social Accountability of Medical Schools.  
Consensus Mondial sur la Responsabilité Sociale des Facultés de Médecine [www.cidmef.u-bordeaux2.fr/sites/cidmef/files/CM\\_RS\\_FM.pdf](http://www.cidmef.u-bordeaux2.fr/sites/cidmef/files/CM_RS_FM.pdf) consulté le 16.05.2019.

## Synthèse des présentations

La 20<sup>ème</sup> Journée du Réseau Régional des Registres du Cancer - Ouest et Sud-Ouest (JRCO), a été organisée le 10 avril 2019. Lors de cette édition, les thèmes retenus sont les cancers digestifs et ceux à localisations rares. Ces thèmes ont été développés par les confrères et les confrères en charge de la pathologie cancéreuse, qu'ils soient cliniciens, épidémiologistes, médecins généralistes ou spécialistes en sciences fondamentales. La tenue de la 20<sup>ème</sup> JRCO coïncide avec l'année de clôture du 1<sup>er</sup> Plan National Cancer (PNC) 2015 – 2019. Ce premier plan a fait des registres du cancer un outil d'aide à la décision et il le souligne dans l'axe stratégique numéro 6. Au cours de cette journée, il a été rappelé l'intérêt que porte le PNC à la prévention et au dépistage pour diminuer l'incidence de la pathologie. L'évaluation du PNC, prévue au cours de 2020, devrait permettre de préciser l'impact de ses différentes actions sur l'ampleur du phénomène.

La recherche sur le cancer est également un axe que l'Agence Thématique de Recherche en Sciences de la Santé (ATRSS) souhaite développer à travers la politique qu'elle prône pour les pathologies oncologiques ; ceci par le soutien et l'encouragement des jeunes chercheurs via les appels à contributions. Tous les aspects relatifs aux cancers digestifs ont été abordés par les spécialistes concernés ; comme les cancers héréditaires et leur prise en charge diagnostique et thérapeutique ; les localisations biliaires et colorectales ont été relevées dans cette rubrique.

Les tumeurs neuroendocrines ont fait l'objet d'une conférence qui a montré que leur rareté ne doit pas occulter leur prévention ou leur prise en charge.

En ce qui concerne les résultats obtenus en 2017 dans le réseau Ouest, on remarque une tendance haussière de l'incidence toutes localisations confondues. Pour une population de 9 916 256 habitants, on a colligé 7744 nouveaux cas, avec 3250 hommes et 4494 femmes. Pour l'ensemble du réseau des registres du cancer de l'Ouest, l'atteinte féminine est la plus retrouvée.

Cette prédominance féminine est due au cancer du sein qui reste à la première place sur l'ensemble du réseau. On remarque que les notifications de cette localisation chez des groupes d'âges relativement jeunes (25 – 35 ans) sont de plus en plus importantes et suscitent l'inquiétude des professionnels de la santé pour le futur, si des mesures efficaces de prévention et de dépistage ne sont pas mises en place. Le sein occupe la première place dans les localisations féminines et est suivi du cancer colorectal et de celui de la thyroïde.

Chez l'homme, le cancer colorectal « supplante » la localisation broncho-pulmonaire qui occupe la deuxième place, il est suivi du cancer de la prostate.

Cette édition a permis à nos collègues cliniciens de traiter de sujets en rapports avec les thèmes de la journée ; comme les thérapeutiques innovantes dans les cancers digestifs en 2019, ou la prise en charge oncochirurgicale des métastases hépatiques des

cancers colorectaux. Les radiothérapeutes ont, également, abordé les aspects thérapeutiques des cancers du rectum.

Les localisations chez l'enfant ont été largement documentées ; les interventions orales et les propositions affichées ont traité de leur prise en charge diagnostique, thérapeutique et des séquelles de la radiothérapie.

Le profil épidémiologique des cancers radio induits à Adrar a permis de cerner cette problématique, longtemps restée sous silence.

Les avancées technologiques ne sont pas en reste et nous avons pu les apprécier à travers la présentation sur l'apport du Pet-CT dans le traitement du cancer.

Nos collègues libéraux ont eu l'opportunité d'exposer les résultats de leurs travaux, surtout ceux relatifs au cancer de la thyroïde, localisation qui occupe la troisième place dans les atteintes féminines.

Du point de vue géographique, les notifications de 2017 ont montré que l'atteinte au nord du pays est plus importante que dans les régions du sud.

Enfin, plusieurs mises au point méthodologiques ont été faites sous la forme d'ateliers pédagogiques à l'attention des résidents en épidémiologie et médecine préventive de la région ouest.

## Conclusion et recommandations

L'augmentation exponentielle de la morbidité devrait susciter le lancement d'études sur la survie et sur la détermination des facteurs de risque en Algérie. Avec les collègues en sciences fondamentales (*base de la recherche en sciences médicales*), le développement de nouveaux concepts thérapeutiques devient une nécessité absolue pour alléger le fardeau budgétivore de la prise en charge classique des patients.

Pour relever les défis du 21<sup>ème</sup> siècle, il faut aborder d'autres thématiques en rapport avec la maladie comme les changements climatiques, les migrations et les droits de l'homme. Pour éviter leur disparition de l'école et de l'université, il faut innover et susciter des vocations chez les jeunes.

***Vous retrouverez le programme et les résumés de la journée sur le site de la faculté de médecine d'Oran "http://www.facmed-univ-oran.dz"***

The second d'onco-epidemiology international congress  
Acts of the scientific day

N. Midoun<sup>1</sup>, M. Yamouni<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Service d'Epidémiologie et de Médecine Préventive EHU d'Oran – Faculté de Médecine d'Oran Université 1 Oran Ahmed Ben Bella

<sup>2</sup> Service d'Oncologie Médicale EHU d'Oran – Faculté de Médecine d'Oran Université 1 Oran Ahmed Ben Bella

Les travaux du deuxième Congrès International d'Onco-Epidémiologie de l'Établissement Hospitalier et Universitaire d'Oran a eu lieu cette année, au niveau de la salle de Conférence de l'Hôtel AZ Montana de Mostaganem et ce, les 28 et 29 Juin 2019.

Le programme a été concocté sur la base de conférences et de communications affichées abordant, la thématique parcours et le support de soins et thérapeutique en oncologie. Le nombre de communications soumises à poster dépassait de loin les attentes, ce qui exprime toujours l'engagement plénier et total des professionnels du secteur de l'épidémiologie et des soins dans le domaine de l'oncologie.

L'intérêt de cette thématique coïncide avec le contexte algérien, où le cancer constitue un problème majeur de santé publique. Le nombre de patients atteints de cancer continue d'augmenter de manière constante et la lutte contre le cancer est aujourd'hui une priorité nationale. Plusieurs milliers de nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année et nous savons d'ores et déjà qu'à des perspectives à moyen terme, le nombre de cas va augmenter uniquement du fait de l'effet de la croissance démographique. Le cancer a suscité un niveau de mobilisation sans précédent de l'ensemble des secteurs : Cette mobilisation a fait qu'aujourd'hui l'Algérie veut s'engager pleinement, pour réduire cette charge, ce poids, ce fardeau du cancer.

Aussi, l'Algérie s'est-elle dotée, à partir de 2015, d'un plan quinquennal, définissant des objectifs précis et mobilisant des moyens financiers spécifiques important.

L'amélioration de la prévention par la réduction des facteurs de risque, l'amélioration du dépistage et du diagnostic des cancers les plus fréquents, constitue les axes prioritaires de ce plan :

On prend en compte l'innovation et la recherche certes, mais aussi il faut donner sa pleine dimension à la prévention. Ainsi, plus de la moitié des cancers pourraient être évités uniquement par des actes de prévention en agissant sur les comportements à risque. Les progrès réalisés ces trente-cinq dernières années dans le champ sanitaire nous permettent de vivre plus longtemps et dans des conditions globalement plus favorables

Notre espérance de vie est en nette progression et le taux de mortalité décroît. Cependant, les professionnels de santé chargés de repousser les limites de la vie des patients exercent dans un territoire constitué de questions auxquelles nous n'y avons même pas pensé au début. Dans ce contexte, le progrès médical tend à accroître la complexité des prises en charge et à retracer les limites de la vulnérabilité des patients. \*

C'est cette réalité de développement des soins palliatifs qu'il doit accompagner. Les soins palliatifs cherchent à améliorer la qualité de vie des patients. Ils ne concernent pas seulement les derniers moments de la vie mais peuvent être mis en œuvre simultanément à

des soins curatifs. Les questions de fin de vie, quant à elles, interrogent l'organisation du système de soins et les politiques publiques à venir.

Les patients atteints de cancer expliquent toujours combien la difficulté de l'entrée dans la maladie pouvait être majorée par des conditions d'annonce inappropriées de leur maladie. Les soins de support se définissent comme la prévention et la gestion des effets liés au cancer et à ses traitements, en incluant les symptômes physiques, psychologiques et les effets secondaires pendant le parcours de la maladie du patient en englobant aussi bien le champ curatif que celui des soins palliatifs.

Au cours du parcours de soins, le dispositif d'annonce est construit au cours d'étapes chronologiques de prise en charge du patient par des personnels médicaux ou soignants : le temps médical, le temps d'accompagnement soignant et l'accès à une équipe impliquée dans les soins de support. Il correspond à une ou plusieurs consultations dédiées à l'annonce du diagnostic de cancer, puis à la proposition d'une stratégie thérapeutique définie lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Le projet thérapeutique est présenté et expliqué au malade. Le médecin reste un interlocuteur privilégié du patient et doit être associé au parcours de soins.

Cinq séances ont été réparties sur deux jours du Congrès, avec une séance poster et trois ateliers. Des conférences thématiques, d'une durée de 25 minutes ont été présentées, se rapportant au parcours de soins et à l'apport des nouvelles technologies dans la gestion des données du patient. Une séance sur les prises en charge a été programmé ; la prise en charge des patients présentant des complications aux traitements, ainsi que les effets secondaires des thérapies ciblées, la survenue nausées et vomissements, et les effets secondaires des onco-immuno-molécules. Une conférence très intéressante a été présentée traitant des dimensions sociales et leur impact sur le parcours de soins dans le cas du cancer du sein. Quatre symposiums ont été organisés sur les actualités thérapeutiques anti-cancer, la cyber-psychologie au service des cancéreux et leurs familles ainsi que le schéma de prise en charge de la douleur.

Les ateliers avec 4 thématiques, réparties sur quatre salles avec un déroulement simultané d'une durée d'une heure chacun :

La séance **eposter** a permis de retenir 168 sur 226, leur évaluation tout au long de la deuxième journée. Un prix a été décerné aux trois premiers lauréats.

<sup>1</sup> Performance des tests de diagnostic et de dépistage

<sup>2</sup> Comment réussir sa communication orale ou affichée

<sup>3</sup> Tolérance et adaptation des doses du sunitinib

<sup>4</sup> Esprit d'équipe

La simulation en santé est une méthode pédagogique innovante et nécessaire dans le développement des compétences médicales, l'évaluation des pratiques sanitaires et la gestion des risques en soins.

Le centre de simulation médicale, projet de la faculté initié en 2012 et équipé en novembre 2019, vient de voir le jour. Il se situe au niveau du département de médecine.

Rappelons que feu le Docteur Abdelkader LAHOUEL a été l'initiateur de ce projet qu'il a suivi jusqu'à sa disparition en 2019.

Ce centre d'enseignement et de recherche offre des opportunités d'apprentissage et d'entraînement pour nos étudiants. Grâce à son application, la qualité des pratiques professionnelles en santé sera améliorée.

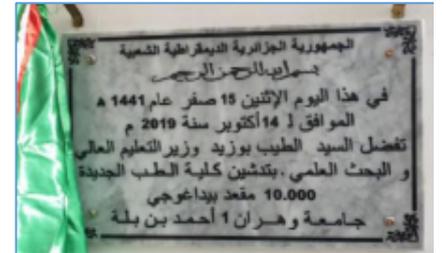
Vingt hospitalo-universitaires ont bénéficié de plusieurs sessions de formation et seront amenés à mettre en place et à conduire les séances de simulation.

Pr. B. GHEBRIOUT

Vice-doyen des études



## Inauguration des nouveaux bâtiments de la faculté de médecine d'Oran



Monsieur le Ministre de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique a inauguré les nouveaux bâtiments de la faculté de médecine d'Oran le 14 octobre 2019, en présence des autorités locales et universitaires.

Cette faculté, d'une capacité de 10 000 places pédagogiques, regroupe les 3 départements : médecine, pharmacie et médecine dentaire.



## APPEL A SOUMISSION

Mesdames, Messieurs, Chères Consœurs, Chers Confrères

La Faculté de Médecine d'Oran afin de répondre aux nouvelles exigences médicales et éthiques annonce la création de la Revue des Sciences Médicales d'Oran (RSMO), qui offrira un excellent moyen d'information et d'actualisation des connaissances et des compétences.

Cette revue est destinée à la publication des travaux de thèses de doctorat, des résultats de travaux de recherche et des articles originaux.

Elle s'adresse aux chercheurs universitaires, aux spécialistes ainsi qu'aux omnipraticiens.

La RSMO de par ses publications rendra plus visible et valorisera ainsi les travaux accomplis par nombre de confrères et de chercheurs et elle reflétera l'image de notre faculté.

Afin de nous permettre une exploitation plus aisée des soumissions, nos confrères sont invités à se conformer aux recommandations que vous retrouverez sur le site web de la faculté de médecine d'Oran :

<http://www.facmed-univ-oran.dz>

La rédactrice en Chef  
D. BOUZIANE

