

# Annales Africaines de Médecine

Université de Kinshasa  
Faculté de Médecine  
B.P. 834 Kinshasa XI  
e-mail : annalesmedecine@yahoo.fr  
Site web: www.anafrimed.cd

## Editeur – Directeur de publication

- Prof. Dr A.M.L. PUNGA-Maole, Doyen

## Directeur de rédaction

- Prof. Dr KAYEMBE Ntumba  
Vice-Doyen chargé de la Recherche,  
Spécialisation et Agrégation

## Comité de Rédaction

- Prof. Dr KAIMBO wa Kaimbo  
- Prof. Dr KALENGA Prosper (Unilu)  
- Prof. Dr KASHONGWE Munogolo  
- Prof. Dr KAYEMBE Kalambayi  
- Prof. Dr LEPIRA Bompeka  
- Prof. Dr LONGO Mbenza  
- Prof. Dr MAMPUNZA-ma-Miezi  
- Prof. Dr MATANDA Nzanza  
- Prof. Dr M'BUYAMBA Kabangu  
- Prof. Dr MBUYI Mwamba  
- Prof. Dr NSIBU Ndosimau  
- Prof. Dr TANDU Umba  
- Prof. Dr SUMAILI EK.

## Comité de lecture

### \* National :

- Prof. Dr LUTUMBA Pascal  
- Prof. Dr KASHINDI Clément (Unilu)  
- Prof. Dr MAMPUNZA-ma-Miezi  
- Prof. Dr MAPATANO Ali  
- Prof. Dr MBOLOKO Essimo  
- Prof. Dr MBUNGU Mwimba  
- Prof. MPIANA PT (Fac. Sciences)  
- Prof. Dr ODIMBA Tonda Etienne (Unilu)  
- Prof. Dr NSEKA Mangani  
- Prof. Dr SENGÉYI Dieudonné  
- Prof. Dr ZINGA Ilunga Berthe

### \* International :

- Prof. Dr BEYA Robert (CH-Larochelle, France)  
- Prof. Dr BURY Thierry (Liège, Belgique)  
- Prof. DETRY Olivier (Liège, Belgique)  
- Prof. Dr HUBERT Jacques (Nancy, France)  
- Prof. Dr LOUIS Renaud (Liège, Belgique)  
- Prof. MASSAMBA Alphonse (Marien Ngouabi, Brazzaville)  
- Dr MBUILA Célestin (France)  
- Prof. Dr MOUTSCHEN Michel (Liège, Belgique)  
- Prof. Dr MWANZA Jean-Claude (School of Medicine, University of Miami, USA)  
- Prof. Dr SENG Prosper (Marien Ngouabi, Brazzaville)  
- Prof. Dr TSHALA Katumbay (Oregon Health & Science University, USA)  
- Prof. Dr TILLIE-Leblond Isabelle (Lille, France)

## Administration

- Mr PEMBELE K., Appareteur  
- Mr MPEZOLO Nsaka T, Informaticien

## Abonnements

Honneur : USD 450; Soutien : USD 200;  
Ordinaire : USD 100

## Souscription d'abonnement

n° : 33002516601-25 à la BIAC  
Contact : annalesmedecine@yahoo.fr  
Site web : www.anafrimed.cd

- **Recommandations aux auteurs**
- **Editorial**

## Articles originaux

**Subacute sclerosing panencephalitis.** A report of four cases in Congolese children 607

**Panencephalite sclérosante subaiguë.** A propos de 4 cas observés chez l'enfant Congolais

Nsibu NC, Kadima B, Mupuala MA, Tshibassu MP.

**Grossesse anembryonnaire et paludisme gestationnel en milieu hospitalier de Mbuji-Mayi** 615

**In-Hospital Survey of Anembryonic Pregnancy and Gestational Malaria at Mbuji-Mayi**

Biayi JM, M'Buyamba-Kabangu JR, Kabanga ID, Kabongo MJM, Kabulu K, Kalenga MK.

**Déficience en Iode, Fer et hémoglobine dans la grossesse anembryonnaire.** A propos des cas observés à Mbuji-Mayi 624

**Iodine, Iron and Haemoglobin Deficiency in Anembryonic Pregnancy. Cases observed at Mbuji-Mayi**

Biayi JM, Kabanga ID, Kabulu K, Kalenga MK, Mukalay AWM, M'Buyamba-Kabangu JR.

**Dosage des Anticorps Anti-récepteurs de la TSH chez les congolais porteurs des maladies thyroïdiennes** 634

**Anti-TSH receptor antibodies determination in the Congolese with thyroid diseases**

Bidingija M, Kabangu JM, Ditu M.

**Aspects échographiques de la glande thyroïde chez la femme enceinte à Lubumbashi** 647

**Ultrasonographical thyroid features in pregnant woman in Lubumbashi, DR Congo**

Twite KE, Habimana L, Bernard P, Donnen P, Makenga JC, Kat KF, Kitwa KE, Mpoyo KE, Twite BE, Kalwaba KS, Gruson D, Mutamba LG, Kalenga MK, Robert A.

**Evaluation de l'audition après traitement d'un carcinome indifférencié du nasopharynx** 656

**Hearing evaluation after nasopharyngeal undifferentiated carcinoma treatment**

Ilhem Charfeddine, Bouthaina Hammami, Imen Achour, Adel Chakroun, Jamel Daoud, Mounir Frikha, Abdelmonem Ghorbel.

**Pratique de la rachianalgésie morphinique en chirurgie thoracique au CHU de Brazzaville** 661

**Morphinic rachianesthesia in thoracic surgery. A report from Brazzaville University hospital**

Mahoungou-Guimbi KC, Otiobanda GF, Bodzongo D, Soussa RG, Massamba A

**Aspects épidémiologiques des affections dermatologiques au Centre Hospitalier Universitaire Souro SANOU de Bobo-Dioulasso.** 668

**Dermatoses in Souro SANOU University Hospital of Bobo-Dioulasso: Epidemiological aspects**

Andonaba JB, Barro-Traoré F, Diallo B, Sakana L, Niamba P, Traoré A.

## Cas cliniques

**La maladie de Paget du sein de la femme :** 678

**A propos de deux observations au CHU Souro Sanou de Bobo-Dioulasso**

**Breast disease of Paget. A case report**

Andonaba JB, Barro-Traoré F, Korsaga N, Diallo B, Niamba P, Traoré A.

**Tumeur desmoïde retro-péritonéale :** A propos d'un cas et revue de la littérature 683

**Retro-peritoneal desmoid tumor. Case report and current published data**

Haddan A, Laraqui L, Zouaidia F, Jahid A, ELaktaibi A, Nasri A, Harchichi N, Benkirane A, Bernoussi Z, Mahassini N.

*Annales Africaines de Médecine remercient chaleureusement :*

***Pour leur soutien d'Honneur :*** l'Honorable Léon KENGO wa Dondo, Président du Sénat ; l'Honorable Professeur Evariste BOSHAB, Président de l'Assemblée Nationale ; Son Excellence Monsieur le Professeur Dr MASHAKO Mamba, Ministre de l'Enseignement Supérieur et Universitaire ; Son Excellence Monsieur Jean Baptiste NTAHWA KUDERWA B, Ministre du Budget ; Monsieur le Colonel-Médecin KABANDA Gilbert, Directeur du Service Médical / FARDC ; l'Association des Anciens de la Faculté de Médecine de l'Université de Kinshasa (AFMED-UNIKIN). ***Pour leur soutien :*** l'Honorable MUTINGA Mutwishayi, Rapporteur du Sénat ; l'Honorable NDEBO Akanda, Questeur Adjoint du Sénat ; leurs Excellences Messieurs les Ambassadeurs François BALUMUENE Nkuna (New Delhi), Bertin KANUNU ; Monsieur le Professeur Samson LUSAMBA Dikasa ; la Direction de l'Hôpital Marie BIAMBA MUTOMBO ; le Dr KITENGE Lubangi, Directeur du Service Médical Bralima ; la Direction Médicale du Centre Médical de Kinshasa ; la Direction du Centre Médical NGANDA ; la Direction Médicale de l'Institut National de Sécurité Sociale.

# Annales Africaines de Médecine

## RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS

Les « Annales Africaines de Médecine » sont publiées trimestriellement, soit 4 fois l'an. Elles se destinent à publier essentiellement les articles originaux et les revues sur tous les aspects de la médecine. Les communications portant sur la recherche clinique et fondamentale spécifique à la RDC et aux autres pays Africains recevront une attention particulière. Les articles soumis pour publication ne seront acceptés qu'à condition qu'ils ne soient pas publiés ailleurs sans autorisation de l'Editeur en Chef.

### • Présentation du manuscrit

Tous les manuscrits et correspondances devront être envoyés à l'Editeur en Chef, Annales de la Faculté de Médecine, BP 834, Kinshasa XI, RD. Congo, (e-mail : [annaesmedecine@yahoo.fr](mailto:annaesmedecine@yahoo.fr)). L'Editeur en Chef se destine à accepter les articles présentés sous une forme concise, les observations cliniques (case reports) et les articles de revue (sollicités par le Comité de rédaction) de tout au plus 1000 mots. Les contributions, en triple exemplaire, doivent être tapées totalement en double interligne sur un seul côté du papier avec une marge standard de 2,5 cm. Il est aussi demandé aux auteurs d'envoyer trois exemplaires des tableaux et figures. Les soumissions par courrier électronique à l'adresse suivante sont particulièrement encouragées : [annaesmedecine@yahoo.fr](mailto:annaesmedecine@yahoo.fr).

Les articles originaux doivent comporter les sections suivantes : introduction, matériel et méthodes, résultats, discussion et conclusion. Chaque article sera accompagné des informations suivantes tapées, en double interligne, sur un seul côté du papier :

1. Titre de l'article
2. Noms des auteurs, titres et leur adresse actuelle avec le nom de l'Institution dans laquelle le travail a été réalisé
3. Le nom et l'adresse de l'auteur à qui la correspondance sera adressée
4. Un résumé succinct (en français et anglais) n'excédant pas 250 mots, compréhensif en lui-même et informatif sans être descriptif. Tout au plus 5 mots clé seront associés au résumé.
5. Une lettre, signée dans la mesure du possible par tous les auteurs, qui spécifie la contribution de chaque auteur et atteste que l'article n'a pas été déjà soumis ou publié ailleurs
6. Mention de l'Institution d'octroi d'une bourse éventuelle

### • Illustrations et tableaux

#### Illustrations

Trois copies, non insérées dans le texte du manuscrit, de chaque illustration sous forme de photo sur papier brillant seront envoyées. Elles devront porter au verso le numéro de la figure, la légende, le titre de l'article et le nom des auteurs.

Les photos, graphiques et diagrammes seront considérés comme des figures et numérotés en chiffres arabes et tapés sur une page séparée. Chaque illustration, sur une feuille séparée, devrait porter une légende la décrivant clairement

#### Tableaux

L'Editeur en Chef se réserve le droit de n'accepter que les tableaux essentiels. Ils devront être numérotés, de manière consécutive dans le texte, en chiffres arabes et tapés sur une feuille séparée.

- **Références bibliographiques**

Seuls les articles ayant un lien avec le travail des auteurs seront utilisés dans la section référence ; il faut éviter toute liste exhaustive. Les références, tapées en double interligne, seront numérotées en chiffres arabes de manière consécutive dans le texte. Pour les références ayant plus de 6 auteurs, on citera les 6 premiers suivis de la mention *et al.*

Les références tirées d'une **revue** devront inclure, en ordre, le nom de l'auteur suivi de ses initiales, le titre de l'article, le nom de la revue (abrégé selon Index Medicus), l'année, le numéro du volume, la première et la dernière page.

Lepira FB, M'Buyamba-Kabangu JR, Kayembe PK, Nseka MN. Clinical correlates of left ventricular hypertrophy in black patients with arterial hypertension. *Cardiovasc J South Afr* 2006 ; **17** : 7-11.

Pour celles tirées d'un **livre**, le nom de l'auteur et ses initiales, le titre du livre, l'Editeur, l'année.

Spilker B. Guide to clinical trials. Raven Press, New York, 1991.

Pour celles tirées d'un **chapitre** d'un livre, le nom de l'auteur et ses initiales, le titre de l'article, le titre du livre, l'éditeur, l'année, première et dernière pages.

Kopera H. Vasculitis. In: Arthritis and Allied Conditions, third, Eds : Hollander JL, Mc Carthy DJ Jr, Philadelphia, Lea and Fibiger, 1972, 230-240.

Kinshasa, septembre 2007

# Annales Africaines de Médecine

## *Le Diagnostic : un défi en milieu sous-équipé*

Du grec **διάγνωση**, **diagnosi**, fusion de 2 autres mots: δια-, dia-, par, à travers, et γνώση, gnósi, le diagnostic est la connaissance ou le discernement. On obtient la connaissance, et donc le diagnostic à travers de nombreuses données observables. Le diagnostic intégral, en médecine, comporte selon les règles de l'art, le diagnostic positif, le diagnostic différentiel et le diagnostic étiologique.

Le diagnostic positif est un raisonnement qui se construit à partir d'un maximum de renseignements issus de l'étude des symptômes, de l'histoire de la maladie, des antécédents, de l'examen clinique et des explorations. Ce raisonnement conduit à l'identification de la nature de la maladie. Cependant, le mot diagnostic correspond non seulement à l'acte d'identifier mais aussi au résultat de l'acte c'est-à-dire, à l'identification de l'affection ou de la maladie. Il peut également se référer à une absence de pathologie.

Il permet d'identifier la nature de la maladie par élimination des autres maladies présentant en partie des symptômes analogues. C'est une méthode et un processus dynamique. La méthode est la raison (méthode scientifique) qui intègre les connaissances initiales, et celles acquises après les études à la Faculté : il s'agit notamment des données de la littérature, de l'expérience issue de la pratique quotidienne et des connaissances reçues de la formation continue. Le processus vise à poser le diagnostic le plus sûr en prenant en considération les éléments permettant d'exclure une maladie en conservant ceux permettant de la confirmer. Le diagnostic différentiel peut néanmoins parfois aboutir à plusieurs hypothèses impossibles à départager.

Des hypothèses sont formulées sur la base des éléments de l'examen clinique et des examens complémentaires en deux étapes : initialement, le médecin se fonde sur l'examen clinique, ensuite il crée une liste des maladies susceptibles de correspondre aux données cliniques. Pour élaborer cette liste d'hypothèses, il fait appel à ses connaissances de certaines maladies. Il procède ensuite par élimination pour écarter les hypothèses fausses.

Les explorations constituent la voie prédominante pour éliminer les hypothèses fausses. L'étude des causes possibles peut aussi contribuer à différencier le diagnostic. Un traitement d'épreuve qui apporte une amélioration aide a posteriori à procéder à l'élimination des fausses hypothèses. L'absence d'amélioration nécessite une réévaluation. De nouveaux outils d'aide au diagnostic différentiel sont disponibles : des logiciels informatiques ou l'information en ligne, peuvent être utilisés pour générer un diagnostic différentiel.

Le diagnostic étiologique permet de reconnaître la ou les causes de la maladie constatée afin de la traiter de façon adéquate.

Le Diagnostic serait donc un défi en milieu sous-équipé, faute souvent d'outils d'investigation. L'on pose donc que le pré requis aux explorations est garanti par les connaissances anciennes ou remises à jour par de nouvelles infirmations obtenues par diverses sources. L'on peut citer parmi ces sources la méthode Excellensis, une méthode d'auto-évaluation et d'auto-apprentissage en ligne. Le choix le plus judicieux des techniques d'exploration disponibles peut aider à lever ce défi. Que l'étudiant s'instruise et que le praticien chevronné se ressource à travers les efforts de diagnostic qui sont rapportés dans ce numéro.

**Professeur Dr Augustin M.-L. Punga-Maole**

Doyen de la Faculté de Médecine

## Subacute sclerosing panencephalitis. A report of four cases in Congolese children *Panencephalite sclérosante subaiguë. A propos de 4 cas observés chez l'enfant Congolais*

Nsibu NC\*, Kadima B\*, Mupuala MA\*\*,  
Tshibassu MP\*\*\*

### Correspondance

Célestin Nsibu Ndosimao  
Pediatric Emergency and Intensive care Unit, University of  
Kinshasa, DRC  
e-mail : celnsibu@hotmail.fr  
cell phone : 243 9999 23676

### Résumé

La panencéphalite sclérosante subaiguë (PESS) est une maladie neurodégénérative évolutive et mortelle causée par une infection persistante du système nerveux central (CNS) due au virus de la rougeole. C'est une complication rare des atteintes du cerveau durant l'enfance.

En dehors de la positivité sérologique, son diagnostic peut reposer sur les manifestations cliniques et les anomalies de l'électroencéphalogramme (EEG).

Nous rapportons 4 cas suivis aux Cliniques Universitaires de Kinshasa entre 1994 et 2000, ayant présenté des secousses myocloniques, une détérioration intellectuelle progressive et des antécédents de rougeole à un âge précoce.

Les EEG réalisés chez ces patients ont été caractérisés par des complexes périodiques d'ondes à haut voltage synchrones aux secousses myocloniques. Aucun traitement efficace n'existe, mais la vaccination semble immuniser contre l'encéphalite.

**Mots-clés :** Panencéphalite sclérosante subaiguë, virus de la rougeole, secousses myocloniques, EEG.

\* Pediatric Emergency and Intensive care Unit, University of Kinshasa, DRC

\*\* Pediatric neurology Unit, University of Kinshasa, DRC

\*\*\* Pediatric gastroenterology and Neurology service, University of Kinshasa, DRC

### Summary

Subacute sclerosing panencephalitis is a progressive, fatal neurodegenerative disease

caused by a persistent infection of the central nervous system by the measles virus. It is a rare brain complication occurring in childhood. Its diagnosis can be made from clinical manifestations and electroencephalogram abnormalities. We report 4 cases presenting in the University Hospital of Kinshasa between 1994 and 2000, each with myoclonic jerks, a progressive intellectual deterioration and a history of primary measles infection at an early age. EEGs were characterized by periodic complexes of high-voltage bursts synchronized with the myoclonic jerks. No effective treatment exists, but vaccination immunizes against encephalitis.

**Keywords:** Subacute Sclerosing Panencephalitis; measles virus; myoclonic jerks; EEG; DRC

### Introduction

Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) is a progressive fatal neurodegenerative disease associated with persistent measles virus (MV) infection of the central nervous system (1- 3). The mechanisms leading to brain inflammation in patients with measles remain subject to considerable controversy. The diagnosis of SSPE relies on clinical presentation, EEG and laboratory findings. Cerebral spinal fluid (CSF) serology and/or neuro imaging (MRI) do contribute to differential diagnosis by excluding other viral etiologies (4-7). However, in low resources settings such as the Democratic Republic of Congo (DRC), the diagnosis rests on neurological manifestations and relevant epidemiological features.

The risk of developing SSPE is 0.6 to 2.2 per 100,000 measles previously affected children, and seems to be greater in those affected at a younger age (8, 9).

The incidence of SSPE is higher in males than in females (2–4 males: 1 female) with predilection for people aged 10 to 14 years. With improvement in measles immunization coverage, the SSPE incidence has regressed in several countries in both adults and children (10). The disease is fatal in 90-95% of cases. However, one wonders whether in developing countries such as DRC with a high prevalence of measles among the very young (11), the incidence of this degenerative disease should not be elevated? We herein describe the course of 4 cases of SSPE among children admitted to the pediatric intensive care unit (ICU) at the University of Kinshasa Hospital focusing on the various clinical manifestations in a population where measles immunization coverage is 67%.

### Clinical cases

#### CASE 1:

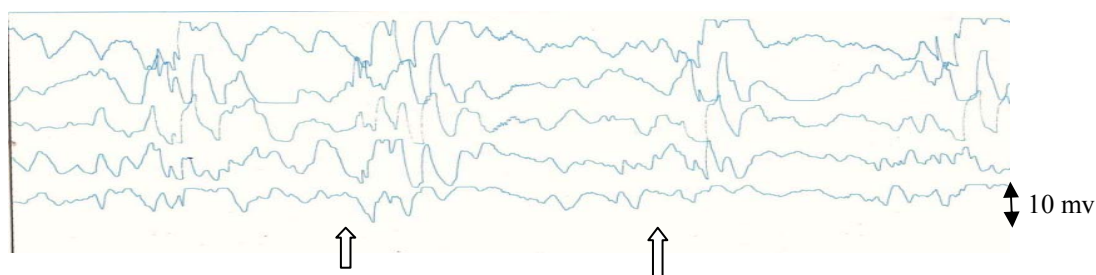
A six-year-old boy was admitted to the neurology unit at the University of Kinshasa Hospital for a six-month history of fever and myoclonic jerk movements associated with a behavior disturbance and periodic paralysis. Some motor skills were lost e.g. the ability to sit, stand up and speak.

The medical history revealed measles infection at age seventeen months although, according to his parents, the patient had received all routine immunizations. Numerous myoclonic “head nods” and loss of

tone associated with short term losses in consciousness were noted during the clinical exam. The exploration of cranial nerves, reflexes, other motor, sensory, and cerebellar functions was normal. The WBC and differential count, urea and electrolytes were normal. Peripheral blood was positive for *Plasmodium falciparum* but negative for human African trypanosomosis and HIV. At the lumbar puncture CSF pressure, chemistry, and cytology were normal, and the microbiological cultures all negative. Unfortunately, blood and CSF serology analyses were not performed.

An electroencephalogram (EEG) was obtained after three days on treatment for malaria. It was recorded using a 5 channel electrograph with both monopolar and bipolar montages after an injection of Largatil®. A paper speed of 15 mm/sec was used at times to assess the degree of interhemispheric synchrony; sensitivity was 50  $\mu$ V / 7.5 mm during the majority of this record. The EEG showed several periodic complexes of high voltage and of slow wave paroxysms at 4-10s intervals (fig. 1).

**Figure 1.** This graph is characterized by severe periodic complexes of high voltage and of slow wave paroxysms at 4-10s intervals



The child's condition never improved during his hospital stay despite dispensed therapy: anticonvulsant (clonazepam 0.05 mg/kg/day at the beginning, increased by 0.05 mg/kg the second week) and treatment for malaria (quinine 30mg/kg/day i.v. the first two days and orally thereafter) and control of nutritional status. Myoclonic head nods persisted every few seconds. The patient died two weeks after admission.

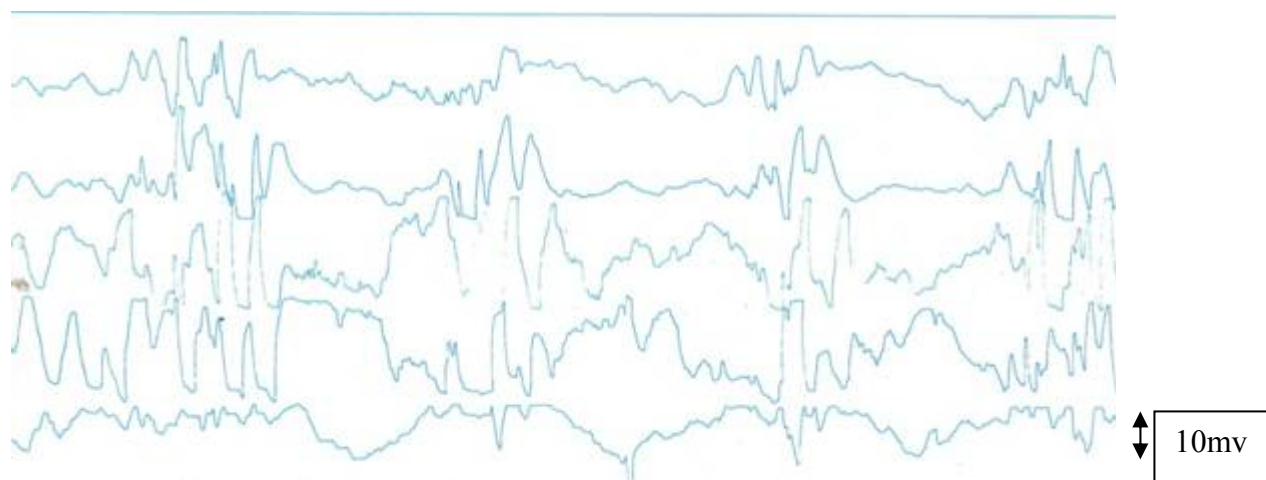
#### CASE 2:

A formerly healthy 4-year-old girl was admitted to the neurology unit at the University of Kinshasa Hospital with a two-week history of seizures with behavioral disturbances that precisely consisted of

apathy. Her psychomotor developmental status was normal. Despite compliance with the Congolese immunization schedule, she had a history of measles infection at the age of seven months.

Physical examination showed motor dysfunction in terms of hemiparesis and periodic stereotyped myoclonic jerks involving the head, which periodically slumped along with the trunk and limbs. No ocular manifestations were found. An EEG was recorded 36 hours after admission using both monopolar and bipolar montages of a-5 channels system (fig. 2).

**Figure 2:** EEG characterized by periodic complexes of high voltage and burst of polyphasic waves



The record was abnormal and characterized by periodic complexes consisting of bilaterally symmetrical, synchronous, high voltage (200–500 mv) bursts of polyphasic, stereotyped delta waves. CSF analysis showed an elevated protein concentration (105 mg/dL) with a slightly increased gamma globulin fraction (23% of total proteins). No abnormalities in blood chemistry or bacteriology were observed. But analysis for IgM and IgG measles virus antibodies was unfortunately not performed.

A treatment with valproic acid (15 mg/kg/day t.i.d. that was weekly increased by 5 mg/kg /day) and diazepam (0.3 mg/kg; a total dose of 9 mg/day) improved the myoclonic seizures. The patient was discharged from the hospital with the invitation for a follow up visit after three weeks. She never shows up thereafter.

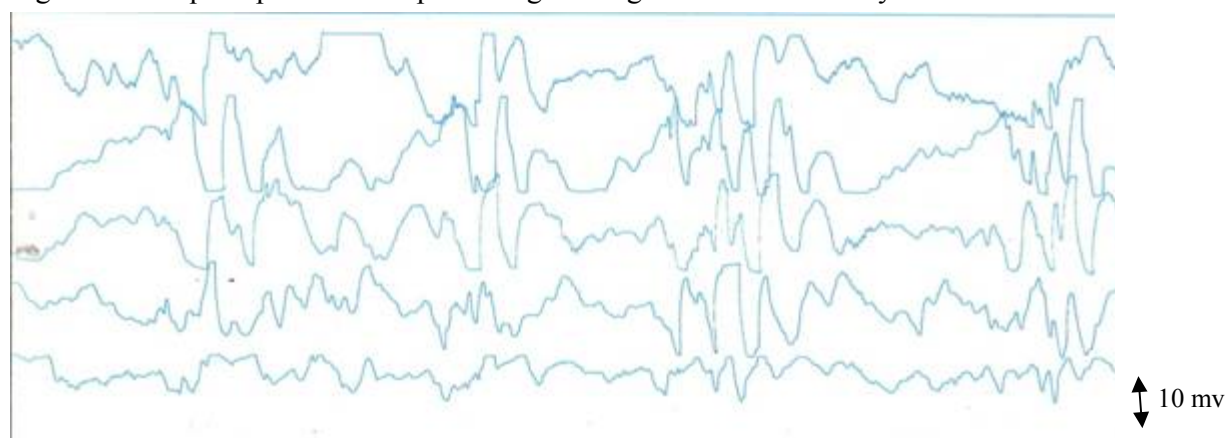
### CASE 3:

A five-year old Congolese girl was admitted to the Emergency Room at the University of Kinshasa Hospital with recurrent seizures diagnosed four months earlier as epilepsy (multiple independent spikes and background slowing). Her past medical history indicated she had not received routine vaccinations and reported a measles infection when she was 6 months old. One year prior to her admission to this Emergency Room, she had lost some motor skills such as the ability to sit, to stand up and to speak.

Clinical examination revealed a lethargic status, motor disturbance with axial

hypotonia, stereotyped myoclonic jerks involving the head, face, trunk and limbs. There was a mild right dystonic hemiparesis. Cranial nerves were intact, including a normal fundoscopic exam. Peripheral blood was negative for *Plasmodium falciparum* and *Trypanosoma brucei*. CSF analysis only showed an elevated protein concentration (112 mg/dL) was normal gamma globulin fraction. The EEG recorded in the same condition as for the previous two cases demonstrated quasi-periodic complexes of high voltage slow wave activity correlating with the myoclonic jerks (fig. 3).

Figure 3: See quasi-periodic complexes high voltage slow wave activity



A treatment regimen based on valproic acid (15 mg/kg/day t.i.d. that was weekly increased by 7mg/kg/day) associated with diazepam (0.5 mg/Kg/dose; a total dose of 8 mg/day) was carried out. Her general status improved slightly, but the child died two months later after an unsuccessful antibiotic treatment (Augmentin® 80 mg/Kg/day) prescribed for a virulent respiratory infection contracted in the hospital.

### CASE 4:

A four-year old girl was received in the Emergency Room at the University of Kinshasa Hospital with involuntary arm and

head movements. She had fever (39°C) and was lethargic. The child had not completed her routine immunizations, including measles vaccination. Her medical history revealed a measles infection when she was 12 months old. She had gradually lost her psychomotor skills, losing the ability to walk and to stand, and she could not sit down nor speak. Clinical examination revealed the lack of visual and auditory contact. She had stereotyped myoclonic jerks involving the head, face and the trunk with periodic dropping of the head. She also developed extra pyramidal signs. Her white blood cell count and the CSF analysis were normal. No increased protein

concentration or gamma globulin fraction was observed. The microscopic exam to identify parasites such as Plasmodium or Trypanosome was negative. The carried out investigation for various bacteriological agents yielded negative results. Chorioretinitis lesions were seen at fundoscopy and quasi-periodic complexes of high voltage slow waves were found in an EEG performed 48 hours after admission.

An anticonvulsant therapy based on Rivotril® (0.05 mg/kg/day at the beginning, increased by 0.05 mg/kg the second week) was administered that partially controlled the myoclonic jerks. The patient was discharged to the community health facility, and she never came back to the hospital for follow-up.

**Table 1.** Summary of clinical and biological presentations

| Item                                                                                  | Case 1        | Case 2        | Case 3          | Case 4        |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|-----------------|---------------|
| Age                                                                                   | 6 years       | 4 years       | 4 years         | 5 years       |
| Sex                                                                                   | Male          | Female        | Female          | Female        |
| Vaccination                                                                           | Positive      | Positive      | Negative        | Negative      |
| Measles (age)                                                                         | 18 months     | 7 months      | 12 months       | 6 months      |
| Signs: myoclonic jerk, progressive intellectual deterioration, psychomotor impairment |               |               |                 |               |
| F.0                                                                                   | Normal        | Normal        | Chorioretinitis | Normal        |
| Plasmodium                                                                            | Positive      | Negative      | Negative        | Negative      |
| Trypanosome                                                                           | Negative      | Negative      | Negative        | Negative      |
| CSF (protein)                                                                         | 84 mg/dl      | 105 mg/dl     | 46 mg/dl        | 112 mg/dl     |
| γ-globulin                                                                            | Indeterminate | Increased     | Normal          | Normal        |
| HIV                                                                                   | Negative      | Negative      | Negative        | Negative      |
| Outcome                                                                               | Death         | Indeterminate | Death           | Indeterminate |

## Discussion

SSPE is a rare complication of measles the incidence of which is very low in many parts of the world. We report on 4 cases seen over a period of four years. Our diagnosis of SSPE rests on clinical and epidemiological criteria suggestive of encephalitis (12). We were unable to investigate the rate of measles antibodies in the plasma or CSF. The work out of our patients was restricted to clinical examination and EEG record due to lack of technical facilities.

There is some evidence that SSPE is more prevalent among children than adults in developing countries (5, 13, 14). The observation that our patients were all below age 6 years appears in line with such an evidence although cases of similar brain inflammation have been reported among

subjects aged 10 years or older. Where surveillance programs exist, they have demonstrated occurrence of SSPE in young adults. Indeed, Faraj, *et al* (15) reported a case of a 22 year old man, who presented with bilateral posterior retinal necrosis confirmed by fluorescein angiography.

Measles infection is known to equally affect both genders so that no plausible explanation can be advocated to account for the suggested greater male vulnerability to this encephalitis. Moreover, in our hands more girls were affected than boys. However, our sample was too small to allow any firm statement.

Like most cases of SSPE, our patients were all infected with the measles virus before reaching the age of 2 years but the onset of the progressive neurodegenerative disease occurs years later. The incubation period is typically less than 8 years so that SSPE is

commonly a disease of childhood. However, being infected with MV before age of 1 year is associated with a 16 times greater risk of SSPE than subjects infected at age 5 years or later.

The incidence of SSPE declined substantially worldwide after the introduction of effective measles vaccine and control programs. Unfortunately, the risk remains for vaccinated children to develop this form of encephalitis if exposed to and infected by measles. Half of our observations had received a measles vaccine. The risk is estimated at 0.14 per 100,000 children in the Fannington study, 0.09 per 100,000 children in Japan and 0.07 per 100,000 children in the United States (9, 16-18). When it occurs in vaccinated children, the disease is thought to result from a subclinical measles infection that contracted before the age of 1 year, the year most children receive their primary vaccinations.. There is no evidence to incriminate attenuated vaccine virus in sporadic cases of SSPE and nothing indicates that the measles vaccine enhances the progression of the disease. However, some cases due to the wild virus have been reported in children immunized against measles who didn't have the antecedents of natural infection.

Initial clinical symptoms are usually subtle and include mild intellectual deterioration and behavioral changes. Decline in scholastic work is usually noted. As the disease advances, non-specific manifestations progress into alteration of motor function and periodic stereotyped myoclonic jerks. Myoclonic jerks initially involve the head and subsequently trunk and limbs, without interference with consciousness and dissipate during sleep. Myoclonus can present as a difficulty in gait, periodic dropping of the head, and falling. Patients may develop pyramidal and extra pyramidal signs. Few can

present ataxia, dystonia, and dyskinesia. Generalized tonic-clonic and partial seizures have also been observed. They can be misleading. It is therefore important to rule out environmental causes and potentially treatable illnesses such as cerebral malaria, bacterial infection or intracranial brain tumor. The various cerebral storage diseases and non storage poliodystrophies, leukodystrophies and demyelinating diseases can also produce progressive dementia with seizures and paralysis. The fever associated to generalized tonic-clonic seizures in our first case advocated cerebral malaria in the presence of a thick blood sample tested positive for *Plasmodium falciparum* and specific treatment was begun. In our environment myoclonic movements associated with a behavior disturbance could be to human African trypanosomosis. Blood and CSF were therefore, systematically analyzed for other potentially treatable diseases. Typically, CSF is normal, acellular with normal or a mildly raised protein concentration and markedly increased gamma globulin level, which usually exceeds 20% of current CSF proteins (12) as observed in two of our patients. Cissé et al in Conakry showed the increase to amount to 25% of CSF proteins (13). As IgG in the CSF is mostly directed against the measles virus, its raised rate can be used as a diagnostic tool for SSPE.

Cortical blindness, chorio-retinitis (as in our third patient) and optic atrophy are the commonly reported features in more than half of the patients (14, 15, 19). Visual symptoms are usually concurrent with or precede neurological manifestations by several years. Early stage EEG records may be normal or show non-specific moderate generalized slowing. Its typical pattern becomes evident at the myoclonic phase and is the primary diagnostic tool. It shows periodic complexes

consisting of bilateral symmetry, synchronous, high voltage (200–500 mv) bursts of polyphasic, stereotyped delta waves. The records of two patients in the present report had these “suppression-burst episodes”. These periodic complexes repeat themselves at fairly regular 4–10 second intervals and have a 1:1 relationship with myoclonic jerks. The periodic complexes of SSPE first appear during sleep, when they are not accompanied by myoclonic spasms. They are often exaggerated when the patient is awake, if diazepam is administered intravenously during the routine EEG recording. In the late phase of the disease, the EEG is disorganized and shows high amplitudes and a random dysrhythmic slowing. This makes it difficult to recognize slow waves (1-2sec). In the final stage before death, the amplitude of waveforms may fall. In our series, the EEGs exhibited the expected pictures. Cissé et al in Guinea found typical EEG pattern in 26/32 patients (86%) (13); diazepam intravenous administration during the EEG recording helped to confirm the diagnosis in the remaining 6 cases.

SSPE is a progressive disease resulting in death in 1–3 years. A chronic, less progressive form with fulminant course leading to death in weeks and a “stuttering” form of the disease with remission and relapses have also been described. No effective therapy is currently available for SSPE treatment. Non-randomized trials have suggested that long-term use of antiviral drugs such as Isoprinosine and immunomodulator agents like interferon alpha and beta can prolong life. For myoclonic jerks with tonic-clonic and partial seizures, our treatment regimen consisted in administration of either valproic acid or clonazepam. The natural outcome was

variable with these agents and spontaneous remission occurred in two patients.

## Conclusion

As stated by Garg, the age of onset of SSPE is under 12 years, and a disappearance of periodic complexes, the tendency for normalization of the background of follow up in EEGs and a progressive increase in measles antibody rate in CSF are the factors that appear to be associated with SSPE (1). Our data highlight probable cases of SSPE among children below age 6 who suffered a measles infection early in life. Limited research infrastructures were prohibitive for elaborated work out of these cases. Myoclonic jerks with progressive intellectual deterioration and psychomotor impairment were the most common clinical features observed in these patient.. Periodic complexes of high-voltage bursts synchronized with the myoclonic jerks were recorded in EEG. The clinical outcome was fatal for half of these children the disease of whom has no effective treatment.

## Acknowledgements

*We thank Katherine Farnsworth to have edited the manuscript as well as Indira Narayanan for his advice to improve this work.*

## References

1. Garg RK. Subacute Sclerosing Pan encephalitis. *Postgrad Med J* 2002; **78**: 63-70
2. Bonthuis DJ, Stanek N, Grose C. Subacute Sclerosing Panencephalitis, a Measles Complication, in an Internationally Adopted Child. *Emerg Infect Dis* 2000; **6**: 377-381.
3. Katz MA short history of the long and productive search for the cause of sub acute sclerosing panencephalitis. *Folia Neuropathol* 2009; **47**: 145-148
4. Ibrahim MM, Jeavons PM. The value of EEG in the diagnosis of sub acute sclerosing panencephalitis. *Dev Med Child Neurol* 1974; **16**: 295-307.

5. Vardas E, Leary PM, Yeats J, Badrodien W, Kreis S. Case Report and Molecular Analysis of Subacute Sclerosing Panencephalitis in a South African Child. *J Clin Microb* 1999; **37**: 775–777.
6. Anlar B, Yalaz K, Ustaceleb S: Symptômes et signes cliniques. Données de laboratoire dans 80 cas de panencéphalite sclérosante subaiguë. *Rev Neurol* 1988 ; **144** : 829-832.
7. Cruzeiro MM, Vale TC, Pires LA, Franco GM: Atypical sub acute sclerosing panencephalitis. Case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2007; **65**: 1030-1033.
8. Famington C. Sub acute sclerosing panencephalitis in England and Wales: transient effects and risk estimates. *Statistics in Medicine* 1991; **10**: 1733-444.
9. Okuno Y, Nakao T, Ishida N *et al*: Incidence of sub acute sclerosing panencephalitis following measles and measles vaccination in Japan. *Int J Epidemiol* 1989; **18**: 684-689.
10. Campbell H, Andrews N, Brown KE, Miller E: Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. *Int J Epidemiol* 2007; **36**:1334–1348.
11. Ministère du plan: Enquête démographique et de santé. République Démocratique du Congo 2007. Août 2008. pp : 123-126.
12. Gupta E, Dar L, Singh S, Behari M, Broor S. Role of CSF serology in follow-up sub acute sclerosing panencephalitis patients on treatment. *Ind J Med Microb* 2006; **24**:131-132.
13. Cisse A : Panencéphalite sclérosante subaiguë. Etude de 32 cas observés à Conakry, Guinée. *Bull Soc Pathol Exot* 2000; **83**: 108-110.
14. Mgone CS, Joyce M. Mgone JM, Takasu T *et al*: Clinical presentation of sub acute sclerosing panencephalitis in Papua New Guinea. *Trop Med Int Health* 2003; **8**: 219-227.
15. Faraj H, Schakal A, Haddad E, Duong MH, Hoang-Xuan T, Doan S. Rétinite bilatérale révélatrice d'une panencéphalite sclérosante subaiguë. A propos d'un cas. *J Fr Ophtalmol* 2002; **25**: 944-948.
16. Miller C, Famington C, Harbert K: The epidemiology of sub acute sclerosing panencephalitis in England and Wales 1970-1989. *Int J Epidemiol* 1992; **21**: 998-1006.
17. Dyken P, Cunningham S, Wardl C. Changing character of sub acute sclerosing panencephalitis in the United States. *Pediatr Neurol* 1989; **5**: 339-341.
18. Campbell C, Levin S, Humphreys P, Walop W, Brannan.R. Subacute Sclerosing Panencephalitis: Results of the Canadian Paediatric Surveillance Program and review of the literature. *BMC Pediatrics* 2005; **5**: 47.
19. Cochereau IM, Gaudric A, Reinert P, Lehoang P, Roussellie F, Coscas G. Altérations du fond d'œil au cours de la panencéphalite sclérosante subaiguë. *J fr Ophtalmol* 1992; **15** :255-261.

## Grossesse anembryonnaire et paludisme gestationnel en milieu hospitalier de Mbuji-Mayi *In-Hospital Survey of Anembryonic Pregnancy and Gestational Malaria at Mbuji-Mayi*

Biayi JM<sup>1,3</sup>, M'Buyamba-Kabangu JR<sup>2</sup>, Kabanga ID<sup>3</sup>, Kabongo MJM<sup>4</sup>, Kabulu K<sup>5</sup>, Kalenga MK.<sup>6</sup>

### Correspondance :

Dr Biayi JM

Université Officielle de Mbuji-Mayi

Faculté de Médecine

Département de Gynéco-Obstétrique

Mbuji-Mayi, Kasai Oriental

Tél : 243 0998 314 417 – 243 081 507 6327

E-mail : justinobstetrique@yahoo.fr

### Summary

**Objective.** to assess the prevalence of anembryonic pregnancy and evaluate possible relationships with gestational malaria.

**Methods.** we obtained information on age and parity in 276 women consulting for abortion threat among 1537 pregnant women seen prior to the 13<sup>th</sup> week of amenorrhea at Mbuji-Mayi hospitals. We used abdominal ultrasonography to assess gestational age and sac dimensions and the crown-rump length. Anembryonic pregnancy was a gestational sac of 20 mm diameter without yolk, or 25 mm diameter with no embryo. The plasmodia parasitic density was evaluated in all women and placental biopsies analyzed in those with anembryonic pregnancy. We used bivariate and stepwise multivariable logistic regression analyses to assess the odds of anembryonic pregnancy.

**Results.** Anembryonic pregnancy was found in 126 women (8.19%) of similar parity ( $3.11 \pm 0.37$  vs  $3.9 \pm 0.26$ ) but greater age ( $28.7 \pm 1.8$  vs  $25.3 \pm 1.2$  years;  $P < 0.05$ ) as compared to those with evolutive pregnancy. Anembryonic pregnancy was not observed in women below age 20 but predominated beyond age of 34 years ( $27.8\%$  vs  $6.7\%$ ;  $P < 0.05$ ). The rate of gestational malaria was greater among women with anembryonic pregnancy ( $83\%$  vs  $16\%$ ;  $P < 0.01$ ) with higher ( $P = 0.05$ ) median parasitic density ( $394 \pm 22$  vs  $178 \pm 49$  tropho/ $\mu$ l) in comparison to those with evolutive pregnancy. The risk of anembryonic pregnancy was lower among women with parasitic density less than 500 trophozoites/ $\mu$ l (OR = 0.035; [95% CI: 0.0009–0.2312];  $P < 0.001$ ); it was 2.5 fold lesser with the parasitic density below 300 trophozoites/ $\mu$ l (0.014; [0.04 – 0.38];  $P < 0.001$ ). Gestational plasmodium histological lesions consisted in the presence of the parasites in maternal erythrocytes and intervillous spaces, malarial pigment in circulating red cells and/ or monocytes, in the syncytiotrophoblasts and/or hydropic and avascular stroma.

**Conclusion.** Our data showed a significant association between anembryonic pregnancy and gestational malaria. Plasmodium induced placental damages do jeopardize the exchanges necessary for embryonic structures development. However, their potential to result in an anembryonic pregnancy remains to be established.

**Keywords :** Anembryonic pregnancy, gestational malaria.

<sup>1</sup>Faculté de Médecine, UOM, Kasai Oriental; <sup>2</sup>HGR Saint Sauveur CHU Mbuji-Mayi, Kasai-Oriental; <sup>3</sup>Service d'Anatomie pathologique, CUK <sup>4</sup>Cliniques Universitaires et Hôpital Sendwe, Lubumbashi, Katanga ; <sup>5</sup>Faculté de Médecine, Gynéco-Obstétrique et Santé de Reproduction, UNILU et <sup>6</sup>Unité d'Hypertension / Cardiologie, Dpt. de MI, CUK, RD. Congo.

### Résumé

**Objectif:** Déterminer la prévalence de la grossesse anembryonnaire et rechercher ses relations éventuelles avec le paludisme gestationnel.

**Méthodes:** Nous avons recueilli l'âge et la parité de 276 femmes ayant consulté pour menace de fausse couche parmi 1537 gestantes vues avant 13 semaines d'aménorrhée dans les hôpitaux de Mbuji-Mayi. L'âge et les dimensions du sac gestationnels ainsi que la longueur crânio-caudale du fœtus ont été estimés par échographie. La grossesse anembryonnaire était définie par un sac gestationnel de diamètre  $>20$  mm sans présence d'un vitellus ou  $>25$  mm sans présence d'embryon. Nous avons déterminée la parasitémie palustre, recherché les lésions plasmodiales placentaires sur des biopsies des grossesses anembryonnaires et exploré, dans une régression logistique multiple, les déterminants indépendants de la grossesse anembryonnaire.

**Résultats:** La grossesse anembryonnaire était rencontrée chez 126 gestantes (8,19%) de parité ( $3,11 \pm 0,37$  vs  $3,9 \pm 0,26$ ) similaire à celle des femmes avec grossesse évolutive, mais d'âge moyen ( $28,7 \pm 1,8$  vs  $25,3 \pm 1,2$  ans) plus grand ( $P < 0,05$ ). Non observée avant 20 ans, la grossesse anembryonnaire prédominait chez les gestantes au delà de 34 ans d'âge ( $27,8\%$  vs  $6,7\%$ ;  $P < 0,05$ ) et présentait un taux plus élevé de paludisme gestationnel ( $83\%$  vs  $16\%$ ;  $P < 0,01$ ) comparativement à la grossesse évolutive avec une densité parasitaire médiane supérieure ( $394 \pm 22$  versus  $178 \pm 49$  tropho/ $\mu$ l;  $P = 0,05$ ). Le risque de grossesse anembryonnaire était moindre pour une densité parasitaire inférieure à 500 trophozoites/ $\mu$ l (OR = 0,035; [95% IC : 0,0009 – 0,2312];  $P < 0,001$ ), et encore 2,5 fois moindre en dessous de 300 trophozoites/ $\mu$ l (0,014; [0,04 – 0,38];  $P < 0,001$ ). Les lésions histologiques du paludisme ont consisté en présence des parasites dans les érythrocytes maternels et dans les espaces intervilloux, de pigment malarial dans les érythrocytes et/ou les monocytes circulants, dans les syncytiotrophoblastes et/ou le stroma hydropique et avasculaire.

**Conclusion :** Nos résultats ont montré une association entre la grossesse anembryonnaire et le paludisme gestationnel. Le potentiel des lésions plasmodiales placentaires hypothéquant les échanges nécessaires au développement des structures embryonnaires d'entraîner une grossesse anembryonnaire reste cependant à établir.

**Mots-clés :** Grossesse anembryonnaire, paludisme gestationnel.

## Introduction

Dans les pays d'endémie, le paludisme à *P. falciparum* est un problème majeur de santé chez la femme enceinte. Ses conséquences sont graves pour la mère (10.000 décès par an et 2-15% des anémies maternelles en Afrique) et pour le fœtus (prématurité, retard de croissance intra utérin, hypotrophie à 8-14%). Le paludisme frappe davantage les gestantes (5 à 45%) que les femmes non gravides de même âge vivant dans les mêmes conditions (1). Parmi les gestantes, les primipares (64%) sont plus atteintes que les femmes à la deuxième parturition (39%) ou au-delà (20%). Environ 55% des gestantes sont atteintes au premier trimestre, 70% au deuxième trimestre de la gestation (2).

Le paludisme gestationnel au sens strict du terme se caractérise par une parasitémie placentaire très élevée et une hypoparasitémie périphérique avec des accès cliniques non graves. En présence de *P. falciparum*, les globules rouges portant un variant unique d'antigène de surface avec affinité pour les récepteurs spécifique du plasmodium sont rapidement parasités au niveau du placenta. Par cette séquestration du fait de la cyto-adhérence des globules rouges parasités, le placenta joue le rôle de transmission et d'entretien de cette infestation. Quoique les lésions histologiques ne soient pas majeures, l'atteinte placentaire se traduit par la réduction des échanges fœto-maternels (3, 4), avec le potentiel d'affecter le développement de l'œuf. C'est pourquoi la présente étude a recherché les relations éventuelles entre le paludisme gestationnel et la grossesse anembryonnaire, parmi les gestantes reçues en consultation dans les hôpitaux de la ville de Mbuji-Mayi, Congo.

## Matériel et méthodes

N'ayant pas trouvé dans la littérature d'indication sur la grossesse anembryonnaire en République démocratique du Congo, la prévalence de 9.6% rapportée à Cotonou, Bénin (5) a été utilisée pour calculer la taille minimale de notre échantillon. Par la formule  $n = \frac{Z^2PQ}{d^2}$ , (où  $n$  = taille de l'échantillon,

$Z$  = coefficient de confiance (1,96),  $d$  = degré de précision (0,05),  $P$  = prévalence (0,096) et  $Q$  = complément de la prévalence (1-0,096), l'échantillon requis devrait comprendre au moins 133 gestantes. Ainsi, du 1<sup>er</sup> avril au 30 octobre 2009, 1537 gestantes, avec moins de 13 semaines d'aménorrhée (SA), étaient reçues dans trois hôpitaux de la ville de Mbuji-Mayi (742 à l'Hôpital Saint Sauveur, 187 à l'Hôpital Kansele, et 608 à la Maternité Christ-Roi). De ces gestantes, 314 (20.4%) nous étaient référées pour menace de fausse couche sur fond de saignement utérin et /ou douleurs hypogastriques ; 18 d'entre elles nous sont parvenues tardivement après avortement complet et ont été exclues de la présente étude. Des 296 gestantes restantes, un mauvais encodage des lames de frottis sanguin destiné à la détermination de la densité parasitaire, nous a résolu d'exclure 20 sujets, ramenant en définitive à 276 gestantes, le nombre des sujets éligibles pour la présente analyse. Le consentement éclairé de participer a été obtenu chez toutes.

### Paramètres étudiés

Au cours de cette étude transversale, nous avons recueilli à leur arrivée, l'âge et la parité des gestantes éligibles et déterminé par échographie, l'âge gestationnel, les dimensions du sac gestationnel et, le cas échéant, la longueur crânio-caudale du fœtus. Les mesures échographiques étaient

effectuées à l'aide d'un appareil d'échographie à temps réel de marque SONOLINE SIEMENS SL-2 avec une sonde abdominale convexe de 3,5 Mhz. Elles ont révélé 126 grossesses anembryonnaires du fait d'un diamètre du sac gestationnel dépassant 20 mm sans la présence d'un vitellus ou 25 mm sans la présence d'un embryon (6). Cependant, compte tenu de la possibilité d'une erreur de mesure, 1 à 2 mm ont été ajoutés à la taille du sac gestationnel (7). Si le sac gestationnel était plus petit que prévu, la possibilité de date incorrecte a été envisagée et, dans ce cas, un nouvel examen a été réalisé après un intervalle d'une semaine (5, 6, 8-10). L'échographie a aussi révélé 150 grossesses intra-utérines évolutives dont la longueur crânio-caudale a estimé l'âge de l'embryon (11).

Nous avons aussi recherché la parasitémie palustre chez toutes les gestantes éligibles et les lésions plasmodiales placentaires sur des biopsies prélevées chez les porteuses de grossesse anembryonnaire. Le diagnostic de paludisme gestationnel au sens strict a été basé sur une hypoparasitémie périphérique, une hyperparasitémie placentaire et des accès cliniques non graves (3, 4). Une recherche systématique de la parasitémie a été effectuée par la méthode d'indexation à la leucocytémie par dénombrement concomitant des trophozoïtes et des globules blancs (GB) pour un forfait de 215 GB. Le nombre des trophozoïtes trouvé a été rapporté à 7000 GB par la règle de trois simple. Cette référence se rapporte à la leucocytémie moyenne de la population (12). Les échantillons destinés à la recherche des lésions plasmodiales trophoblastiques prélevés lors du curetage, étaient fixés au formol à 10% et envoyés au Service d'Anatomie pathologique des Cliniques Universitaires de Kinshasa. Tous les spécimens ont été colorés à

l'hématoxyline-éosine. La classification histologique suivante a été utilisée pour l'interprétation des résultats des lésions plasmodiales placentaires (13): Catégorie Normale (Cat N) = absence d'infection; Catégorie 1 (Cat 1) = infection aiguë: présence de parasites dans les érythrocytes maternels et dans les espaces intervillositaires; présence de pigment malarien (hémotoïne) dans les érythrocytes et/ou dans les monocytes circulants, mais absence de pigment et/ou des cellules dans les fibrines; Catégorie 2 (Cat 2) = infection chronique active: présence de parasites dans les érythrocytes maternels, dans les espaces intervillositaires (EIV); présence de pigment malarien (hémotoïnes) dans les érythrocytes et/ou dans les monocytes circulants. Présence de pigment et/ou des cellules dans la fibrine et/ou dans les syncytiotrophoblastes et/ou dans le stroma; Catégorie 3 (Cat 3) = infection chronique ancienne, absence de parasites, mais présence de pigment ou de cellules confinés dans la fibrine.

#### *Analyses statistiques*

Pour l'analyse statistique des résultats, nous avons eu recours aux paramètres de tendance centrale (la moyenne et la médiane) et de dispersion (écart-type, percentile et quartile). Le seuil de signification a été fixé à  $P \leq 0,05$ . Pour le calcul de risque, les analyses ont été effectuées grâce aux logiciels Excel 2007 et Stata 10 (14). L'analyse bi-variée a été réalisée à l'aide du  $\chi^2$  de Pearson, du rapport de cote (OR) et de l'intervalle de confiance à 95%. Le test d'ajustement de Hosmer Lemeshow a été appliqué pour vérifier l'adéquation du modèle généré par la régression logistique multiple. Les variables indépendantes incluses dans l'analyse étaient l'âge, la parité, l'âge gestationnel et la densité parasitaire et le paludisme gestationnel

(code : 0=absence, 1=présence). Le seuil de probabilité était fixé à  $P<0,05$  ou moins.

## Résultats

### Caractéristiques des gestantes

Parmi les 1537 gestantes avec grossesse de moins de 13 SA reçues aux consultations prénatales, 126 grossesses anembryonnaires ont été dénombrées, soit 8,19% de la série. La parité ( $3,11 \pm 0,37$ ) des gestantes avec grossesse anembryonnaire était similaire à celle des femmes avec grossesses évolutives et ( $3,9 \pm 0,26$ ). La majorité des gestantes (61,1% des femmes avec grossesse anembryonnaire et 65% des gestantes avec grossesse évolutive) avaient une parité inférieure à 4. La pauciparité caractérise donc cette population des gestantes. En revanche,

l'âge gestationnel des grossesses anembryonnaires ( $9,83 \pm 2,30$  SA) était inférieur ( $P=0,05$ ) à celui des grossesses évolutives ( $10,55 \pm 2,46$  SA) alors qu'en moyenne l'âge des gestantes avec grossesse anembryonnaire ( $28,7 \pm 1,8$  ans) était supérieur ( $P<0,05$ ) à celui des femmes porteuses de grossesse évolutive ( $25,3 \pm 1,2$  ans). Le tableau 1 présente la répartition des grossesses anembryonnaires et évolutives dans diverses classes d'âge des gestantes. Si les proportions des gestantes avec grossesse anembryonnaire et grossesse évolutive sont similaires dans la plupart des classes d'âge, avant 20 ans, il n'y a que des grossesses évolutives et après 34 ans, les grossesses anembryonnaires sont prédominantes (27,8% vs 6,7%;  $P<0,05$ ).

**Tableau 1 :** Répartition de type de grossesse dans différentes tranches d'âge

| Classe âge | Grossesse anembryonnaire |      |                  | Grossesse évolutive |      |                  | P        |
|------------|--------------------------|------|------------------|---------------------|------|------------------|----------|
|            | n                        | %    | Moyenne $\pm$ ET | n                   | %    | Moyenne $\pm$ ET |          |
| 15 – 19    | 0                        | 0    | 0                | 24                  | 16   | $15 \pm 0,3$     | NS       |
| 20 – 24    | 42                       | 33,3 | $20 \pm 0,5$     | 48                  | 32   | $20 \pm 0,3$     | NS       |
| 25 – 29    | 35                       | 27,8 | $26 \pm 1,1$     | 42                  | 28   | $25 \pm 0,4$     | NS       |
| 30 – 34    | 14                       | 11,1 | $30 \pm 1,3$     | 26                  | 17,3 | $30 \pm 0,3$     | NS       |
| 35 – 39    | 35                       | 27,8 | $35 \pm 1,0$     | 10                  | 6,7  | $35 \pm 0,6$     | $< 0,05$ |
| Total      | 126                      | 100  | $28,7 \pm 1,8$   | 150                 | 100  | $25,3 \pm 1,2$   |          |

NS=non significatif ET : écart-type

A l'échographie, le diamètre du sac gestationnel des grossesses anembryonnaires passait de 22 mm chez les gestantes examinées à la septième SA, à 58 mm chez celles vues à la onzième SA, puis à 32,8 mm chez celles reçues à la treizième SA. Celui des grossesses évolutives croissait progressivement avec une vitesse hebdomadaire moyenne de 7,45 mm. La longueur crânio-caudale des grossesses évolutives augmentait progressivement avec une vitesse hebdomadaire moyenne de 8 mm, passant de 8,9 mm chez les gestantes à la sixième SA, à 20,2 mm chez celles vues à la

neuvième SA, puis à 62 mm chez celles reçues à la treizième SA. Dans les grossesses anembryonnaires, aucune structure n'a été objectivée pour permettre de mesurer la longueur crânio-caudale.

### Grossesse anembryonnaire et parasitémie palustre

La goutte épaisse s'est révélée positive chez une proportion plus importante ( $P<0,01$ ) des gestantes avec grossesse anembryonnaire ( $n=105$  ; 83.3%) comparativement à celles avec grossesse évolutive ( $n=24$  ; 16%). La densité parasitaire (médiane et intervalle de

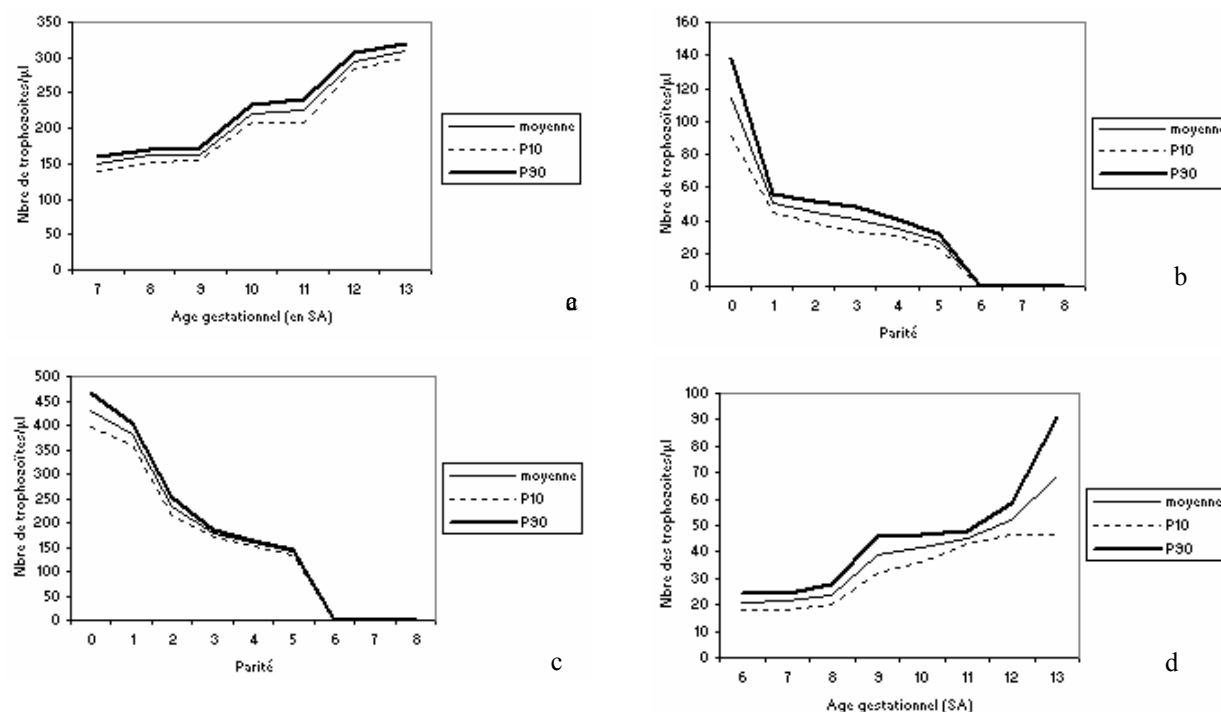
confiance à 95%) pour les grossesses anembryonnaires (394,3; [372,5 - 415,5] trophozoites/ $\mu$ l) était significativement plus grande que dans les grossesses évolutives (178,2 ; [129,02 – 226,98] trophozoites/ $\mu$ l). En présence d'une densité parasitaire de 300-500 trophozoites/ $\mu$ l (55,6% vs 2,7%) et d'une densité supérieure à 500 trophozoites/ $\mu$ l (16,16% vs 1,3%), la proportion des grossesses anembryonnaires était plus forte ( $P < 0,001$ ) que celle des grossesses évolutives (tableau 2).

**Tableau 2** : Densité parasitaire dans les deux types de grossesse

| Densité parasitaire<br>Trophozoites/ $\mu$ l | GA |      | GE  |     | P       |
|----------------------------------------------|----|------|-----|-----|---------|
|                                              | n  | %    | n   | %   |         |
| < 300                                        | 35 | 27,8 | 144 | 96  | < 0,001 |
| 300-500                                      | 70 | 55,6 | 4   | 2,7 | < 0,001 |
| >500                                         | 21 | 16,7 | 2   | 1,3 | < 0,001 |

GA : Grossesse anembryonnaire ; GE : Grossesse évolutive

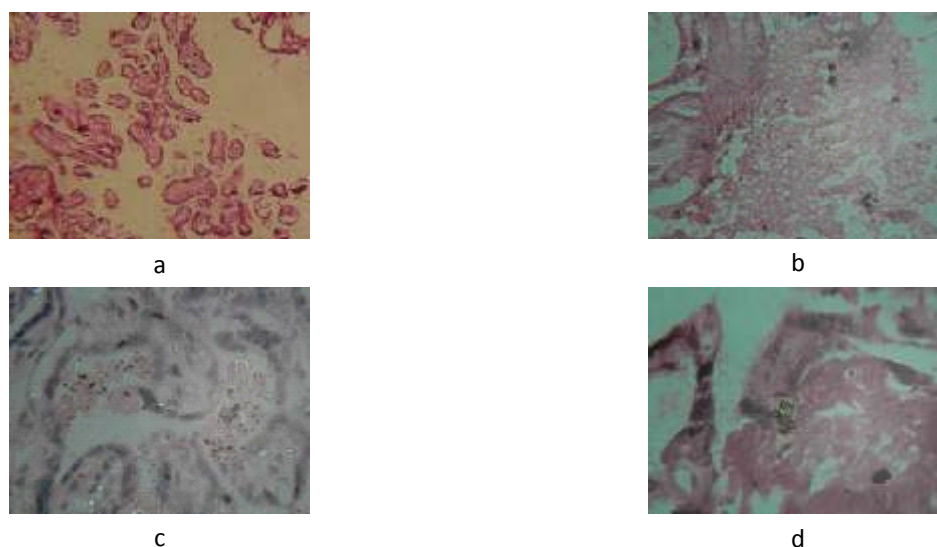
Le risque d'une grossesse anembryonnaire était moindre en absence qu'en présence d'une densité parasitaire supérieure à 500 trophozoites/ $\mu$ l (Odd ratio (OR) : 0,035 ; et intervalle de confiance à 95% (IC): 0,0009 – 0,2312 ;  $P < 0,001$ ) dans une analyse bivariée. En dessous de 300 trophozoites/ $\mu$ l, le risque d'une grossesse anembryonnaire diminuait de 2,5 fois (OR: 0,014; IC: 0,04-0,38;  $P < 0,001$ ).



**Figure 1** : La charge parasitaire en fonction de l'âge gestationnel (au-dessus) et de la parité (en-dessous) pour les grossesses anembryonnaires (à gauche) et évolutives (à droite). La moyenne ainsi que le percentile 10 et 90 sont illustrés

La figure 1 illustre la densité parasitaire en fonction de l'âge gestationnel (panneaux de dessus) et de la parité (panneaux de dessous) chez les gestantes avec grossesse anembryonnaire (à gauche) et grossesse évolutive (à droite). Respectivement à 6, 9 et 12 SA la densité parasitaire moyenne augmente de 150,60 trophozoïtes/ $\mu$ l à 163,28 trophozoïtes/ $\mu$ l et 295 trophozoïtes / $\mu$ l dans la série de grossesse anembryonnaire et de 21,14 trophozoïtes/ $\mu$ l à 38,89 trophozoïtes/ $\mu$ l

et 52,19 trophozoïtes/ $\mu$ l, respectivement dans les grossesses évolutives. En revanche, la charge parasitaire diminue en fonction de la parité passant, dans les grossesses anembryonnaires, de 431,47 trophozoïtes/ $\mu$ l chez les primipares à 139,49 trophozoïtes/ $\mu$ l chez les P<sub>5</sub>, et, dans les grossesses évolutives, de 114,4 trophozoïtes/ $\mu$ l à 27,05 trophozoïtes/ $\mu$ l, respectivement.



**Figure 2 :** Lésions plasmodiales placentaires dans la grossesse anembryonnaire; a: absence d'infection; b: présence des parasites dans les érythrocytes maternels, dans les espaces intervilleux, présence de pigment malarien (hémozoïne) dans les érythrocytes et/ou dans les monocytes circulants, mais absence de pigment et/ou des cellules dans les fibrines; c: présence de pigment et/ou des cellules dans la fibrine et/ou dans les syncytiotrophoblastes et/ou dans le stroma; d: absence des parasites mais présence de pigment ou des cellules confinées dans la fibrine

### *Lésions plasmodiales placentaires dans la grossesse anembryonnaire*

L'examen anatomopathologique des biopsies a donné des résultats illustrés dans la figure 2. 14 % des biopsies sans infection (fig. 2a), 38% avec infection aiguë (fig. 2b), 14% avec infection chronique active (fig. 2c), 21% avec infection chronique ancienne (fig. 2d) tandis que dans 14% de cas les villosités placentaires n'étaient pas objectivées.

Ces examens anatomo-pathologiques révèlent les lésions caractéristiques du paludisme comme la présence des parasites dans les

érythrocytes maternels, dans les espaces intervilleux; la présence de pigment malarien (hémozoïne) dans les érythrocytes et /ou dans les monocytes circulants, présence de pigment malarien dans les syncytiotrophoblastes et/ou dans le stroma.

Outre les lésions caractéristiques du paludisme, trois cas de chorio-amnionite subaiguë et un cas suggestif d'une drépanocytose hétérozygote ont été observés.

## Discussion

L'observation saillante de la présente étude a consisté en une association significative entre la grossesse anembryonnaire et le paludisme gestationnel. Plus élevée était la parasitémie palustre, plus grande était aussi la proportion des gestantes avec grossesse anembryonnaire comparativement à celles avec grossesse évolutive. La proportion des gestantes avec grossesse anembryonnaire diminuait considérablement en présence d'une parasitémie réduite. Plus des grossesses anembryonnaires que des grossesses évolutives étaient dénombrées parmi les gestantes avec densité parasitaire élevée. Leur proportion diminuait considérablement en présence d'une densité réduite.

La signification d'une telle association n'est pas d'emblée évidente. Dans le paludisme gestationnel, on le sait, les lésions histologiques trophoblastiques ne sont pas majeures. Cependant, l'atteinte placentaire hypothèque les échanges foeto-maternels et cela peut comporter le risque d'affecter le développement de l'œuf fécondé. Il reste néanmoins à établir dans quelle mesure une telle entrave peut retentir sur la constitution et le développement des structures embryonnaires.

Outre l'altération des échanges foeto-maternels, les lésions liées à l'envahissement des trophoblastes pourraient en plus perturber leur fonction endocrine de sécrétion de l'hormone gonadotrophine chorionique (βHCG), de 17 β estradiol et de progestérone, indispensables au maintien et à l'évolution de la grossesse (15). Mais il y a lieu de se demander si pareille perturbation possède le potentiel d'enrayer la constitution des structures embryonnaires. L'évolution différente des dimensions du sac gestationnel des grossesses anembryonnaires et évolutives

dans la présente étude rend probablement compte du développement ou non de ces structures. En effet, elle peut être attribuée à l'absence de développement du sac vitellin et plus tard de l'embryon dans la grossesse anembryonnaire. Ces résultats corroborent ceux de MARWAN et coll (16) qui trouvent qu'à partir de 7 SA, le volume du sac gestationnel de l'avortement manqué et grossesses anembryonnaires est significativement plus petit que celui de la grossesse normale.

Nos résultats montrent la présence d'un paludisme gestationnel chez 83,3% des gestantes avec grossesse anembryonnaire et 16% de celles avec grossesse évolutive. Ces proportions d'infestation palustre corroborent la vulnérabilité de la femme enceinte en milieu d'endémie (1). Les biopsies obtenues de seules grossesses anembryonnaires ont révélé une hyperparasitémie placentaire confirmative du diagnostic de paludisme gestationnel. Les données histologiques ont été caractéristiques aussi bien d'atteintes aiguës que des lésions chroniques actives ou anciennes. Elles ont de surcroît épingle des situations où les villosités n'étaient même plus objectivées.

D'autre part la prévalence de la grossesse anembryonnaire rapportée pour l'ensemble des gestantes reçues dans trois hôpitaux de Mbuji-Mayi avant 13 SA est voisine des observations faites en Afrique noire, notamment au Bénin où elle est de 9.6% (28). En ne considérant dans l'analyse que les grossesses référées pour menace d'interruption précoce (n=314), la grossesse anembryonnaire rend compte de 40,1% de ces grossesses et cette fréquence est supérieure à 37,5% trouvés au Royaume Uni (17) et 23,7% rapportés en Thaïlande (18) parmi les grossesses menacées d'avortement. Les raisons de cette divergence sont loin d'être

évidentes. Des facteurs variés inhérents aux gestantes ou à leur environnement géographique, épidémiologique, ethnique, culturel et nutritionnel peuvent contribuer aux différences entre diverses régions.

La parité ne semble pas influencer sur la survenue de la grossesse anembryonnaire. Elle était similaire et inférieure à 4 dans les deux groupes de gestantes. On retrouve ainsi la pauci-parité, déjà caractéristique de cette population (19). Par contre, l'âge moyen des gestantes avec grossesse anembryonnaire excédait celui des porteuses de grossesse évolutive. Si, à un âge plus jeune, on n'a observé que des grossesses évolutives, il n'en a plus été de même au delà de 34 ans où la proportion des grossesses anembryonnaires est devenue prédominante. Ce tournant coïncide avec l'âge de survenue de bien d'anomalies chromosomiques (17) dont certaines ont été impliquées dans la grossesse anembryonnaire (20-22).

La prévalence des grossesses anembryonnaires rapportée dans ce travail a porté sur les seules gestantes ayant consulté pour menace de fausse couche, soit 20,4% de la série. Les causes sous-jacentes à cette menace n'ayant pas été investiguées, il n'est pas exclu que le paludisme gestationnel puisse y avoir contribué. L'absence des données histologiques provenant des gestantes avec grossesse évolutive nous prive d'un argument qui aurait pu d'avantage étayer cette présomption. Il convient de souligner que la fraction des grossesses menacées d'interruption spontanée rencontrée dans cette étude (20,4%) paraît plus qu'alarmante. Elle révèle tout au moins, pour la communauté dont sont issues les gestantes, un problème important dont la prévention et la prise en charge doivent être inscrits comme priorités obstétricales. L'ampleur du problème serait même sous-estimé si l'on

considère que les trois hôpitaux inclus dans ce travail n'offrent ensemble qu'environ un tiers des possibilités d'accueil des gestantes de la ville de Mbuji-Mayi. Au demeurant, si la situation de cette ville présageait celle du Congo, la nécessité d'une analyse de la situation nationale et de ses causes éventuelles devrait s'avérer plutôt impérieuse. Nos résultats doivent être interprétés dans les limites de ce travail. Sa nature transversale ne permet pas d'attribuer un caractère de causalité à l'association observée entre grossesse anembryonnaire et paludisme gestationnel. Les gestantes infestées ont toutes été traitées, certaines avant même de nous être transférées. Le traitement n'ayant pas été codifié, nous n'avons pas analysé son effet sur la survenue de la grossesse anembryonnaire. D'autre part, la proportion des gestantes avec menace de fausse couche constatée et des grossesses anembryonnaires observée dans quelques centres hospitaliers pourraient comporter un biais de transfert. Leur extrapolation à la population congolaise reste sujette à caution.

**En conclusion**, nos résultats ont montré une association entre la grossesse anembryonnaire et le paludisme gestationnel. Le potentiel des lésions plasmodiales placentaires hypothéquant les échanges nécessaires au développement des structures embryonnaires d'entraîner une grossesse anembryonnaire reste cependant à établir.

## Références

1. Coulaud JP. Paludisme et grossesse : épidémiologie et physiopathologie. *Développement et santé* 1998 ; 139.
2. Buffet PA. Pathogénie du paludisme gestationnel. *Médecine/sciences* 2001 ; 17 : 1017-1026.
3. Rogerson SJ, Beeson JG. The placenta in malaria: Mechanism of infection, disease and foetal morbidity. *Ann Trop Med Parasitol* 1999; 93: 35-42.

4. Water PR, Garin Y, Blot P. Placental pathologic changes in malaria. A histologic and Ultrastructural study. *Am J Pathol* 1982; **109** : 330-342
5. Boco V, Akpovi J, Takpara I, Labondji MC, Lantpode JC, Perin P. Intérêt de l'Echographie dans les métrorragies du premier trimestre de la grossesse. *Médecine d'Afrique Noire* 1997 ; 44 (2).
6. Levi CS, Lyons EA, Lindsay DT." Early diagnosis of non viable pregnancy with endovaginal US". *Radiology* 1988; **167**: 383-385.
7. Rowling SE, Coleman BG, Langes JE, Arger PH, Nisembaum HI, Horit SC. « First trimester US parameters of failed pregnancy ». *Radiology* 1997; **203** : 211-217.
8. Hatley W, Case J, Campbell S. "Establishing the death of an embryo by Ultrasound : report of a public inquiry with recommendations". *Ultrasound Obstet. Gynecol* 1995 ; **5** : 353-357.
9. Morin L, Michel C, Van Denitof, Halifax NEJ. Evaluation échographique des complications liées à la grossesse pendant le premier trimestre. *Directives cliniques de SOGC* 2005 ; 161.
10. Brown DL, Emerson DS, Felker RE, Cartier MS, Smith WC. "Diagnosis of early embryonic demise by endovaginal sonography". *J Ultrasound Med* 1996. **9** : 631-636.
11. Grange, Pannier E, Goffinet F, Zorn JR, Cabrol D. Précision de la biométrie de datation à l'échographie du premier trimestre dans la pratique courante. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003 ; **32** : 221-226.
12. Mulumba MP. Eléments de diagnostic en parasitologie Médiapaul, Kinshasa 2006. P. 63.
13. Bulmer JN, Rasheed FN, Francis N, Morrison L, Greenwood BM. Classification pathologique du paludisme placentaire. *Histopathologie* 1993 ; **22** : 211-218
14. Stata corps. Stat statistical software: release 10. College Stqtonm TX Stata corps 2007.
15. Agudelo B, Carlos MM, Gonzalo V, Ramired JL Correlation between serum levels of 17 $\beta$ -Estradiol, Progesterone and  $\beta$  – Human chorionic gonadotropin and the karyotype of first trimester anembryonic and embryonic pregnancies. *Early pregnancy* 2001; **3**,176-190.
16. Odeh M, Tender R, Kais M, Grinin V, Ophir E, Bernstein JB. Gestational sac volume in missed abortion and anembryonic pregnancy, compared to normal pregnancy. *J Clin ultrasound* 2010; **38**:367-371.
17. Pandya PP, Snijders RJ, Psara N, Hilbert L, Nicolaides KH. La prévalence de la grossesse non viable. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; **7** : 170-173.
18. Boonhirunsam D, Buranawatt AS. Ultrasonographic Characteristics in Patients Clinically Diagnosed with Threatened Abortion. *Journal de l'association médicale de la Thaïlande* 2007 ; **90**: 2266-2270.
19. Biayi MJ. Contribution à l'étude analytique des paramètres biométriques et obstétricaux en milieu Zaïrois. Mémoire de spécialisation. Faculté de Médecine à Kinshasa 1978.
20. Salafia, Hil, Coulam, Hassold, Goldstein, Pandya PP, Snijders RJ, Psara N, Hillbert L, Nicolaides KH. The prevalence of non-viable pregnancy at 10 – 13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; **7**: 170-173.
21. Hill JA. Sporadic and recurrent spontaneous abortion. *Curr Probl Obstet Gynecol*. 1994; **17**:121-159.
22. Hassold T, Hunt P. To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. *Nat Rev Genet* 2001; **2**, 280-291.
23. Coulam CB, Goodman C, Dorfmann A. Comparison of ultrasonographic findings in spontaneous abortions with normal and abnormal karyotypes. *Hum Reprod* 1997; **12** ; 823-826.

## Déficience en Iode, Fer et hémoglobine dans la grossesse anembryonnaire.

A propos des cas observés à Mbuji-Mayi

### *Iodine, Iron and Haemoglobin Deficiency in Anembryonic Pregnancy.*

*Cases observed at Mbuji-Mayi*

Biayi JM<sup>1,2</sup>, Kabanga ID<sup>2</sup>, Kabulu K<sup>3</sup>,  
Kalenga MK<sup>4</sup>, Mukalay AWM<sup>5</sup>,  
M'Buyamba-Kabangu JR.<sup>6</sup>

#### Correspondance :

Dr Biayi JM

Université Officielle de Mbuji-Mayi

Faculté de Médecine

Département de Gynéco-Obstétrique

Mbuji-mayi, Kasai Oriental

Tél : 243 0998 314 417 – 243 081 507 6327

E-mail : justinobstetrique@yahoo.fr

#### Summary

**Objective:** We assessed the frequency of anembryonic pregnancy and investigated its relationships with the deficits in oligoelements among pregnant women attending obstetrical clinics at Mbuji-Mayi.

**Methods:** Out of 1537 pregnant women who consulted prior to their 13th week of amenorrhea, we obtained information on age and parity, and measured urinary iodine, blood ferritin and haemoglobin in 276 complaining of uterine bleeding and/or hypogastric pain. We used echography to assess gestational age and gestational sac dimensions, and the crown-rump length. To define anaemia, martial and iodine deficiency we used following cut offs: blood haemoglobin <11g/dL, serum ferritin <12µg/mL and urinary iodine <50 µg/dL, respectively. The diagnosis of anembryonic pregnancy relied on echographic finding of a gestational sac diameter >20mm without yolk or > 25 mm without an embryo. We used a stepwise multiple regression analysis to model the probability of anembryonic pregnancy.

**Résultats :** We diagnosed anembryonic pregnancy in 126 women, 8.19% of the series. Women with anembryonic or evolutive pregnancy had similar parity (3.11±0.37 vs 3.9±0.26) but different (P<0.05) gestational age (9.83±2.30vs 10.55±2.46 SA). The weekly growth rate in evolutive pregnancy was 7.45 mm for gestational sac diameter and 8 for the crown-rump length. Iodine 81(64.3%) vs 35 (23.3%) and martial deficiency 5 (14.7%) vs 3 (7.7%) and anaemia 45 (35.7%) vs 42 (28%) predominated (P<0.05) among those with anembryonic than with evolutive pregnancy. In the logistic model, the risk of anembryonic pregnancy was 37 fold higher among gestants with iodine deficiency (adjusted OR: 37.0; 95% CI: 4.7–294.4; P<0.01) in comparison to those with normal iodine status.

**Conclusion:** Our results show a significant propensity to iodine and martial deficiency during the first trimester of pregnancy and a greater risk of anembryonic pregnancy among those deficient in oligoelements

**Keywords :** Anembryonic pregnancy, anaemia and oligoelement deficiency

<sup>1</sup> Faculté de Médecine, UOM, Kasai Oriental,

<sup>2</sup> HGR et CHU Saint Sauveur, Mbuji-Mayi, Kasai Oriental,

<sup>3</sup> Cliniques Universitaires et Hôpital Sendwe, Lubumbashi, Katanga,

<sup>4</sup> Faculté de Médecine, Gynécologie/Obstétrique et Santé de Reproduction, UNILU, Katanga,

<sup>5</sup> Ecole de Santé Publique, UNILU, Lubumbashi, Katanga,

<sup>6</sup> Unité d'Hypertension / Cardiologie, Département de Médecine Interne, UNIKIN, RDC

#### Résumé

**Objectif :** Nous avons évalué la fréquence de la grossesse anembryonnaire et exploré ses relations avec les déficits en oligoéléments parmi les gestantes vues avant 13 semaines d'aménorrhée dans les hôpitaux de Mbuji-Mayi.

**Méthodes :** De 1537 gestantes reçues, 276 avaient consulté pour saignement utérin et/ou douleur hypogastrique. Nous avons recueilli leur âge et parité, dosé leur iode urinaire, ferritine sérique et taux d'hémoglobine, et déterminé à l'échographie abdominale, l'âge et les dimensions du sac gestationnel et la longueur crânio-caudale du fœtus. Une hémoglobine <11g/dl définissait l'anémie; une ferritine <12µg/ml la carence martiale, l'iode urinaire <50 µg/dl la carence iodée et un sac gestationnel de diamètre >20mm sans présence d'un vitellus ou 25 mm sans présence d'embryon, la grossesse anembryonnaire. L'association de la grossesse anembryonnaire avec diverses variables a été explorée et la probabilité de sa survenue modélisée dans une analyse de régression logistique multiple pas à pas.

**Résultats :** La grossesse anembryonnaire a été diagnostiquée chez 126 gestantes, soit 8,19%. La parité était similaire (3,11±0,37 vs 3,9±0,26), mais l'âge gestationnel (9,83±2,30vs 10,55±2,46 SA) différent (P<0,05) entre les gestantes avec grossesse anembryonnaire et celles avec grossesse évolutive dont la vitesse de croissance hebdomadaire était de 7,45 mm pour le diamètre du sac gestationnel, et de 8 mm pour la longueur crânio-caudale. La carence iodée 81(64,3%) vs 35 (23,3%) gestantes, martiale 5 (14,7%) vs 3 (7,7%) gestantes et l'anémie 45 (35,7%) vs 42 (28%) prédominaient (P<0,05) parmi les grossesses anembryonnaires, dont le risque dans un modèle logistique s'est avéré 37 fois plus élevé chez les gestantes avec carence iodée (OR ajusté = 37,0; IC95% : 4,7–294,4; P<0,01) qu'avec statut iodé normal.

**Conclusion :** Nos résultats indiquent une propension importante à la carence iodée et martiale chez les gestantes au premier trimestre et un risque plus grand de grossesse anembryonnaire chez les gestantes carencées en oligoéléments.

**Mots-clés :** Grossesse anembryonnaire ; anémie ; carence en oligoéléments

## Introduction

Du fait de l'accroissement des besoins en iode, de la stimulation par les oestrogènes et par la  $\beta$ hCG produite en abondance et des pertes urinaires d'iode également accrues, la grossesse constitue une véritable période de travaux forcés pour la thyroïde. L'embryon a besoin d'iode pour assurer son développement somatique et surtout celui de son cerveau. L'iode passe donc de la mère au fœtus au travers du placenta. Incapable de fabriquer lui-même ses propres hormones pendant les premières semaines, l'embryon les reçoit de sa mère. Même lorsque sa thyroïde commence à fonctionner, vers le milieu de la grossesse, il reste dépendant de sa mère pour ses besoins en iode.

Les besoins en iode sont de 200 à 300  $\mu$ g/jour au cours de la grossesse et l'allaitement (1). Nombreux travaux cliniques rapportent que la pathologie thyroïdienne est quatre à cinq fois plus fréquente au cours de la grossesse et du postpartum (2-5). La carence en iode et les risques y relatifs intéressent environ 1.571 millions de personnes dans le monde (6). En 1990, on dénombrait 40 millions d'enfants à risque de déficit mental lié à la carence en iode dans l'alimentation de leurs mères (7).

Les troubles dus à la carence en iode ont des effets qui commencent pendant la grossesse et se manifestent pendant la vie de l'individu (8, 9). Les anomalies les plus importantes comprennent : le défaut de développement du cerveau, l'avortement répété, la mort *in utero*, le retard de croissance intra-utérin, l'augmentation de la morbidité et de la mortalité périnatale et les anomalies de croissance de l'enfant (10, 11).

En Europe occidentale, l'apport iodé moyen, quoique relativement bas en absence de supplémentation alimentaire (50 à 75  $\mu$ g/jour), est généralement suffisant pour les

besoins quotidiens des adultes normaux. Dans ces conditions d'apport marginal, une grossesse peut compromettre l'adaptation de l'économie thyroïdienne et induire une carence relative (2).

En vue d'une supplémentation alimentaire, des études ciblant les écoliers de 6 à 12 ans ont évalué la médiane d'iode urinaire et le goitre comme principaux indicateurs de la carence iodée en Afrique (12-16). En 1994, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le Fond de Nations Unies pour l'enfant (UNICEF) et l'International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders (ICCIDD) ont recommandé des concentrations médianes d'iode urinaire de 100-200  $\mu$ g/l, en admettant que le seuil de 100  $\mu$ g/l limitera à moins de 20%, la population ayant une concentration inférieure à 50  $\mu$ g/l (17).

Au cours de la grossesse, les besoins en fer de la mère augmentent à cause du développement fœtal et placentaire et de la synthèse de l'hémoglobine. L'anémie est généralement liée à la carence en fer (18) ; elle préexiste souvent à la gravidité (20), et semble entraîner une diminution du poids placentaire et du poids à la naissance du nouveau né. Elle augmente par ailleurs les risques de prématurité et d'hypotrophie fœtale (21).

La carence en fer est très fréquente, particulièrement chez la femme enceinte en Afrique tropicale où le fer alimentaire est peu bio-disponible (22). Au Niger, 22% des femmes enceintes ont un déficit en fer avec une valeur de la ferritinémie inférieure à 12  $\mu$ g/ml (22-24). A Lubumbashi, 42% des femmes enceintes étaient frappées d'anémie liée principalement à la carence martiale et au paludisme (25).

Dans une étude de dépistage systématique à 10-13 semaines d'aménorrhée (SA), la prévalence des grossesses anembryonnaires était de 1,05% au Royaume-Uni (Pandya et

coll., 1995). Ces grossesses rendaient compte de 37,5% de tous les échecs précoces de grossesse. En Thaïlande (Boriboonhirunsarn et coll., 2007) 23,7% des menaces d'avortement leur ont été imputables. Une prévalence de 9,6% a été rapportée au Bénin (28). Le fait que la carence iodée et martiale maternelle entraînent plusieurs complications materno-fœtales nous a incité à entreprendre une étude clinique, échographique et biologique, ayant pour objectif de déterminer la prévalence de la grossesse anembryonnaire et de rechercher ses éventuelles relations avec la déficience en iode, en fer et en hémoglobine.

### Matériel et méthodes

La présente étude transversale a été menée dans trois hôpitaux de la ville de Mbuji-Mayi : Hôpital Saint Sauveur, Hôpital Kansele et Maternité Christ-Roi. Elle porte sur 126 grossesses anembryonnaires et 150 grossesses évolutives de moins de 13 semaines d'aménorrhée (SA) ayant consulté pour saignement utérin et/ou douleur hypogastrique suspects de menace de fausse couche sur la période du 1er avril au 30 octobre 2009. Au cours de la même période, 1537 gestantes avec grossesse de moins de 13 SA ont été recensées dans les trois hôpitaux. En absence des données sur la grossesse anembryonnaire en République démocratique du Congo, la prévalence de 9,6 % observée au Bénin (28) nous a servi pour déterminer la taille de l'échantillon, grâce à l'équation

$$n = \frac{Z^2 PQ}{d^2}, \text{ (où } n = \text{taille de l'échantillon,}$$

$Z$  = coefficient de confiance (1,96),  $d$  = degré de précision (0,05),  $P$  = prévalence (0,096) et  $Q$  = complément de la prévalence (1-0,096). La taille minimale de l'échantillon requise était de 133 gestantes.

### Paramètres étudiés

Les paramètres étudiés au moment de l'enrôlement des gestantes étaient l'âge et la parité (par anamnèse), l'âge gestationnel, les dimensions du sac gestationnel pour toutes les grossesses et de la longueur crânio-caudale pour les grossesses évolutives (par échographie), l'iode urinaire, la ferritine sérique et l'hémoglobine.

L'échographie à temps réel (SONOLINE SIEMENS SL-2, avec une sonde abdominale convexe de 3,5 Mhz) a permis d'identifier les grossesses anembryonnaires comme celles dont le diamètre du sac gestationnel dépassait 20 mm sans la présence d'un vitellus ou 25 mm sans la présence d'un embryon (29). Toutefois, compte tenu de la possibilité d'erreur de mesure, 1 à 2 mm ont été ajoutés à la taille du sac gestationnel. Si le sac gestationnel était plus petit que prévu, la possibilité de date incorrecte a été considérée et un nouvel examen réalisé après un intervalle d'une semaine. Par la mesure de la longueur crânio-caudale (30), l'échographie a permis de déterminer l'âge gestationnel des 150 grossesses intra-utérines évolutives.

Les gestantes ont fait l'objet d'un dosage de l'iode urinaire au laboratoire du Programme National de Nutrition (PRONANUT), Kinshasa selon la technique décrite par PINO SAM (31). Les critères appliqués pour apprécier et classer le statut iodé des gestantes étaient les suivants: carence sévère: iode urinaire  $<20\mu\text{g/l}$ ; carence modérée: iode urinaire entre  $20-49,9\mu\text{g/l}$ ; carence légère: iode urinaire entre 50 et  $99\mu\text{g/l}$ ; statut iodé normal: iode urinaire entre 100 et  $199,9\mu\text{g/l}$ ; risque d'excès en iode: iode urinaire entre 200 et  $199,9\mu\text{g/l}$  et, au-delà de  $300\mu\text{g/l}$ , excès d'iode.

Le dosage de la ferritine sérique par méthode immuno-enzymatique colorimétrique, n'a été effectué que chez 34 femmes avec grossesse

anembryonnaire et 39 avec grossesse évolutive. Une valeur de ferritine inférieure à 12 µg/ml évoque une carence martiale ; entre 12 et 30 µg/ml, un état de pré-carence martiale ; entre 30 et 200 µg/ml, un statut martial normal et, au-delà de 200µg/ml, une surcharge martiale (DiaMetra, 1999). Chez nos gestantes, le diagnostic d'anémie a été retenu pour un taux d'hémoglobine inférieur à 11g/dl; entre 6 et 8 g/dl d'hémoglobine l'anémie est sévère et, pour un taux d'hémoglobine inférieur à 6 g/dl, l'anémie est très sévère (32).

Un consentement éclairé a été obtenu de toutes les gestantes incluses dans le présent travail.

#### *Analyses statistiques*

Les données sont représentées, selon le cas, par la moyenne  $\pm$ écart type ou la médiane et l'étendue. L'analyse statistique a été effectuée grâce aux logiciels Excel 2007 et Stata 10 (33). Nous avons eu recours aux paramètres de tendance centrale et, pour l'analyse bi-variée, au  $\chi^2$  de Pearson, au rapport de cote (OR) et à l'intervalle de confiance (IC) à 95%. Une analyse de régression logistique multiple a été effectuée pour modéliser le risque de grossesse anembryonnaire. Dans cette analyse, les variables indépendantes continues étaient l'âge, la parité, l'âge gestationnel, le diamètre du sac gestationnel, et les variables catégorielles (codées 0=absence ; 1=présence) étaient l'anémie, la déficience martiale, et la déficience iodée. Le test d'ajustement de Hosmer Lemeshow a été appliqué pour vérifier l'adéquation du modèle. Les OR, leurs IC 95% ainsi que la P-valeur du test de Wald ont été présentées dans la partie consacrée aux résultats. Le seuil de signification a été fixé à P inférieur ou égal à 0,05

## **Résultats**

### *Caractéristiques cliniques des gestantes*

Pendant la période d'étude, 1537 gestantes se sont présentées aux consultations prénatales, dont 126 grossesses anembryonnaires soit 8,19% de cette population. La parité moyenne était similaire pour les femmes avec grossesse anembryonnaire ( $3,11 \pm 0,37$ ) et les gestantes avec grossesse évolutive ( $3,9 \pm 0,26$ ). La majorité des gestantes (61,1% des femmes avec grossesse anembryonnaire et 65% des gestantes avec grossesse évolutive) avaient une parité  $< 4$ . La pauciparité caractérise cette population. En moyenne l'âge gestationnel des grossesses anembryonnaires ( $9,83 \pm 2,30$  SA) était inférieur ( $P < 0,05$ ) à celui des grossesses évolutives ( $10,55 \pm 2,46$  SA).

### *Diamètre du sac gestationnel*

Le diamètre du sac gestationnel des grossesses anembryonnaires évoluait en dents de scie ; il passait de 22 mm chez les gestantes reçues à 7 SA à 58 mm chez celles examinées à 11 SA, puis tombait à 32,8 mm chez les gestantes vues à 13 SA. Celui des grossesses évolutives augmentait progressivement avec une vitesse de croissance moyenne hebdomadaire de 7,45 mm. La longueur crânio-caudale des grossesses évolutives augmentait progressivement avec une vitesse de croissance moyenne hebdomadaire de 8 mm. Elle passait de 8,9 mm chez les gestantes à la 6 SA, à 20,2 mm puis à 62 mm, respectivement, chez celles reçues à 9 et 13 SA. Dans les grossesses anembryonnaires, aucune structure n'a été objectivée pour permettre de mesurer la longueur crânio-caudale (LCC).

## Paramètres biochimiques des gestantes

### Iode des gestantes

**Tableau 1.** Iode urinaire

| Classe iode<br>(µg/dl) | GA |      | GE  |      | P      |
|------------------------|----|------|-----|------|--------|
|                        | n  | %    | n   | %    |        |
| 50 – 99,9              | 81 | 64,3 | 35  | 23,3 | < 0,05 |
| ≥ 100                  | 45 | 35,7 | 115 | 76,7 | < 0,05 |

GA = grossesse anembryonnaire ; GE = grossesse évolutive

Une carence iodée est observée chez 81 gestantes (64,3%) avec grossesse anembryonnaire et 35 (23,3%) avec grossesse évolutive; la différence entre les deux groupes étant significative ( $P < 0,05$ ). Aussi bien chez les gestantes carencées ( $60,0 \pm 6,5$  µg/dl vs  $84,0 \pm 0,5$  µg/dl) que chez celles avec statut iodé normal ( $102,5 \pm 5,0$  µg/dl vs  $84,0 \pm 0,5$  µg/dl), le taux médian d'iode urinaire était plus bas ( $P < 0,05$ ) dans les grossesses anembryonnaires comparativement aux grossesses évolutives. D'autre part, dans l'analyse bivariée, la probabilité de grossesse anembryonnaire était plus élevée en présence d'une carence iodée que d'un statut iodé normal ( $OR = 5,9$  ;  $IC95\% = 3,4 - 10,4$  ;  $P < 0,001$ ).

### Statut martial des gestantes

La valeur médiane de la ferritine sérique chez les femmes avec grossesse anembryonnaire ( $35,9 \pm 12,6$  µg/ml) était similaire à celle des femmes avec grossesse évolutive ( $32,8 \pm 16,8$  µg/ml). La proportion des gestantes avec carence en fer (14,7% vs 7,7%) était plus élevée ( $P < 0,05$ ) parmi les grossesses anembryonnaires (tableau 2)

**Tableau 2.** Ferritine sérique

| Ferritine<br>(µg/ml) | GA<br>(n = 34) |      | GE<br>(n = 39) |      | P      |
|----------------------|----------------|------|----------------|------|--------|
|                      | Eff            | %    | Eff            | %    |        |
| < 12                 | 5              | 14,7 | 3              | 7,7  | < 0,05 |
| 12-30                | 10             | 29,4 | 11             | 28,2 | NS     |
| 30-200               | 19             | 55,9 | 25             | 64,1 | NS     |

GA : grossesse anembryonnaire ; GE : grossesse évolutive ; NS = non significatif

### Prévalence de l'anémie chez les gestantes

**Tableau 3.** Prévalence et sévérité de l'anémie chez les gestantes

| Hémoglobine<br>(g/%) | GA<br>(n = 126) |      | GE<br>(n = 150) |      | P      |
|----------------------|-----------------|------|-----------------|------|--------|
|                      | Eff             | %    | Eff             | %    |        |
| < 8                  | 9               | 11,1 | 4               | 3,7  | < 0,05 |
| 8-11                 | 72              | 88,9 | 104             | 96,3 | < 0,05 |
| ≥ 11                 | 45              | 35,7 | 42              | 28   | < 0,05 |

Il ressort du tableau 3 que 45 gestantes avec grossesse anembryonnaire (35,7%) avaient un taux d'hémoglobine normal et 81 (64,3%) étaient anémiques. Les proportions correspondantes pour les gestantes avec grossesse évolutive étaient respectivement de 42 (28%) et 108 (72%). La différence entre les deux groupes était significative ( $P < 0,05$ ). Cependant, la prévalence de l'anémie sévère (11,1% vs 3,7%) était plus élevée ( $P < 0,05$ ) chez les femmes avec grossesse anembryonnaire.

### Déterminants du statut martial

#### a) Age maternel

Pour les gestantes d'âge inférieur à 25 ans (tableau 4) on observait plus de carence en fer parmi les grossesses anembryonnaires (17,6% versus 5,3% ;  $P < 0,05$ ) ; pour les gestantes de 25 ans et plus, la différence entre les grossesses anembryonnaires (11,8%) et les grossesses évolutives (10%) n'était pas significative.

**Tableau 4.** Age maternel, statut martial et sévérité de la carence

| Ferritine<br>(µg/ml) | Age < 25 ans<br>n=36 |      |    |      |        | Age ≥ 25 ans<br>n=37 |      |    |    |    |
|----------------------|----------------------|------|----|------|--------|----------------------|------|----|----|----|
|                      | GA                   |      | GE |      | P      | GA                   |      | GE |    | P  |
|                      | n                    | %    | n  | %    |        | n                    | %    | n  | %  |    |
| < 12                 | 3                    | 17,6 | 1  | 5,3  | <0,05s | 2                    | 11,8 | 2  | 10 | NS |
| 12-30                | 4                    | 23,5 | 3  | 15,8 | NS     | 6                    | 35,3 | 8  | 40 | NS |
| 30-200               | 10                   | 58,8 | 15 | 78,9 | NS     | 9                    | 52,9 | 10 | 50 | NS |

n= nombre ; GA : grossesse anembryonnaire ; GE : grossesse évolutive ; NS : non significatif

Chez les moins de 25 ans, la proportion des gestantes qui présentait un taux d'hémoglobine normal (tableau 5) était similaire parmi les grossesses anembryonnaires (25,7%) et les grossesses évolutives (25%). Chez les gestantes de 25 ans et plus, un taux d'hémoglobine normal était observé dans 39,6% des grossesses anembryonnaires et

dans 33,3% des grossesses évolutives. La proportion des anémiques se chiffrait respectivement à 60,4% et 66,7% pour les deux catégories de grossesse avec une fraction d'anémie sévère plus importante parmi les grossesses anembryonnaires (16,4% vs 7,7% ;  $P < 0,05$ ).

**Tableau 5.** Prévalence et sévérité de l'anémie en fonction de l'âge maternel

| Hémoglobine<br>(g/dl) | Age < 25 ans<br>n=36 |      |             |     |    | Age ≥ 25 ans<br>n=37 |      |             |      |        |
|-----------------------|----------------------|------|-------------|-----|----|----------------------|------|-------------|------|--------|
|                       | GA (n = 26)          |      | GE (n = 54) |     | P  | GA (n = 55)          |      | GE (n = 52) |      | P      |
|                       | Eff                  | %    | Eff         | %   |    | Eff                  | %    | Eff         | %    |        |
| < 8                   |                      |      |             |     |    | 9                    | 16,4 | 4           | 7,7  | < 0,05 |
| 8 ≤ Hb < 11           | 26                   | 100  | 54          | 100 | NS | 46                   | 83,6 | 48          | 92,3 | NS     |
| ≥ 11                  | 9                    | 25,7 | 18          | 25  | NS | 36                   | 39,6 | 26          | 33,3 | NS     |

n= nombre ; GA : grossesse anembryonnaire ; GE : grossesse évolutive ; NS : non significatif

#### Age gestationnel

Comme l'indique le tableau 5 ci-dessus, les femmes avec grossesse anembryonnaire étaient plus ( $P < 0,05$ ) carencées en iode aussi bien au deuxième (61,5% vs 24,4%) qu'au troisième mois de gestation (65% vs 22,9%). Au deuxième mois, 27,3% des femmes avec grossesse anembryonnaire étaient en état de pré-carence et 18,2% en carence martiale alors que 30% des femmes avec grossesse évolutive étaient uniquement en état de pré-carence. Au troisième mois, 30,4% des femmes avec grossesse anembryonnaire étaient en état de pré-carence et 10% en

carence contre, respectivement, 27,6% et 10,3% des femmes avec grossesse évolutive. La grossesse anembryonnaire représentait le seul groupe frappé par la carence martiale (taux de ferritine <12 ng/ml) au deuxième mois, les deux groupes l'étant de façon similaire au troisième mois (tableau 6). Au deuxième mois une anémie légère était retrouvée dans les deux groupes mais moins fréquemment ( $P < 0,05$ ) dans la grossesse anembryonnaire (9 gestantes ; 33,3%) que dans la grossesse évolutive (30 gestantes ; 75%). Au troisième mois, l'anémie prédomine ( $P = 0,05$ ) parmi les grossesses anembryonnaires avec 72 cas (72,7%)

comparativement aux grossesses évolutives avec 78 cas, soit 69,9%. Les cas d'anémie sévère sont plus fréquents ( $P < 0,05$ ) chez les

femmes avec grossesse anembryonnaire, soit 12,5% contre 5,1% des cas.

**Tableau 6.** Carence iodée et martiale, anémie et âge gestationnel

| Carence                                   | 6 à 8 SA    |             |        | 9 à 12 SA   |             |        |
|-------------------------------------------|-------------|-------------|--------|-------------|-------------|--------|
|                                           | GA<br>n (%) | GE<br>n (%) | P      | GA<br>n (%) | GE<br>n (%) | P      |
| Carence en iode: 50 – 99,9 µg/l           | 16 (61,5)   | 10 (24,4)   | < 0,05 | 65 (65,5)   | 25 (29,9)   | < 0,05 |
| Pré-carence (12 à 30 µg/ml)               | 3 (27,3)    | 3 (30)      | NS     | 7 (30,4)    | 8 (27,6)    | NS     |
| Carence < à 12 µg/ml                      | 2 (18,2)    |             | < 0,05 | 3 (10,0)    | 10 (3,3)    | NS     |
| Carence martiale (Totale)                 | 5 (45,5)    | 3 (30)      | NS     | (43,4)      | 11 (37,9)   | NS     |
| Anémie légère ( $8 \leq \text{Hb} < 11$ ) | 9 (33,3)    | 30 (75)     | < 0,05 | 63 (63,8)   | 74 (97,4)   | NS     |
| Anémie sévère ( $6 \leq \text{Hb} < 8$ )  |             |             |        | 9 (12,5)    | 72 (4,1)    | < 0,05 |
| Anémie (Totale)                           | 9 (33,3)    | 30 (75)     | < 0,05 | (72,7)      | 78 (69,9)   | 0,05   |

SA = semaines d'aménorrhée ; NS = non significatif

Dans le modèle logistique, le risque d'avoir une grossesse anembryonnaire s'est avéré 37 fois plus élevé chez les gestantes avec carence iodée comparativement à celles avec statut iodé normal (OR ajusté = 37 ; IC95% = 4,7 – 294,4 ;  $p < 0,01$ ). Les autres variables ne se sont pas avérées statistiquement significatives.

## Discussion

L'objectif du présent travail a été de déterminer la fréquence de la grossesse anembryonnaire parmi les gestantes reçues dans les hôpitaux de Mbuji-Mayi et de rechercher ses relations éventuelles avec la carence en iode, la carence martiale et l'anémie maternelle. Les résultats clés de l'étude indiquent que la prévalence de la grossesse anembryonnaire est de 8.2% et que sa probabilité est 37 fois plus élevée en présence d'une carence maternelle en iode.

La prévalence de la grossesse anembryonnaire rapportée pour l'ensemble des gestantes reçues dans trois hôpitaux de Mbuji-Mayi avant 13 SA est voisine des observations faites en Afrique noire, notamment au Bénin où elle est de 9.6% (28). En ne considérant dans l'analyse que les grossesses référées

pour menace d'interruption précoce ( $n=314$ ), la grossesse anembryonnaire rend compte de 40,1% de ces grossesses et cette fréquence est supérieure à 23,7% rapportés en Thaïlande (Boriboonhirunsam et coll, 2007) et 37,5% trouvés au Royaume-Uni (Pandja et coll., 1996) parmi les grossesses menacées d'avortement. Les raisons de cette divergence ne sont pas certaines. Elles peuvent relever de facteurs ethniques, géographiques, épidémiologiques, culturels ou nutritionnels caractéristiques des diverses régions d'autant plus que, dans ces différentes études, la définition des cas était similaire.

Comparativement aux gestantes avec grossesse évolutive, une proportion plus importante des gestantes avec grossesse anembryonnaire a présenté une carence en iode, une carence martiale et de l'anémie. Au fait, la valeur médiane de l'iode urinaire était basse dans les deux catégories de grossesse quoique davantage dans la grossesse anembryonnaire. Cette observation corrobore les études épidémiologiques qui épinglent une carence iodée modérée chez la gestante comme un facteur susceptible d'affecter profondément la fonction thyroïdienne maternelle et fœtale (2). Cette carence frappe les femmes avec grossesse anembryonnaire à

la période de l'organogenèse (âge gestationnel de 4 à 8 SA) au cours de laquelle se différencient les grands systèmes. C'est aussi pendant la période de 6 à 8 SA que le diagnostic de grossesse anembryonnaire est posé, lorsque le diamètre moyen du sac gestationnel dépasse 8 mm sans la présence d'un vitellus ou que le diamètre moyen du sac gestationnel dépasse 16 mm sans la présence d'un embryon à l'échographie transvaginale ou 20 et 25 mm, respectivement, à l'échographie transabdominale (29). Dans notre étude, les symptômes suggestifs de menace de fausse couche surviennent précocement dans les grossesses anembryonnaires. En effet l'âge gestationnel dans ces grossesses était significativement inférieur à celui des grossesses évolutives.

La signification du risque particulièrement grand d'absence des structures embryonnaires à l'échographie, en présence d'une carence en iode chez la gestante n'est pas certaine. Ce risque, évident en analyse bivariée, devient plus marqué dans le modèle logistique après ajustement pour d'autres variables. Une carence iodée chez la gestante exerce un effet délétère sur le développement somatique de l'embryon depuis le stade le plus précoce. Des études montrent que des avortements à répétition, des accouchements prématurés, des morts in utero, des troubles de développement psychomoteur chez le nouveau-né et un coefficient intellectuel bas chez l'enfant (1-3) peuvent résulter de l'hypothyroxinémie maternelle. Le développement somatique de l'embryon, notamment celui du cerveau, est, chez le fœtus, en partie tributaire des hormones thyroïdiennes. La formation de la thyroïde sur le plancher de la quatrième poche pharyngo-branchiale commence entre la cinquième et la sixième SA. La synthèse de colloïde et de thyroglobuline commence vers la douzième SA; la concen-

tration de l'iode et le début de synthèse des hormones entre la treizième et la quatorzième SA. Avant la douzième SA, le développement de l'embryon dépend de petites quantités d'hormones maternelles qui franchissent le placenta.

En référence aux normes pour la femme enceinte (2), plus de 60% des gestantes se sont avérées anémiques dans le présent travail. Cette observation corrobore des données Congolaises avec des taux allant de 64% à 83% dans différentes formations médicales de Lubumbashi (34), bien que des taux moins élevés aient été rapportés dans d'autres pays en développement: 50% en Inde (35), 52% au Nigeria (24), 8% au nord du Cameroun (36), 34% en Zambie (37), 41% en Tunisie (38) et 45% au Togo (20, 36).

L'anémie de la femme enceinte est fréquente en Afrique (18-20). D'aucuns ont constaté un taux d'hémoglobine inférieur à 11g/dl chez plus de 50% des femmes enceintes (24, 32) avec, chez des gestantes jeunes (autour de 24 ans), une prévalence d'autant plus élevée (60%) que la grossesse est plus avancée (20, 36). Dans la présente étude l'anémie sévère (taux d'hémoglobine <8 g/dl) frappe davantage les gestantes avec grossesse anembryonnaire. Pareille sévérité de l'anémie peut être incriminée dans le défaut du développement fœto-placentaire. En Afrique tropicale cette anémie est généralement microcytaire liée à un déficit en fer (19, 20, 23), lequel dans l'alimentation serait peu bio disponible (22, 25). Souvent antérieure à la gravidité (20), l'anémie entraîne une diminution du poids placentaire et du poids du nouveau-né à la naissance. Elle augmente par ailleurs le risque de prématurité et d'hypotrophie fœtale (21). Dans ce travail, le déficit en réserve de fer de l'organisme a intéressé davantage les femmes avec grossesse anembryonnaire dont une

proportion plus importante affichait des valeurs de ferritine sérique très basses. Ces résultats suggèrent que le déficit en fer et/ou la diminution des réserves corporelles constituent des conditions très fréquentes parmi nos gestantes et singulièrement celles avec grossesse anembryonnaire.

La présente étude appelle cependant quelques réserves. L'effectif des gestantes incluses dans l'étude était petit et provenait exclusivement de quelques hôpitaux d'une capitale provinciale. Cela ne peut permettre une extrapolation de la prévalence de la grossesse anembryonnaire observée à la nation congolaise. D'autre part, l'association plus fréquente entre la grossesse anembryonnaire et les carences en oligoéléments bien que très intéressante, n'est probablement pas causale. Les causes possibles de déficit en oligoéléments dans la population dont sont issues les gestantes n'ont pas été explorées. Enfin, l'absence de suivi longitudinal des grossesses évolutives avec déficits en oligoéléments ne permet pas de supputer sur leur issue.

## Conclusion

Nos résultats indiquent qu'un état de carence iodée et martiale sévit parmi nos gestantes au premier trimestre. La propension plus importante des gestantes carencées en oligoéléments d'afficher une grossesse anembryonnaire suscite des interrogations quant à la causalité de cette association. Des études ultérieures s'avèrent utiles pour trancher sur la question.

## Références

1. Caron P. Carence iodée : épidémiologie, conséquences, prophylaxie au cours de la grossesse et l'allaitement. *Journal de pédiatrie et de puériculture* 2007 ; **20**, 1 : 9-13.
2. Glinoe D, De Nayer P, Delange F. Fonction thyroïdienne et grossesse. Dans : la thyroïde. De la physiologie cellulaire aux dysfonctions ; des concepts à la pratique, clinique. (Editeurs : J Leclere, J Orgiazzi, B Rousset, JL SchliengerCHLIENGER, JL Wemeau) 1992 ; 455-464 ; Expansion scientifique Française, Paris.
3. Glinoe D, Lemone M. Goiter and pregnancy: a new insight into an old problem. *Thyroid* 1992; **2**: 65-70.
4. Glinoe D, Lemone M, Bourdoux P, De Nayer P, Delange F, Kinthaert J, Lejeune B. Partial reversibility during late post – partum of thyroid abnormalities associated with pregnancy. *J. Clin Endocrinol Metab* 1992;**74**: 453-457.
5. Glinoe D. Thyroid regulation during pregnancy. In Editors: F. Delange JT, Dunn, Glinoe D. Iodine deficiency in Europe. A continuing concern Prenum Press, New York and London 1993; 181-190.
6. United Nations Children's Fund: focus on nutrition. New York: Oxford University Press 1998; pp.15-20.
7. Furnee CA, West CE, Van Der Haar F, Hautvast JGAJ. Efficacy of oral iodized oil is associated with anthropometric status in severely iodine deficient school children in rural Malawi. *British Journal of Nutrition* 2000; **84**: 345-352.
8. Hetzel BS. The prevention and control of iodine deficiency disorders. Amsterdam: Elsevier 1993; pp. 1-6.
9. World Health Organization Iodine deficiency: what it is and how to prevent it. World Health Organization Regional office for eastern Mediterranean Alexandria 1995; p. 13.
10. Delange F. The disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid* 1994; **4**: 107-128.
11. Cobra C, Muhilal, Rusmil K, Rustama D, Djatnika, Suwardi SS. Infant survival is improved by oral iodine supplementation. *Journal of Nutrition* 1997; **27**: 574-578.
12. Diallos S, Daffe M, Dialo MS, Bayo O, Barry ML, Diallo A, Lawa L. Evaluation des effets de la supplémentation iodée chez les enfants et adolescents de 8 à 19 ans dans la préfecture de Kindio (Guinée) Développement et santé 2001; n°152.
13. Mekimene L, Azzout B, Hersberg S, Valeix P, Youyou A, Amir Y. Influence of water's iodine content on school children living in four locations of southern Algeria. *EJEAFICHE* 2006; **5**(6) : 1610-1614.
14. Dillon JC, Sall, Ciomet G, Fauvre D, Monnerie F, Fouere, T. Chevalier P. Prévalence de la carence en iode et de goitre endémique au Sénégal oriental et en Casamance. *Médecine d'Afrique Noire* 2000; **47** : 8-9.

15. Masekonyela Linono Damane Sebotsa, Dannkausr A, Fooste PL, Gina J. Prevalence of goitre and urinary iodine status of primary school children in Lesotho. *Bulletin of the World Health Organization* 2003; 81 (1).
16. Tonglet R, Bourdaux P, Ermans AM. Efficacy of low oral doses of iodised oil in the control of iodine deficiency in Zaire. *New England Journal of Medicine* 1992; **326** : 236-241.
17. WHO, UNICEF, ICCIDD A Indicator for assessing Iodine Deficiency and their control through salt iodization Geneva. World Health Organization; 1994. WHO Document WHO/NUT/94.b.
18. Jackson Robert T, Lathan, Michael C. Anemia of pregnancy in Liberia, West Africa: A therapeutic trial. *American Journal of Clinical Nutrition* (USA) 1982; **35** (4): 710-714.
19. Dyck JL, Blot C, Dop MC, Schneider D, Hodonou AFK et DO HA. Anémie, carence martiale et grossesse chez la femme enceinte Loméenne. III<sup>ième</sup> Journées Scientifiques Internationales du GERM 1987 ; p 43.
20. Barbarino P, Monnier. Anémies de la grossesse : mécanismes, prévention. De la théorie à la pratique. *La gazette de la transfusion* 1994 ; **104** : 11-19.
21. Guiro AT. La carence en fer au Sénégal : Intérêt de l'étude de la biodisponibilité du fer alimentaire dans l'estimation de la couverture des besoins en fer. Thèse Médecine Université Paris 7, France 1991 ; p. 291.
22. Obi GO, Chukudebelu WO. The iron status of anaemic pregnant Igbo women in Nigeria. *Tropical and Geographical Medecine* 1980, **33** : 129-133.
23. Brunenco JF, Morier F, Tankari G, Toure I.A, Cemas A. Carence en fer, grossesse et allaitement maternel en République du Niger (1) L. *Med Afr noire* 1991 ; **38** (3). Page ???
24. Hercberg S. La carence en fer en nutrition humaine : un problème d'actualité dans le monde. In : Aspect actuel des carences en fer et folates dans le monde Hercberg S, Galan P, Dupin H. Ed. Colloque INSERM 1990, **197**: 7-15.
25. Kalenga MK, Mutach K, Nsungula Odimba FK, Kabijla I. Les anémies au cours de la grossesse. Etude clinique et biologique. A propos de 463 cas observés à Lubumbashi. *Rev. Fr Gynecol Obstetr* 1989; **5** : 393-399.
26. Pandya PP, Snijders RJ, Psara N, Hilbert L, Nicolaides KH. La prévalence de la grossesse non viable. *Ultrasound obstet Gynecol* 1996; **7**: 170-173.
27. Boriboonhirunsam D, Buranawattanachoke S. Ultrasonographic Characteristics in Patients Clinically Diagnosed with Threatened Abortion, *J Assoc Med Thaïlande* 2007 ; **90** (11) : 2266 – 2270.
28. Boco V, Akpovi J, Takpara I, Labondji MC, Lantpode JC, Perin P. Intérêt de l'Echographie dans les métrorragies du premier trimestre de la grossesse. *Médecine d'Afrique Noire* 1997 ; **44** (2).
29. Lucie Morin, Michel C, Van Denitof, Halifax (N-E) J. Evaluation échographique des complications liées à la grossesse pendant le premier trimestre. Directives cliniques de SOGC 2005 ; 161
30. Grange, Pannier E, Goffinet F, Zorn JR, Cabrol D. Précision de la biométrie de datation à l'échographie du premier trimestre dans la pratique courante. *J. Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003; **32** : 221-226.
31. Pino Sam, Shil-Fang SL and Lewis E, Braverman. Amonium persulfate: a safe alternative oxidizing reagent for measuring urinary iodine. *Clinical Chemistry* 1996; **42**: 239-243.
32. Marti-Carvajal A, Pena-Marti G, Communian G. Prevalence of anemia during pregnancy: results of Valencia (Venezuela) anemia during pregnancy study. *Arch Latinoam Nutr* 2002; **52**:5-11
33. Stata corp. Stata Statistical Software: Release 10. Collège Station, Tx: Stata corp 2007.
34. Kalenga MK, Nyembo MK, Nshimba M et Foidart JM. Anémie associée au paludisme et aux helminthiases intestinales à Lubumbashi / Société française de santé publique/ Santé publique 2003/4 ; **15** : 413-421.
35. Madan N, Rusia U, Sharmas S, Sood SK. Occurrence, causes and control of nutritional anemia in pregnant women in India. Studies carried out during the last two decades. In: Aspect actuel des carences en fer et folates dans le monde. Hercberg S, Galan P, Dupin H. Ed. Colloque INSERM 1990 ; **197** : 55-63.
36. Coulibaly M, Costagliola D, Zittoun J et Mary JY. Evaluation de l'état nutritionnel des femmes enceintes à partir de paramètres hématologiques, suite à un déplacement de populations au nord du Cameroun. III<sup>ième</sup> Journées Scientifiques Internationales du GERM 1987 ; p. 46.
37. Flemming AF. Anemia in pregnancy in Ndola, Zambia: Frequency and aetiology In: Aspect actuel des carences en fer et folates dans le monde. Hercberg S, Galan P, Dupin H. Ed Colloque INSERM 1990 ; **197** : 75-77.
38. Hamdaoui M, Sakly R, Alguemi CC, Bennour A, Jallouli K, Doghri T. Anémie nutritionnelle de la femme enceinte dans la région de Kairouan (Tunisie). In : Aspect actuel des carences en fer et folates dans le monde Hercberg S, Galan P, Dupin H. Ed. Colloque INSERM 1990 ; **197** : 83-85.

## Dosage des Anticorps Anti-récepteurs de la TSH chez les congolais porteurs des maladies thyroïdiennes

### *Anti-TSH receptor antibodies determination in the Congolese with thyroid diseases*

Bidingija M\*, M'Buyamba Kabangu JM\*\*,  
Ditu M\*.

#### Correspondance

Bidingija M.

Service d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques, Cliniques  
Universitaires de Kinshasa

#### Summary

**Objectives:** To assess the presence of anti-TSH receptor antibodies in patients with hyperthyroidism in Kinshasa; to identify patients at higher risk for Graves disease, and, to monitor those under anti-thyroid synthesis drugs.

**Material and methods:** Anti-TSH receptor antibodies levels were compared in the sera of 53 patients with hyperthyroidism to 44 subjects with euthyroid goitre. Local reference values were obtained from sera of 20 healthy volunteers. The survey has been undertaken at the Kinshasa University Hospital from August 2000 to November 2005.

**Results:** anti-TSH receptor antibodies were found in the serum of 94.3% of patients with hyperthyroidism, in 72.7% of subjects with euthyroid goitre and none in the serum of the 20 health controls. Patients with anti-TSH receptor antibodies had a 4 fold higher risk of hyperthyroidism.

**Conclusions:** This study suggests the autoimmune origin of hyperthyroidism, and that disease in this urban population of Kinshasa; and Graves disease appears to be the main determinant of hyperthyroidism and has a risk factor for hyperthyroidism among subjects with euthyroid goitre.

**Keywords:** Anti-TSH Receptor Antibodies, Hyperthyroidism, autoimmune hyperthyroidism, the Democratic Republic of Congo.

\* Service d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques, Cliniques  
Universitaires de Kinshasa

\*\* Service de Cardiologie, Cliniques Universitaires de Kinshasa

#### Résumé

##### Objectifs :

- rechercher la présence d'anticorps anti-récepteurs de TSH chez les hyperthyroïdiens,
- identifier les candidats potentiels à la maladie de Basedow,
- suivre l'évolution des malades traités par les Anti-thyroïdiens de synthèse (ATS).

**Matériel et méthodes :** 53 hyperthyroïdiens et 44 porteurs de goitre euthyroïdien reçus en consultation d'Endocrinologie aux Cliniques Universitaires de Kinshasa du mois d'Août 2000 au mois de Novembre 2005 ont été inclus dans l'étude. Le sérum de 20 sujets sains, sans goitre ni troubles fonctionnels de la thyroïde a été analysé, pour déterminer les valeurs de référence locales. La technique du dosage de l'immunoglobuline inhibant la fixation de la TSH du malade sur le récepteur de TSH marqué à l'iode I-125 (TBII) a été utilisée.

**Résultats :** aucune trace d'anticorps anti-récepteur de TSH n'a été retrouvée dans le sérum des témoins sains ; la prévalence des anticorps anti-récepteurs de TSH a été de 94,3% chez les hyperthyroïdiens, et de 72,7% chez les goitreux euthyroïdiens ; la présence d'anticorps anti-récepteurs de TSH multiplie par 4 le risque à l'hyperthyroïdie d'origine auto-immune, surtout chez la femme soumise au stress aigu ; l'expression clinique de ce type d'hyperthyroïdie est inversement corrélée aux taux d'anticorps anti-récepteurs de TSH ( $r=-0,283$  ;  $p=0,05$ ).

**Conclusions :** L'étude a montré une origine auto-immune de l'hyperthyroïdie. La présence d'anticorps anti-récepteurs de TSH suggère, chez les hyperthyroïdiens, que la principale cause de l'hyperthyroïdie est la maladie de Basedow, et chez les porteurs de goitre euthyroïdien, qu'ils sont des candidats potentiels à l'hyperthyroïdie.

**Mots-clé :** Anticorps anti-récepteurs de TSH ; Hyperthyroïdie auto-immune ; République Démocratique du Congo (RDC)

#### Introduction

Des études antérieures menées dans les pays africains et dans notre pays en particulier, ont montré que plus de 70% des malades traités pour hyperthyroïdie présentaient un tableau clinique évocateur de la maladie de Basedow, sans preuve immunologique caractéristique de cette dernière (1-5).

En effet, l'apparition et le développement de la maladie de Basedow résultent de l'interaction de divers facteurs, notamment : les facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques (6-13).

S'il est possible d'évaluer le rôle des facteurs environnementaux (14-16), les études génétiques et immunologiques sont très difficiles à réaliser dans notre milieu, du fait de leur coût élevé et du manque d'équipement approprié. De rares études génétiques réalisées en Tunisie (13, 17, 18), en Afrique du Sud (19) ou dans notre pays (5) ne concernent que quelques gènes impliqués dans le développement de la maladie, et les résultats obtenus ne peuvent pas être généralisés à d'autres populations africaines. Du point de vue immunologique, la plupart des recherches se sont focalisées sur les anticorps anti-thyréoperoxydase (anti-TPO) ou les anticorps anti-thyroglobuline (anti-Tg), moins fréquents et non spécifiques de la maladie de Basedow, plutôt que sur les anticorps anti-récepteurs de la TSH (TRAbs), considérés comme les plus fréquents et les plus spécifiques de cette dernière (19-23).

Les buts de la présente étude étaient :

- de rechercher la présence des anticorps anti-récepteurs de la TSH (TRAbs) chez les sujets présentant les signes cliniques et biologiques d'hyperthyroïdie ;
- d'identifier les candidats potentiels à la maladie de Basedow ;
- de suivre l'évolution des malades traités aux antithyroïdiens de synthèse par rapport aux taux initiaux de TRAbs.

## Matériel et méthodes

### *Nature, cadre et période de l'étude*

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective des patients tout-venant, reçus en consultation externe d'Endocrinologie et

Métabolisme, aux Cliniques Universitaires de Kinshasa, du mois d'août 2000 au mois de Novembre 2005.

Les critères de jugement utilisés pour le suivi des patients étaient cliniques (disparition des signes fonctionnels d'hyperthyroïdie, apparition des signes d'euthyroïdie ou d'hypothyroïdie) et biologiques (contrôle des taux plasmatiques de T3, T4 et TSH).

### *Patients*

Les patients ont été répartis en deux groupes. Le premier groupe comprend 53 sujets hyperthyroïdiens (54,6 %), dont 10 hommes âgés de  $40 \pm 13,38$  ans (médiane = 45 ans; âges extrêmes : 15-53 ans) (18,9%), et 43 femmes âgées de  $37,30 \pm 12,52$  ans (médiane = 36 ans, âges extrêmes : 15-67) (81,9%); le second groupe comprenant 44 personnes avec goitre normo thyroïdien (45,4%), dont 1 homme de 51 ans (2,3%) et 43 femmes âgées de  $37,07 \pm 13,04$  ans (médiane : 34 ans ; âges extrêmes : 18-70 ans) (97,7%).

L'hyperthyroïdie était évoquée en présence des signes cliniques d'hyperfonctionnement de la glande thyroïde, à savoir : tachycardie, transpiration profuse, tremblement digital, exophtalmie, amaigrissement, troubles neuropsychiatriques en présence ou pas d'un goitre. Le diagnostic était confirmé par des taux de T4 totale (TT4) à 260 nmol/L et/ou des taux de T3 totale (T3L)  $> 2,60$  nmol/L, et par des taux bas ou indosables de TSH (valeur inférieure ou égale à 0,15 mUI/L). Chez la femme, les taux de T4 libre (T4L) et de T3 libre (TT3) devaient être supérieurs à 2,5ng/100ml et 620 pg/ml, respectivement. Les sujets ayant une sérologie anti-VIH positive ont été exclus de l'étude.

Les Congolais sans signes d'hyper- ou d'hypofonctionnement thyroïdien, mais porteurs d'un goitre de fonction normale (TT4 compris entre 65-150 n,ol/l, ou T4L

entre 1,0 – 2,5 ng/100 ml chez la femme enceinte ; et TT3 entre 1,2 -2,50 nmol/L, ou T3L entre 240-620 ng/L), et une concentration de TSH comprise entre 0,45-4,0 mUI/L ont servi de groupe contrôle. Les patients avec des signes de thyroïdite ou de thyrotoxicose factice étaient exclus de l'étude d'intérêt étaient.

Les paramètres d'intérêt étaient: l'âge et le sexe des patients, la période de l'année au début de l'hyperthyroïdie ou du goitre, la présence du goitre chez le malade ou en famille, le séjour d'au moins trois mois en zone d'endémie goitreuse, les événements stressants de la vie ayant précédé l'apparition de la maladie, le type de goitre, la parité des patientes, la présence de l'exophtalmie en famille ou avant l'apparition des signes d'hyperthyroïdie.

Ont été considérés comme événements stressants les situations suivantes : la mort d'un proche parent, le divorce, la rupture des fiançailles, l'échec à l'école ou dans les affaires, l'avortement, l'infection bactérienne ou parasitaire (paludisme).

## **Méthodes**

### *Principe du dosage*

Les TRAbs ont été dosés au Laboratoire de RIA du Centre Régional des Etudes Nucléaires de Kinshasa (CREN-K). La technique du dosage de l'immunoglobuline inhibant la fixation de la TSH du malade sur le récepteur de TSH marqué à l'iode I-125 (TBII) a été utilisée. Nous avons utilisé les trousse IVD Anti-R TSH RRA, REF A15728 certifiées sous le numéro ISO 9001/13485ISO, et commercialisées par la firme Immunotech/Beckman Coulter Compagny/France.

Les concentrations en anticorps anti-récepteurs de TSH sont exprimées en Unités

par litre (U/L). Selon les fabricants des trousse de dosage utilisées, les concentrations en anticorps inférieures à 1U/L sont considérées comme normales, tandis que les valeurs supérieures à 1,5 U/l sont considérées comme pathologiques.

### *Validation des résultats et Critères de positivité*

Pour valider nos résultats et disposer des références propres à notre laboratoire, 20 sérums provenant des sujets sains de tout sexe et de tout âge, sans signes cliniques ou biologiques d'hyper- ou d'hypothyroïdie, ni lien parental avec les sujets hyperthyroïdiens, ont été examinés, dans les mêmes conditions que les sérums des malades ou indemnes au sujet sain. Aucun de ces sérums n'avait montré une activité anti-récepteur de TSH positive. Forts de ces résultats, et en nous référant aux critères de positivité définis par les fabricants de la trousse, nous avons considéré comme pathologiques les valeurs d'anticorps supérieures à 1,5U/L.

### *Délai d'évaluation des malades traités*

En vue de comparer la réponse clinique et hormonale des malades traités aux antithyroïdiens de synthèse à celle observée ailleurs, un délai de 12 à 18 mois a été retenu pour la présente étude (7, 24-26).

### *Echographie thyroïdienne*

L'échographie thyroïdienne a été utilisée pour préciser l'échostructure thyroïdienne, dans les cas où la palpation seule ne permettait pas d'affirmer la présence des nodules thyroïdiens. Elle a été réalisée selon la technique usuelle, au moyen d'un échographe muni d'une sonde linéaire de 7,5 MHz de marque TOSHIBA TOSBEE SSA-240A (Toshiba Corporation, Toch-Ken, Japon) (27, 28).

### Analyses statistiques

La saisie des données a été effectuée à l'aide du logiciel Excel 2000, et le traitement statistique a été réalisé à l'aide du même logiciel ou du logiciel SPSS 10,0 pour Windows. La moyenne et les écart-types ont été calculés. La comparaison des moyennes a été faite par le test t de Student. La comparaison des fréquences a été effectuée au moyen du test Khi deux de PEARSON, ou par l'analyse des variances (ANOVA) dans le cas de plusieurs variables. L'analyse de régression logistique et de corrélation ont permis de déterminer la forme probable, le degré de la relation entre les différents facteurs favorisants et le risque de faire la maladie. Le seuil de probabilité de 0,05 a été choisi pour accepter la signification des résultats obtenus. Le théorème de Bayes a été appliqué pour le calcul des valeurs prédictives positives et négatives du dosage des TRAbs (29-31).

### Résultats

#### Prévalence des anticorps anti-récepteurs de TSH

La fréquence des anticorps anti-récepteurs de TSH chez les hyperthyroïdiens et les porteurs de goitre normothyroïdien est donnée au tableau 1.

**Tableau 1.** Fréquence des anticorps anti-récepteurs de TSH

| Taux d'anticorps       | Malade n(%) | Témoins n(%) | Total général | Khi-deux |
|------------------------|-------------|--------------|---------------|----------|
| Normal (<1,5U/L)       | 3 (5,7)     | 12 (27,3)    | 15 (15,5)     | p=0,022  |
| Pathologique (>1,5U/L) | 50 (94,3)   | 32 (72,7)    | 82 (84,5)     |          |
| Total                  | 53 (100)    | 44 (100)     | 97 (100)      |          |

#### Taux d'anticorps anti-récepteur de TSH selon l'âge et le sexe

L'analyse de nos données n'a pas montré une association significative entre les taux de TRAbs et l'âge des malades ( $p=0,236$ ) d'une part, ou entre ces taux et le sexe des malades, d'autre part ( $p=0,107$ ).

#### Fréquence des anticorps anti-récepteurs de TSH selon les types de goitre

a) Chez les hyperthyroïdiens : 47 des 53 hyperthyroïdiens (88,7%) étaient porteurs d'un goitre, dont 26 cas de goitre diffus toxique (55,3%) et 21 cas de goitre multinodulaire toxique (44,7%).

b) Chez les porteurs de goitre normothyroïdien : les 44 cas de goitre normothyroïdien comprenaient 10 cas de goitre diffus (22,7%) et 34 cas de goitre multinodulaire (77,3%).

La fréquence des anticorps anti-récepteurs de TSH en fonction du type de goitre est présentée dans le tableau 2.

**Tableau 2.** Fréquences des anticorps selon les types de goitre

| Taux d'anticorps | GDT n (%) | GMNT n (%) | GDE n (%) | GMNE n (%) |
|------------------|-----------|------------|-----------|------------|
| <1,5 (U/L)       | 0         | 2 (3,6)    | 3 (8,3)   | 9 (16,4)   |
| >1,5 (U/L)       | 26 (72,2) | 19 (34,5)  | 7 (19,4)  | 25 (45,5)  |
| Total            | 26 (72,2) | 21 (38,1)  | 10 (27,8) | 34 (61,8)  |

GDT=Goitre Diffus Toxique; GMNT= Goitre Multi nodulaire Toxique;  
GDE= Goitre Diffus Euthyroïdien ; GMNE= Goitre Multi nodulaire Euthyroïdien

#### Taux moyens d'anticorps des TRAbs selon les types de goitre toxique

Les taux moyens des anticorps anti-récepteurs de TSH observés chez les porteurs de goitre toxique sont consignés dans le tableau 3.

**Tableau 3.** Taux moyens des TRAbs selon le type de goitre toxique

| Type de goitre                           | Nbre des cas<br>n(%) | TRAbs (moyenne)<br>test t    |
|------------------------------------------|----------------------|------------------------------|
| Goitre diffus toxique                    | 26 (57,8)            | 39,11 ± 34 U/L               |
| Goitre<br>mono/multinodulaire<br>toxique | 19 (42,2)            | 58,8 ± 38,5 U/L<br>(p=0,108) |

#### *Exophtalmie, type de goitre et TRAbs*

Chez 45 hyperthyroïdiens goitreux avec une activité anti-récepteur de TSH positive, l'exophtalmie était observée chez 11 de 19 patients porteurs de goitre multinodulaire (57,9%), alors qu'elle était présente chez 15 de 26 patients porteurs de goitre diffus (57,7%) (p>0,05).

Le tableau 4 présente les taux moyens d'anticorps selon le type de goitre chez les sujets hyperthyroïdiens.

**Tableau 4.** Exophtalmie selon les taux moyens d'anticorps (U/L) et le type de goitre

| Exophtalmie | GDT |             | G.MNT |              | Sans goitre |            |
|-------------|-----|-------------|-------|--------------|-------------|------------|
|             | n   | Anticorps   | n     | Anticorps    | n           | Anticorps  |
| Présente    | 15  | 40,4±33,9   | 11    | 1163,7± 35,5 | 2           | 13 U/L     |
| Absente     | 7   | 30,2 ± 32,8 | 16    | 44,5 ± 42,0  | 3           | 26,7± 30,1 |
| Total       | 22  | 37,1 ± 33,1 | 27    | 52,3 ± 39,9  | 5           | 19,8± 19,3 |

Les taux moyens des TRAbs étaient plus élevés chez les patients exophtalmiques porteurs de goitre mono- ou multinodulaire toxique (63,8 ± 35,6 U/L), que compare à ceux ayant un goitre diffus toxique (40,5 ± 34 U/L) (p<0,001).

#### *Relations entre les taux d'anticorps, les hormones thyroïdiennes et la TSH*

L'analyse de présents résultats n'a pas montré une association significative, entre les taux des TRAbs et les taux de T3 (r=0,190 et p=0,63) d'une part, et d'autre part entre les taux des TRAbs et ceux de T4 (r=145 et p=0,161) chez les hyperthyroïdiens ou les témoins. Cependant, les taux moyens de T3 sont plus élevés chez les témoins ayant une activité anti-récepteur de TSH positive (1,88 ± 0,38 U/L), comparativement au groupe

contrôle avec une activité anti-récepteur de TSH négative (1,88±0,38U/L vs 1,64±0 ; 30U/L : p=0,04).

Néanmoins, il existe une association négative entre les taux des TRAbs et l'état clinique des hyperthyroïdiens (r=-0,283 et p=0,05) d'une part, et d'autre part, entre les taux d'anticorps et les concentrations plasmatiques de TSH (r = -0,230 et p = 0,025).

#### *Evolution des hyperthyroïdiens*

Deux périodes distinctes ont été considérées dans l'évaluation de l'évolution des hyperthyroïdiens traités par les antithyroïdiens de synthèse (ATS).

La première période allait du début du traitement par les ATS jusqu'à 18 mois et la seconde, du 19<sup>e</sup> au 62<sup>e</sup> mois de traitement.

#### *Evolution après le traitement médical de 12-18 mois*

Quarante-trois des 53 hyperthyroïdiens (81,1%) régulièrement traités étaient réexaminés 12 à 18 mois après le début des ATS, alors que 10 malades étaient perdus de vue (18,9%). Une rémission persistante était observée chez 32 des 43 patients revus au cours de cette période (64%), tandis que les 11 malades restants (26%) étaient encore dans un état d'hyperthyroïdie. Le type anatomique ou l'existence du goitre n'avait aucune influence sur l'évolution de l'état fonctionnel de la glande. L'évolution des malades revus après ce délai est illustrée dans le tableau 5.

**Tableau 5.** Evolution des sujets selon les taux initiaux anticorps (12-18 mois)

| Rémission   |    |                 | Non rémission |                 |  | Total revus |                 |
|-------------|----|-----------------|---------------|-----------------|--|-------------|-----------------|
| Goitre      | n  | Anticorps (U/L) | n             | Anticorps (U/L) |  | n           | Anticorps (U/L) |
| GDT         | 13 | 30,6±24,1       | 5             | 60,3± 41,8*     |  | 18          | 38,9±31,7       |
| GMNT        | 15 | 53,5±39,8*      | 5             | 73,9 ± 35,9     |  | 20          | 58,6±39,0       |
| Sans goitre | 4  | 6,5 ±8,1        | 1             | 90,0            |  | 5           | 23,2±37,9       |
| Total       | 32 | 39,9±35,4       | 11            | 62,2±36,1       |  | 43          | 46,2±37,3       |

Différence significative à 0,05 ; n= Nombre de cas

Chez les hyperthyroïdiens sans goitre, 4 patients ayant des taux très faibles des TRAbs ( $(6,6 \pm 8,1 \text{ U/L})$ ) étaient en rémission persistante, tandis que les 2 autres malades qui avaient des taux des TRAbs avoisinant 90 U/L étaient restés en hyperthyroïdie.

#### Evolution au-delà de 18 mois

Trente et un des 50 hyperthyroïdiens avec une activité anti-récepteur de TSH positive (62%) étaient réexaminés après un temps moyen de  $32,7 \pm 11,5$  mois (limites extrêmes : 19 et 62 mois) depuis le début du traitement par des ATS.

L'acquisition d'un état persistant d'euthyroïdie était observée chez 21 des 31 patients (67,7%) après une seule cure d'ATS, alors que de faibles doses d'ATS (5 mg de Strumazole ou 25 mg de Propylthiouracile par jour) étaient nécessaires pour garder les 10 autres malades (32,3%) dans un état d'euthyroïdie.

Tenant compte du type de goitre, nous avons observé que l'état d'euthyroïdie persistant était maintenu chez des patients avec un goitre diffus toxique (42%) ayant des taux modérés de TRAbs ( $35,97 \pm 28,3 \text{ U/L}$ ), en comparaison avec ceux ayant un goitre multinodulaire toxique (16%) et des taux moyens de TRAbs élevés ( $62,9 \pm 38,1 \text{ U/L}$ ) ( $p=0,05$ ). En effet, le nombre d'hyperthyroïdiens avec un goitre multinodulaire toxique montre une chute d'environ 50% (de 15 à 8 malades) chez les malades revus après 19 mois de traitement ( $p=0,05$ ) (tableau 6).

**Tableau 6.** Evolution des sujets selon les taux moyens initiaux des anticorps

| Rémission   |                     | Non rémission |                 | Total des malades revus |                  |
|-------------|---------------------|---------------|-----------------|-------------------------|------------------|
| Goitre      | Anticorps (U/L)     | n             | Anticorps (U/L) | n                       | Anticorps (U/L)  |
| GDT         | 13 <b>35,9±28,3</b> | 5             | 46,7±44,6       | 18                      | <b>38,3±31,4</b> |
| GMNT        | 8 <b>62,9±38,1*</b> | 4             | 64,92±40,1      | 12                      | 65,2±37,0        |
| Sans goitre | 0                   | 1             | 17,0            | 1                       | <b>17,0</b>      |
| Total       | 21 45,7±34,0        | 10            | 53,7±40,9       | 31                      | 48,0±35,6        |

\* Différence significative à 0,05 ; n= Nombre de cas

#### Valeur Prédictive du test

La valeur limite inférieure de la normale étant fixée à une concentration d'anticorps égale à 1,5U/L, nous avons considéré comme résultat du test positif (T+), les concentrations d'anticorps supérieures à 1,5 U/L, et comme résultat du test négatif, les concentrations d'anticorps inférieures à 1,5 U/L. Avec une prévalence hospitalière de l'hyperthyroïdie de 2‰ (5) et une sensibilité de 60-90% (20), l'application du théorème de Bayes (29-31), donne pour le test, une valeur prédictive positive (VPP) de 25,7%, et une valeur prédictive négative (VPN) de 99,9%.

#### Les déterminants de l'hyperthyroïdie

L'étude a montré que 94,3% des hyperthyroïdiens et 72,7% goitreux ethyroïdiens ont des taux pathologiques d'anticorps. En analyse univariée, aucune association significative n'a été trouvée entre les divers facteurs de risque présumés et l'hyperthyroïdie, à savoir : le sexe et l'âge des patients, le moment d'apparition des symptômes au cours de l'année, la présence du goitre en famille, le goitre préexistant, le diabète sucré, la parité, le séjour prolongé en zone d'endémie goitreuse, et le type de goitre ( $p>0,05$ ).

Par contre, l'analyse bi-variée a montré que l'hyperthyroïdie est associée positivement à la présence des TRAbs ( $p=0,022$ ), et que les sujets ayant une activité anti-récepteur de TSH positive ont 4 fois plus de risque de développer l'hyperthyroïdie que ceux ayant une activité anti-récepteur de TSH négative (OR=3,984 ; I.C. 95% : 1,152-13,781).

L'analyse de régression logistique multiple a montré que le stress et les TRAbs sont les principaux déterminants du risque à l'hyperthyroïdie et ces deux variables prises ensemble permettent de prédire la survenue de l'hyperthyroïdie chez 48% des sujets

exposés, soit à peu près 1 personne sur 2 (tableau 7).

**Tableau 7.** Les déterminants de l'hyperthyroïdie

| Variable             | $\beta$ | E.S   | p     | OR<br>(IC.95%)  |
|----------------------|---------|-------|-------|-----------------|
| Constante            | -1,101  | 0,464 | 0,018 |                 |
| Stress (1)<br>vs non | 0,993   | 0,497 | 0,046 | 1,018-<br>7,153 |
| TRabs                | 0,018   | 0,007 | 0,011 | 1,004-<br>1,033 |

E.S =Erreur standard ;  $\beta$ =constante ; p=Valeur de p; OR= Odds Ratio ;

IC. 95%= Intervalle de confiance de 95%.

TRabs= Anticorps anti-récepteurs de TSH

## Discussion

### *Prévalence des anticorps et leur valeur diagnostique*

A l'issue de cette étude, 94,3% des sujets hyperthyroïdiens testés avaient, non seulement une activité anti-récepteur de TSH dans leur sérum, mais également de très fortes concentrations de cette dernière. Cette prévalence dépasse celle rapportée par Zouvanais et collaborateurs en Afrique du Sud (83%) (32), et confirment celles rapportées dans les pays industrialisés (7, 11, 33-35).

La recherche d'anticorps chez 44 porteurs de goitre euthyroïdien a montré que 32 d'entre eux avaient une activité anti-récepteur de TSH positive dans leurs sérums (73%), alors que celle-ci était absente chez le reste des malades (27,3%) ( $p < 0,01$ ). Bien que les méthodes de détection utilisées ne soient pas les mêmes, il y a lieu de constater que nos résultats concordent avec ceux rapportés par Smyth et collaborateurs [33], dans une étude chez 27 américains porteurs de goitre euthyroïdien. Selon ces auteurs, 14 de ces malades (52%) avaient, non seulement des titres élevés de TRAbs, mais également des taux moyens de T3 plus élevés que ceux des 13 goitreux n'ayant pas d'activité anti-récepteur de TSH.

Les anticorps anti-récepteurs de TSH étant à l'origine de la maladie de Basedow, leur détection chez un patient hyperthyroïdien a, théoriquement du moins, une grande valeur diagnostique pour la maladie. Par contre, leur présence chez les goitreux euthyroïdiens soulève la question de savoir quelle est leur signification fonctionnelle ?

### *Valeur prédictive du dosage des anticorps*

La valeur prédictive positive (VPP) du dosage des TRAbs est très faible (25,7%). Cette faiblesse s'explique à la fois par la faible prévalence de l'hyperthyroïdie à Kinshasa d'une part, et par le fait que les techniques de dosage utilisées ne permettent pas de distinguer les TSAbs des TSBabs, d'où la possibilité de détecter en même temps, et les vrais et les faux malades (34, 35). C'est à cause de ce manque de spécificité qu'il est peu recommandé de recourir à cette technique pour des raisons diagnostiques, en présence des signes cliniques fortement suggestifs de la maladie de Basedow (34, 35).

La sensibilité du test varie entre 60 et 90% selon Dominique Bernard (20). La valeur prédictive négative calculée montre une sensibilité de 100% pour le diagnostic de la maladie de Basedow, et plus particulièrement pour les cas présentant un tableau clinique inhabituel.

En présence des taux très élevés de TRabs chez les hyperthyroïdiens et les porteurs de goitre euthyroïdien, nous ne saurions douter de la participation de l'auto-immunité dans la genèse de l'hyperthyroïdie observée dans notre milieu, bien que cette découverte suscite la question de savoir quel est le vrai état clinique et biologique de porteurs de goitre euthyroïdien. En effet, ces résultats préliminaires laissent penser que la principale cause de l'hyperthyroïdie dans

notre milieu est la maladie de Basedow, et pourrait ainsi confirmer nos observations cliniques antérieures (5) et les données de la littérature, qui considèrent la maladie de Basedow comme cause d'hyperthyroïdie dans 95-98% de cas (7).

#### *Signification fonctionnelle*

Du point de vue fonctionnel, trois types d'anticorps anti-récepteur de TSH ont été décrits : 1) les anticorps anti-récepteurs de TSH, qui stimulent l'adénylcyclase AMPc-dépendant, et sont responsables de l'hyperthyroïdie et du goitre ; et sont désignés par TSAb, 2) les anticorps anti-récepteurs de TSH, qui bloquent la fixation et l'action de la TSH sur son récepteur ; ils sont à l'origine de l'hypothyroïdie et de l'atrophie thyroïdienne, ils sont désignés par TSH receptor blocking antibodies (TSBAb), et enfin, 3) les anticorps anti-récepteurs de la TSH neutres, qui ne stimulent pas le récepteur et ne bloquent pas non plus son action (11).

L'existence simultanée de deux types d'anticorps a été retrouvée dans 18,5% des cas de maladie de Basedow, et peuvent également coexister chez un même individu, mais dans des proportions qui n'étaient pas nécessairement identiques (11, 34, 36). Chez pareils malades, l'apparition des signes cliniques d'hyper- ou d'hypothyroïdie et la sévérité de la maladie dépendraient de la concentration en anticorps anti-récepteurs de TSH et de la sensibilité du récepteur de TSH à l'anticorps dominant (11, 12, 33-39).

En rapport avec nos données, la présence d'une activité anti-récepteur de TSH positive chez 32 des 44 porteurs de goitre normothyroïdien pourrait suggérer la possibilité d'une thyroïdite chronique, telle qu'une thyroïdite de Hashimoto ou une thyroïdite indolore. En effet, il a été

démonstré, que dans les pays industrialisés, une thyrotoxicose peut apparaître dans 1-20% des cas au stade précoce et transitoire de la thyroïdite de Hashimoto (6, 7, 9), et qu'une thyroïdite indolore peut, soit s'associer à une maladie de Basedow (10-15% des cas), soit être cause d'une hyperthyroïdie du post-partum dans 80% des cas (40). Or, aucun des 32 goitreux euthyroïdiens ayant une activité anti-récepteur de TSH positive n'avait, ni une histoire suggestive d'une thyrotoxicose ni la notion d'accouchement avant la survenue du goitre. La recherche des anticorps anti-thyréoperoxydase et/ou anti-thyroglobuline seraient d'une très grande utilité, car ces anticorps sont beaucoup plus spécifiques de thyroïdite chronique auto-immune que les anticorps anti-récepteurs de TSH déterminés dans la présente étude (20).

Le groupe contrôle présentant une activité anti-récepteur de TSH positive sans signes de thyrotoxicose pourraient aussi être considérés comme cas de maladie de Basedow infra-clinique (9, 10, 41). Dans ce cas, l'absence de signes toxiques serait la conséquence, soit d'une inhibition directe du récepteur de la TSH hypophysaire par l'hormonothérapie thyroïdienne (42), soit d'une inhibition par le mécanisme de feedback négatif, de la sécrétion de la TSH hypophysaire.

Certains auteurs ont suggéré que l'évolution de ces cas vers une hyperthyroïdie serait bloquée par l'ingestion de certaines substances, telles que les racines de manioc, le mil, le millet, le soja, les choux, les arachides (6, 43). En attendant la confirmation de ces hypothèses, nous pouvons postuler que les porteurs de goitre normothyroïdien présentant une activité anti-récepteur de TSH positive devraient être considérés comme des candidats potentiels à

la maladie de Basedow, et qu'ils devraient bénéficier d'une attention particulière et éviter de s'exposer à tout facteur susceptible de précipiter la survenue de l'hyperthyroïdie.

#### *Relations entre activité anti-récepteur de TSH, taux de T3, T4 et TSH*

L'absence de liaison directe entre les taux d'anticorps et l'état clinique des malades, ou entre les premiers et les taux d'hormones thyroïdiennes, a été signalée avant nous par de nombreux auteurs (11, 34, 44). Pour expliquer ce manque de corrélation, les auteurs évoquent l'hétérogénéité des anticorps, le changement de leur structure au cours du temps, et le fait que la réponse du malade dépend à la fois, de la concentration d'anticorps circulants et de l'affinité de la fraction prépondérante de ces derniers vis-à-vis des sites du récepteur. C'est à cause de cette hétérogénéité que les méthodes biologiques utilisant les préparations cellulaires pour mesurer les effets biologiques des anticorps ont l'avantage sur les dosages radioimmunologiques, car elles permettent de détecter des modifications fonctionnelles liées à l'hétérogénéité de ces derniers (45).

Par contre, le présent travail a montré une association négative entre les taux d'anticorps et ceux de la TSH circulante ( $r = -0,230$  ;  $p = 0,025$ ). En effet, une des caractéristiques de l'hyperthyroïdie primaire est que le mécanisme de feed-back négatif est conservé et reste opérationnel tout au long de la maladie. L'hyperproduction prolongée et autonome des hormones thyroïdiennes induite par les anticorps entraîne l'augmentation des taux de ces dernières, ainsi que de leurs fractions libres. Les concentrations supra-physiologiques de fractions libres de T3 et T4 agissent sur les récepteurs hypophysaires et/ou hypo-

thalamiques, et inhibent la sécrétion de TSH, dont les taux circulants s'effondrent. Ce faisant, un grand nombre de sites du récepteur de TSH restent libres, et peuvent dès lors être occupés et stimulés par les anticorps anti-TSH, en fonction de leur nombre ou de leur affinité vis-à-vis de ces sites, et ce, au détriment de la TSH (11, 34).

#### *Diagnostic de l'exophtalmie*

La présence de l'exophtalmie chez un malade euthyroïdien est une indication pour le dosage des anticorps anti-récepteur de TSH (41, 46-48). Vingt-huit des 53 malades hyperthyroïdiens (52,8%) avec une activité anti-récepteur de TSH positive avaient une exophtalmie uni- ou bilatérale. Ces chiffres se situent au-dessus des 25-40% des cas rapportés dans les pays développés par Sai-Ching (7), Morax (47) et Ginsberg (49). L'analyse de ces 28 cas en fonction du type de goitre a montré que l'exophtalmie était indifféremment associée au goitre diffus (28,3%) et au goitre multi nodulaire (21%) ( $p > 0,05$ ), et qu'elle était présente chez 3,8% des hyperthyroïdiens sans goitre.

Nos résultats confirment ainsi la plus grande fréquence de l'atteinte oculaire au cours de l'hyperthyroïdie, et son association avec un goitre multinodulaire a été également signalée par Grammaticos et al. (50) chez les hyperthyroïdiens grecs. Aussi, l'association entre le goitre multinodulaire et l'exophtalmie pourrait traduire l'origine auto-immunitaire de ce type de goitre, comme c'est le cas dans certaines zones pauvres en iode, où la multinodularité résulterait de multiple remaniements structuraux du parenchyme thyroïdien en réponse à la stimulation chronique de la thyroïde par la TSH (15, 43, 47, 50-53). La découverte chez nos hyperthyroïdiens porteurs de goitre multinodulaire toxique des

taux moyens d'anticorps plus élevés ( $63,8 \pm 35,6$  U/L) par rapport aux porteurs de goitre diffus toxique ( $40,5 \pm 34$  U/L) ( $p < 0,001$ ) conforte suffisamment cette hypothèse.

#### *Les déterminants de l'hyperthyroïdie*

L'analyse de régression logistique multiple a montré que le stress et les anticorps anti-récepteurs de TSH constituent les principaux déterminants de l'hyperthyroïdie dans cette série.

Le rôle déclenchant du stress émotionnel sévère, ou du stress tout court, est illustré par la survenue de la maladie de Basedow, le plus souvent, très peu de temps après le décès d'un être cher, d'une mésentente en famille ou d'une agression brutale d'une part, et d'autre part, par un retour à l'état euthyroïdien et un fonctionnement normal du système immunitaire au moment où l'organisme se remet de son stress (1, 54-55). Les mécanismes d'action du stress sont multiples et très complexes.

Pour certains auteurs, le stress psychique, social ou familial entraînerait la diminution de la fonction des lymphocytes T suppresseurs et le nombre des lymphocytes T effecteurs (cytotoxiques). Dans ce contexte, le stress augmenterait le pourcentage des lymphocytes CD4 et diminuerait le nombre des lymphocytes CD8, précipitant ainsi la survenue de l'hyperthyroïdie, du fait de l'incapacité des lymphocytes T suppresseurs d'inhiber les lymphocytes T auxiliaire et d'empêcher ces derniers à stimuler la production d'anticorps par les plasmocytes. Et enfin, certains auteurs ont soutenu que le stress stimulerait la production de TSH, et éventuellement la production des hormones thyroïdiennes (56).

Etant donné l'interdépendance fonctionnelle des systèmes immunitaire, endocrinien et nerveux, l'on peut comprendre pourquoi un

stress important est susceptible de provoquer des modifications du système immunitaire, et d'entraîner la production des anticorps dirigés certains constituants de la thyroïde, dont le récepteur de TSH qui fait l'objet de la présente étude, et qui, en mimant l'action de cette dernière, conduit au développement et à l'apparition de l'hyperthyroïdie (7, 57-59).

Or, l'interaction entre le stress et les TRAbs n'explique, selon la présente étude, qu'une infime partie de nos cas (12%). Ce faible pourcentage peut être expliqué, soit par la taille réduite de notre échantillon, soit par le fait que l'apparition de la maladie nécessite la présence d'autres facteurs ou d'autres combinaisons des facteurs que celles explorées dans la présente étude, sans oublier le rôle déterminant d'une prédisposition génétique à l'hyperthyroïdie.

#### **Conclusions**

La présente étude montre une origine vraisemblablement auto-immune de l'hyperthyroïdie. La présence d'une activité anti-récepteur de TSH positive suggère, chez les hyperthyroïdiens, que la principale cause de l'hyperthyroïdie est la maladie de Basedow, et chez les porteurs de goitre euthyroïdien, que ces derniers sont des candidats potentiels à l'hyperthyroïdie. Il existe une association significative entre le sexe féminin, les événements stressants de la vie et l'hyperthyroïdie. La VPN élevée de ce test rend hasardeuse la possibilité de penser à une origine d'hyperthyroïdie autre que l'origine auto-immune lorsque ce test est réalisé dans les conditions recommandées par les fabricants.

#### **Remerciements**

*Nous remercions sincèrement les autorités de l'ISORBE/Italie, pour le soutien moral et financier mis à notre disposition pour la réalisation de la présente étude. Nos remerciements s'adressent*

également à Madame Hélène Nzuzi et à Monsieur Dieudonné Nianga du laboratoire de Médecine Nucléaire du CREN-K, pour avoir accepté de traiter et d'analyser les échantillons qui font l'objet de la présente étude.

## Références

1. Fedala NF, Chentil F. L'hyperthyroïdie du sujet âgé en zone d'endémie. A propos de 166 cas. [Abstract]. *Ann. Endocrinol.* 2004; **65**; 4 : 320.
2. Kamaoun M, Ftouhi B, Ben Brahim A *et al.* Epidémiologie de la pathologie thyroïdienne dans un service d'épidémiologie à Tunis, Tunisie. [Abstract]. *Ann. Endocrinol.*, 2004; **65**, 4 : 325.
3. Bouzid C, Kamoun M, Chihaoui M *et al.* Diagnostic, traitement et évolution de la maladie de Basedow. A propos de 52 cas. [Abstract]. *Ann. Endocrinol.*, 2004; **65**, 4 : 316.
4. Mbadinga H, *et al.* Hyperthyroïdies: Aspects étiologiques et cliniques. Etude de 72 cas au CHU de Brazzaville (Congo). *Médecine d'Afrique Noire* ; 1997 ; 44, n° 6.
5. Bidingija M, Lukoji JP, Kasiam L *et* Ditu MP. L'hyperthyroïdie en milieu Congolais : A propos de 120 cas observés aux Cliniques Universitaires de Kinshasa. *Congo Médical* 2004, **3**, 13 : 1111-1120.
6. Hoffenberg R. Pathology of hyperthyroidism I: Etiology of hyperthyroidism I. *British Medical Journal*, 1974, **3**: 452-510.
7. Sai-Ching Jim Yeung & Alice Cua Chin. Graves disease. Available from: URL.: eMedicine Journal, January 30, 2002, Volume 3, n°1.
8. Allannic H, Genetet N, Edan G, Merdrignac G, Simon M, Genetet B. Anomalies de l'immunité cellulaire dans la maladie de Basedow traitée par antithyroïdiens de synthèse : Incidence sur le pronostic. *Path Biol*, 1987, **35**, 10: 1333-1338.
9. Bach J.F. Les maladies auto-immunes dues aux anticorps anti-récepteurs. *Triangle XXV* 2/3, 1985.
10. Bernier MO, Aurengo A, Leenhardt L. Hyperthyroïdie: étiologie, physiopathologie, diagnostic, évolution, traitement. *Rev. Prat* 2001, **51**:1023-1031.
11. Cho BY. Clinical Applications of TSH Receptor Antibodies in thyroid diseases. *J Korean Med Sci* 2002 ; **17**: 293-301.
12. Chritakov DA, Turakulov RI. CTLA-4 and its role in autoimmune thyroid disease (review). *Journal of Molecular Endocrinology* 2003; **31**: 21-36.
13. Hadj Kacem H, Bellassoued M, Bougacha-Elleuch N, Abid M, Ayadi H. CTLA-4 gene polymorphism in Tunisian patients with Graves' disease. *Clin Immunol* 2001 Dec; 101, **3**: 361-365.
14. Benabed K, Chegdali O, Kabbaj N, Errabih I, Mohammadi MA and Alaoui B. Les dysthyroïdies induites par l'interféron alpha (INFA) : Etude prospective de 585 cas d'hépatite virale chronique C traitées par INFA. [Abstract]. *Ann Endocrinol* 2004; **65**, 4 : 322.
15. Bruno de Benoist, Delange F. La carence iodée : bilan et perspectives pour le futur. *Cahiers d'études et de recherches francophones/santé*.vol.12, n°1, Jan-Fév 2002 : 9-17 Micronutriments.
16. Delange F. Risks and benefits of iodine supplementation. *The Lancet* vol. 1988; **351**(28): 923-924
17. Mnif M, Charfi N, Maalej A, Jouida J, Abid M. Maladies auto-immunes thyroïdiennes familiales. A propos de 71 cas. [Abstract]. *Ann. Endocrinol.* 2004; **65**, 4 : 322.
18. Charfi N, Feki Mnif M, Elleuch N, Jouidaé J, Abid M. Prédisposition aux maladies auto-immunes thyroïdiennes au sein d'une famille multiplexe. Etude d'un suivi de 15 ans. [Abstract]. *Ann. Endocrinol.* 2004; **65**, 4: 323.
19. Kalk WJ, Kalk J. Incidence and cause of hyperthyroidism in blacks. *S. Afr. Med. J.* 1989, Feb 4; **75**, 3: 114-117.
20. Dominique Bernard, Bernard Conte-Devolx et Brigitte Granel : Question n°116 : Pathologies auto-immunes : Aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes du traitement. Auto-immunité. Available from : <http://www.assim.refer.org/autoidb.htm>.
21. Hawa MI, Picardi A, Costanza F *et al.* Frequency of diabetes and thyroid autoantibodies in patients with autoimmune endocrine disease from Cameroon. *Clinical Immunology* 2006 February-March; volume **118**; (2-3): 229-232.
22. Ntyonga PMP. Gabonese thyroid pathology in a hospital milieu in Libreville: 137 cases. *Bull Soc Pathol. Exot* 1998; **91**, 3:226-230.
23. Sidibe EH, Sow AM. Basedow disease and pregnancy in black african population. epidemiology and interrelations in 51 pregnancies. *Rev Gynec. Obst.* 1995; **90**, 3 : 123-137.
24. Wallaschofski H, Muller D, Georges P and Paschke R. Induction of TSH-receptor antibodies in patients with toxic multinodular goiter by radioactive treatment. *Horm Metab Res* 2002 Jan, **34**, 1: 36-39.
25. Liu C, Duan Y, Wu X. Prospective study on the relationship between treatment duration of antithyroid drug and remission rate of

- Graves'disease. *Zhonghua Yi Wue Za Zhi*. 2000 Nov, **80**, **11** : 835-837.
26. Bhalla A. Davis, Orlander PR, Kermani A. Goiter, Toxic Nodular. Available from: Medicine Specialites "Endocrinology" Thyroid, 2005 November 18.
27. Mpoyo MW, Kabeya KJM, Lelo TM, Malenga MP, Bidingija MJ, Ditu MS. Apport de l'échographie dans l'exploration de la glande thyroïde cliniquement normale chez l'adulte congolais. *Congo Médical* 2004, **3**, 15: 1372-1378.
28. Chang TC, Hong CT, Chang SL, Hsieh HC, Liaw KY, How SW. Correlation between sono-graphy and pathology in thyroid diseases. *J Formos Med Assoc*. 1990; **89**(9): 777-783.
29. Gentilini M, Duflo B, Danis M *et al*. 5. Eléments d'Epidémiologie en zone tropicale. Eléments de Biostatistique. In : Médecine Tropical ; 4<sup>e</sup> éd, Médecin-Sciences. 1986. Flammarion. Paris.
30. John Harbert. Thyroid. In: Textbook of Nuclear Medicine II: Clinical Applications. Lea &Febiger (eds). 1984. Philadelphia.
31. M. Goris *et al*. A short introduction to Bayes'Theorem. In: Mosby's Manual of Nuclear Medicine Procedures, 3th Ed; The C.V. Mosby Co, 1981. Toronto. London.
32. Zouvanis M, Panz VR, Kalk WJ, Joffe BI. Thyrotropin receptor antibodies in black South Africa patients with Grave's disease and their response to medical therapy. *J Endocrinol Invest*. 1998, **21**(11): 771-774.
33. Smyth PPA, Neylan D & O'Donovan DK. Prevalence of thyroid-stimulating antibodies in goitrous disease assessed by cytochemical section bioassay. *J. Clin. Endocr. Metab*. 1982;**54**: 357.
34. Gupta M.K. Thyrotropin -receptor antibodies in thyroid diseases: advances in detection techniques and clinical applications. *Clinica Chimica Acta* 2000 ; **293**: 1-29.
35. Kashiwai T, Hidaka Y, Takano T *et al*. Practical treatment with minimum maintenance dose of anti-thyroid drugs for prediction of remission in Graves'disease. *Endocr. J*. 2003 **50** (1): 45-49.
36. Takasu N, Oshiro C, Akamine H *et al*. Thyroid stimulating antibody and TSH-binding inhibitor immunoglobulin in 277 Graves'patients and in 686 normal subjects. *J. Endocrinol. Invest* **20**, 1997: **20**:452:461.
37. Tada H, Mizuta I, Takano T *et al*. Blocking-type anti-TSH receptor antibodies and realltion to responsiveness to anti-thyroid drug therapy and remission in Graves'disease. *Clin endocrine (Oxf)*. 2003;**58** (4): 403-408.
38. Accchia E, Concetti R, Borgoni F, Cetani F, Fenzi GF, Pinchera A. Assays of TSH-receptor antibodies in 576 patients with various thyroid disorders: their incidence, significance and clinical usefulness. *Autoimmunity* 1989; **3**(2): 103-112.
39. Le Berre JPh, Rousseau Cl, Dupuy O, Bordier L, Begin HIA. La survenue d'une maladie de Basedow: un accident évolutif surprenant d'une hypothyroïdie auto-immune. *Ann. Endocrinol.* , 2004; **65**, 4 : 312.
40. Walfish PG. Post-partum thyroid dysfunction and autoimmunity. *Thyrobuletin*, Vol 7, n°2, 2000; rev 1985.
41. Kashiwai T, Tada H, Asas K, Hidaka Y, Tamaki H, Iwatani Y *et al*. Significance of thyroid stimulating antibody and long-term follow up in patients with euthyroid Graves disease. *Endocrinol J*, 1995; **42**(3): 405-412.
42. Ermans AM, Bastenie PA, Galperin H, Beckers C, Van den Schrick HG and M. De Visscher. Endemic goiter in the Uele region. II. Synthesis and secretion of thyroid hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1961; **21**: 996-1005.
43. Brokken LJ, Viersinga WM, Prummel MF. Thyrotropin receptor autoantibodies are associated with continued thyrotropin suppression in treated euthyroid Graves'disease patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2003;**88**(9): 4135-4138.
44. Jameson JL, Weetman AP. Disorders of Thyroid gland. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, 15<sup>th</sup>, Mc Graw-Hill Co; 2001: 2060-84. New-York-Toronto-London.
45. Laurence LM and Spencer CA. Laboratory Medicine. Practice Guidelines. Laboratory support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease. National Academy of Clinical Biochemistry, 2002.
46. Kubo T, Toki J, Kado Y *et al*. Thyroid stimulating antibody in patients with euthyroid Graves disease. *Endocr. Journal* 2000 ; **47**(2): 197-201.
47. Morax S, Mehrad H. Exophtalmie. *Rev. Prat*. 2000 ; **50** : 1223-1229.
48. Marino M, Lisi S *et al*. Identification of thyroglobulum in orbital tissues of patients with thyroid-associated ophtalmopathy. *Thyroid* 2001; **11**(2): 177-185.
49. Ginsberg Jody. Diagnosis and management of Graves'disease. *CMAJ* 2003; **168** (5): 575-585.
50. Grammaticos P, Vasiliou O, Papanastasiou E *et al*. The clinical and laboratory findings in Graves'multinodular type disease. *Hell J Nucl Med*. 2006; **9**(1): 53-59.
51. Hatton MP and Rubin PA. The Pathophysiology of thyroid-associated

- ophthalmopathy. *Ophtalmol Clin North Am* 2002; **15**(1):113-119
52. Mishra A, Mishra SK. Thyroid nodules in Graves' disease: implications in an endemically iodine deficient area. *J. Postgrad Med* 2001; **47**(4): 244-247.
  53. Reinwein D, Benker G, König MP, Pinchera A, Schatz H, Schleusener H. Clinical aspects of hyperthyroidism in areas of different supplies of Iodine. Results of a European prospective study. *Schweiz Med Wochenschr* 1987; **117**(34): 1245-1255.
  54. Schlienger JL, Goichot B, Grunenberger F. Une énigme auto-immune exemplaire: la thyroïdite du post-partum. *Rev. Prat. Méd. Gén*, 12, 1988 ; **413** : 23-25.
  55. Radosavljevic V, Jarkovic S, Marinkovic J, Vujovic M. Social support and family relations in Graves'Basedow disease. *Vojnosanit Pregl* 1995; **52**(6): 575-578.
  56. Pintor AB, Barremechea EA, Laureta EG, Ligon RA. Stressful Life events and Graves'disease: Results of a Case Control study. *World Journal of Nuclear Medicine* 2003; **2**(2) : 126-132.
  57. Benvenga S, Lapa D, Trimarchi F. Don't forget the thyroid in the etiology of psychoses. *Am J Med*, 1, 2003; **115**: 159-160.
  58. ukao A, Takamatsu J, Murakami Y, Sakakane S, Miyauchi A, Kuma K *et al*. The relationship of psychological factors to the prognosis of hyperthyroidism in antityoid drug-treated patients with Graves'disease. *Clinical Endocrinology* 2003; **58**: 550-559.
  59. Yoshiuchi K, Kumano H, Nomura S, Yoshimura H, Ito K, Kanaji Y *et al*. Psychosocial factors influencing the short-term outcome of antithyroid drug therapy in Graves'disease. *Psychosom. Med.* 1998 ; **60**(5): 592-596.

## Aspects échographiques de la glande thyroïde chez la femme enceinte à Lubumbashi *Ultrasonographical thyroid features in pregnant woman in Lubumbashi, DR Congo*

Twite KE\*, Habimana L\*\*, Bernard P\*\*, Donnen P\*\*\*, Makenga JC\*\*, Kat KF\*, Kitwa KE\*, Mpoyo KE\*, Twite BE\*, Kalwaba KS\*, Gruson D\*\*, Mutamba LG\*, Kalenga MK\*, Robert A\*\*.

### Correspondance

Groupe de recherche PIC Iode Université de Lubumbashi

### Summary

**Background.** Thyroid gland is prone to several modifications during pregnancy such as change in the volume and malignant transformation of benign nodules.

**Objective.** To describe morphological changes of thyroid gland in pregnant women living in Lubumbashi, an area with known iodine deficiency.

**Method.** A cross sectional study was carried out in three hospitals of Lubumbashi (University clinics, Katuba general hospital and Bongonda maternity) from March 15<sup>th</sup> to July 15<sup>th</sup> 2009. One hundred and forty-seven wives without evidence of a visible goitre were enrolled, mean age  $27 \pm 6$  years (range: 16-43 years). Ultrasonographical characteristics of the thyroid gland were analyzed according to maternal or gestational age. The volume of the gland was expressed as geometric mean after logarithmic transformation.

**Results:** The mean thyroid volume was  $11.5 \pm 1.5$  ml,  $10.4 \pm 1.4$  ml and  $9.8 \pm 1.5$  ml respectively at the 1<sup>st</sup>, the second and the third trimester of pregnancy. The increase in the volume appeared to be correlated with the maternal age, parity, and the presence of nodules were observed in 8% of pregnant women. A thyroid volume  $\geq 18$  ml was registered in 5.4 % of the subjects, suggesting infraclinical goitre.

**Conclusion:** Thyroid modifications have been observed during pregnancy. To allow a thorough understanding of the link between pregnancy and the gland modifications in an area with iodine deficiency, additional studies are needed including more pregnant women and functional explorations.

**Keywords:** pregnant women; thyroid gland; goitre; thyroid nodule; Lubumbashi.

\* Groupe de recherche PIC Iode Université de Lubumbashi

\*\* Groupe de recherche PIC Iode Université Catholique de Louvain

\*\*\* Groupe de recherche PIC Iode Université Libre de Bruxelles

### Résumé

**Contexte.** La glande thyroïde est soumise à plusieurs influences pendant la grossesse. L'état gravide peut induire une augmentation relative du volume glandulaire, tout comme il peut favoriser des modifications architecturales sous forme de nodules, susceptibles de dégénérer en cancer thyroïdien.

**Objectif.** décrire les modifications morphologiques de la glande thyroïde chez les femmes enceintes vivant en milieu carencé en iode.

**Méthode.** Une étude transversale a été conduite aux Cliniques universitaires de Lubumbashi, à l'hôpital de Katuba et à la maternité Bongonga du 15 mars au 15 juillet 2009. Cette étude a inclus 147 femmes enceintes sans goitre manifeste, reçues en consultations prénatales. L'âge moyen des parturientes était de  $27 \pm 6$  ans (extrêmes : 16-43 ans). L'analyse échographique de la glande thyroïde a permis d'en déterminer différentes caractéristiques en fonction de l'âge maternel ou de l'âge gestationnel. Le volume thyroïdien a été exprimé en moyenne géométrique après transformation logarithmique.

**Résultats.** Le volume thyroïdien moyen était de  $11,5 \pm 1,5$  ml, de  $10,4 \pm 1,4$  ml et de  $9,86 \pm 1,5$  ml respectivement aux premier, deuxième et troisième trimestres. Il augmentait avec l'âge de la femme, la parité et la présence de nodule. Cette enquête a enregistré la présence d'un nodule thyroïdien chez 8% des sujets et un volume de la glande supérieur à 18 ml chez 5,4% d'entre eux, suggérant un goitre infraclinique. La fréquence des nodules est apparue augmentant avec l'âge et la parité de la femme avec toutefois, une préservation de la fonction thyroïdienne.

**Conclusion.** Cette étude a montré des modifications échographiques de la glande thyroïde pendant la grossesse. Toutefois, ces modifications morphologiques exigent d'être validées par des études plus larges et dynamiques.

**Mots-clés :** Femme enceinte ; thyroïde ; goitre ; nodule thyroïdien ; Lubumbashi

### Introduction

La grossesse constitue pour la glande thyroïde un moment où son fonctionnement est soumis à plusieurs influences en dehors de celles qui existent de façon physiologique. C'est une période où la thyroïde est mise à forte épreuve et doit s'adapter à une augmentation des besoins en hormones thyroïdiennes (1).

L'augmentation de la clairance rénale de l'iode et son passage transplacentaire diminuent sa disponibilité pour la thyroïde maternelle (2). Par son effet TSH-like, l'hormone Chorionique Gonadotrope (hCG) stimule la croissance de l'épithélium thyroïdien et les différentes étapes de la production hormonale (3). L'hyper-oestrogénie, responsable de l'augmentation de la synthèse hépatique de la Tyroxin Binding Globulin (TBG) dont le catabolisme diminue au cours de la grossesse, entraîne l'augmentation transitoire de la forme totale puis la baisse du taux de T3 et T4 libres ce qui amène la thyroïde à augmenter sa production de 40 à 75% pendant la gestation (4). La grossesse majeure donc, de façon relative, le volume thyroïdien et favorise son remaniement nodulaire et éventuellement, la dégénérescence cancéreuse des nodules (1). En dehors de l'effet de la grossesse, le volume thyroïdien est inversement proportionnel aux apports iodés. La sévérité et la durée de la déficience iodée, l'âge, les facteurs goitrigènes éventuels sont déterminants dans la modification du volume thyroïdien survenant dans les mois ou années qui suivent. La palpation de la thyroïde est une pratique courante et importante pour déterminer la prévalence du goitre avant une activité de supplémentation mais elle n'est pas efficace pour en évaluer l'impact. Sa sensibilité et sa spécificité sont faibles pour un goitre de grade 0 et 1 suite à la variation inter examinateur. L'usage de l'échographie est préférable, car elle procure des mesures du volume thyroïdien, en particulier lorsque la prévalence des goitres visibles est faible. L'échographie joue également un rôle déterminant dans le suivi d'une activité de supplémentation où l'on s'attend à assister à la diminution du volume de la thyroïde (5). En France, le goitre est défini chez la femme,

comme toute thyroïde dont le volume échographique dépasse 18 ml (6, 7).

A ce volume, la thyroïde est cliniquement palpable et ceci correspond à la définition de goitre selon l'OMS. Il faut cependant souligner que toute thyroïde palpable n'est pas forcément un goitre tout comme tout goitre n'est pas forcément palpable (8).

Plusieurs auteurs ont montré que le volume thyroïdien augmente au cours de la grossesse et diminue en post-partum (9, 10). Ce changement de volume est influencé par l'absence de supplémentation en iode et l'augmentation de l'âge maternel (11, 12).

Certains auteurs, comme Soares et son équipe ont rapporté l'absence de lien entre l'âge gestationnel et la parité avec le volume thyroïdien.

Ils évoquent néanmoins l'influence de l'indice de masse corporelle et de l'hérédité sur le changement du volume de la glande.

La RD. Congo compte parmi les principaux pays africains ayant des apports iodés en excès devant l'Ouganda (14). Malgré ces apports excessifs, la prévalence du goitre au Congo est estimée à 28,4% (15). A Lubumbashi où la carence iodée est retrouvée chez la femme enceinte, dans une proportion de 30 à 40% dans des quartiers pauvres, aucune étude n'a tenté à ce jour, d'analyser la morphologie de la glande thyroïde et de mieux sérier les modifications importantes pour le suivi médical. Le présent travail avait pour objectif de déterminer, chez les femmes enceintes reçues en consultation dans trois centres hospitaliers de Lubumbashi, le volume de la glande thyroïde, et d'analyser ses différents aspects morphologiques à l'examen échographique.

## Matériel et méthodes

Une étude transversale a été réalisée du 15 mars au 15 juillet 2009 dans trois institutions médicales de Lubumbashi : les Cliniques universitaires, l'hôpital général de référence (HGR) de Katuba et le Centre de Santé (CS) Bongonga.

La sélection des femmes a été opérée au cours des consultations prénatales (CPN) selon le programme de chaque structure médicale. Le jour de la consultation, une équipe d'enquêteurs se présentait sur le site et constituait une liste séquentielle de sondage au fur et à mesure de l'arrivée des gestantes. Nous procédions ensuite à un tirage par permutation aléatoire simple de 50% des femmes enregistrées. Celles qui étaient alignées selon les chiffres impairs ont constitué la population d'étude. Pour chacune des femmes sélectionnées, l'âge gestationnel était déterminé en tenant compte de la date de dernières règles, lorsque celles-ci s'en souvenaient. L'interrogatoire était conduit par deux personnes différentes, à deux heures d'intervalle, pour limiter les biais de mémoire. Pour les femmes qui ignoraient la date de leurs dernières règles, nous avons recouru à la mesure de la hauteur utérine à l'aide d'un ruban métrique. La mensuration partait du bord supérieur du pubis jusqu'au fond utérin et l'utilisation des tables de références de Leroy et Leffort (16) a permis de déterminer l'âge gestationnel clinique. L'âge clinique était comparé à l'âge échographique obtenu par la moyenne de différents paramètres de biométrie fœtale (la longueur craniocéphalique, le sac gestationnel, le diamètre bipariétal, la circonférence abdominale, la longueur fémorale).

Les variables sociodémographiques étaient l'âge maternel, la parité, la profession et

l'histoire familiale de goitre. Les autres variables concernaient les caractéristiques de la thyroïde révélées par l'échographie.

Il s'agissait notamment : du volume thyroïdien, de la présence ou non de nodule et d'autres caractéristiques de la glande (taille, échostructure, localisation, vascularisation).

L'examen échographique était réalisé à l'aide d'une sonde de fréquence 7,5 MHZ avec un appareil équipé d'une possibilité d'effet doppler couleur. Le volume thyroïdien de chaque lobe, était calculé à partir de la formule : hauteur  $\times$  largeur  $\times$  épaisseur  $\times$  0,52. Le volume global était obtenu en faisant la somme du volume de deux lobes dans la majeure partie des cas, et celui de l'isthme si ce dernier était augmenté de volume. Le goitre était défini par un volume thyroïdien supérieur à 18 ml et il était qualifié de simple, lorsque son échogénicité était globalement homogène (8).

L'encodage et l'analyse des données ont recouru au logiciel Epi-info version 3.3.2. Compte tenu de la distribution non gaussienne des valeurs du volume thyroïdien (17), la normalité a été obtenue à partir d'une transformation logarithmique des dites valeurs. Les valeurs moyennes des variables quantitatives ont été alors exprimées sous forme de moyenne géométrique  $\pm$  écart type. La comparaison de trois pourcentages a été effectuée à l'aide du test d'Anova. Une analyse de variance à une voie et trois facteurs a permis de comparer les volumes thyroïdiens selon l'âge chronologique des femmes et la structure sanitaire retenue. Le seuil de signification statistique de tous les tests a été fixé à  $p < 0.05$ .

Pour les sujets présentant un goitre infraclinique et/ou un nodule thyroïdien, le dosage de la TSH, la T<sub>4</sub>L et la T<sub>3</sub>L était effectué par la méthode immunoenzymatique en utilisant un lecteur ETI de Diasorin. Les

kits utilisés provenaient de la firme Diametra (18). Pour l'interprétation de nos résultats, nous nous sommes servi des valeurs de références locales (19) de TSH (0.58 - 4.1 m U/l), de T<sub>4</sub>L (0.67 - 1.4 ng/dl) et de T<sub>3</sub>L (1.78- 3.68 pg/ml) ainsi que des valeurs de références étrangères (20) de TSH (0.4 - 3.5 m U/l), T<sub>4</sub>L (0.8 – 2 ng/dl) et de T<sub>3</sub>L (2.6 – 5.8 pg/ml). L'état d'euthyroïdie d'hypo ou d'hyperthyroïdie était défini sur base des taux de TSH selon les recommandations en vigueur.

## Résultats

### Données socio-anthropométriques des gestantes

L'âge des gestantes dans l'ensemble variait entre 16 et 43 ans, avec une moyenne de 27 ± 6 ans (30 ± 6 ans pour les Cliniques Universitaires de Lubumbashi, 26 ± 6 ans pour l'HGR Katuba et 26 ± 7 ans pour le CS Bongonga). Deux tiers des femmes (66%) étaient ménagères, 29 % exerçaient un petit commerce et 5% étaient salariées.

Les antécédents familiaux de goitre ou d'autres affections thyroïdiennes n'ont été rapportés que chez 7,5% des sujets. Concernant la parité, 30% des femmes avaient entre 2 à 3 accouchements et 26% d'entre elles avaient connu au moins 4 maternités.

L'âge des gestantes a permis d'identifier : 85% des femmes dans la tranche de 18 à 35 ans, ce groupe étant majoritaire dans les 3 sites, 3% dans celle de moins de 18 ans et 12% dans la tranche d'âge située au-delà de 35 ans. Les gestantes de cette dernière tranche plus se recrutaient surtout aux cliniques universitaires où l'on a enregistré aucune gestante de moins de 18 ans.

### Répartition du volume thyroïdien en fonction de l'âge gestationnel

Le volume thyroïdien corrélé à l'âge physique et à l'âge gestationnel est illustré dans les tableaux 1 et 2 ci-dessous :

**Tableau 1.** Distribution du volume thyroïdien (ml) moyen selon l'âge de la femme et la période gestationnelle

| Age de la femme (ans) | Age gestationnel                      |                                        |                                           |
|-----------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|
|                       | 1 <sup>er</sup> trimestre<br>n=17 (%) | 2 <sup>ème</sup> trimestre<br>n=57 (%) | 3 <sup>ème</sup> trimestre<br>n=73 (100%) |
| <18 (n=5)             |                                       | 8,5±1<br>2(4%)                         | 8,6±1<br>3(4)                             |
| 18-35 (n=125)         | 11,2±1,5<br>14/(82)                   | 10,6±1,4<br>50(87)                     | 9,6±1,4<br>61(84)                         |
| >35 (n=17)            | 13,4±2,1<br>3/(18)                    | 9,1±1,4<br>5(9)                        | 12,3±2,2*<br>9(12)                        |

\*p= 0.03 (verticalement)

**Tableau 2.** Répartition du volume thyroïdien selon sa dimension et l'âge de la femme

| Age de la femme (ans) | Volume thyroïdien (ml) |        |            |              |
|-----------------------|------------------------|--------|------------|--------------|
|                       | Moins de 10            | 10-18  | Plus de 18 | Volume moyen |
| Moins de 18 (n=5%)    | 5(100)                 |        |            | 8,6±1,1      |
| 18-35 (n=125%)        | 23(42)                 | 66(53) | 6(52)      | 10,2±1,4ml   |
| Plus de 35(n=17%)     | 9(53)                  | 6(35)  | 2(12)      | 11,2±1,9ml*  |

Le regroupement des données de trois sites d'étude montre une tendance à l'augmentation du volume moyen de la glande avec l'âge.

Les observations en rapport avec la fréquence des nodules et leur relation avec le volume thyroïdien sont représentées dans le tableau 3.

**Tableau 3.** Distribution du volume thyroïdien en fonction de la présence du nodule

| Volume thyroïdien (ml) | Pas de nodules<br>n=135 (%) | Nodules présent<br>n=12 (%) |
|------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| ≤ 10                   | 63(47)                      | 4(33)                       |
| 10-18                  | 66(49)                      | 6(50)                       |
| > 18                   | 06(04)                      | 2(17)                       |

Les nodules sont présents chez 12/14 sujets (8,2%).

Un volume thyroïdien supérieur 18ml était associé à la présence d'un nodule chez 17% des femmes enceintes. Chez 4% des sujets avec volume thyroïdien augmenté, on n'observait cependant pas de nodules.

Ces résultats suggèrent néanmoins une association entre la présence des nodules et l'augmentation de volume de la thyroïde.

Les données concernant la parité, le volume et l'échostructure de la thyroïde sont décrites dans le tableau 4 ci-contre.

**Tableau 4.** Répartition du volume thyroïdien moyen en fonction de la parité

| Nombre d'accouchements antérieurs | Présence de nodule n=12(%) | Volume thyroïdien (ml) |
|-----------------------------------|----------------------------|------------------------|
| ≤ 1                               | 4(6,2)                     | 9,8±1,0                |
| 2-3                               | 4(9,1)                     | 10,3±1,1               |
| ≥ 4                               | 4(10,5)                    | 10,8±1,3               |

En fonction de la période de présentation à la consultation, les nodules ont été retrouvés chez 2/17 gestantes au 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse, chez 4/57 au 2<sup>ème</sup> et chez 6/73 au 3<sup>ème</sup> trimestre. Les caractéristiques échographiques des nodules sont consignées dans le tableau 5 ci-dessous et ne montrent pas de particularités évidentes en fonction de la parité.

**Tableau 5.** Etude des caractéristiques des nodules selon l'âge de la grossesse

| Caractéristiques des nodules | Age de la grossesse           |                                |                                |
|------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|                              | 1 <sup>er</sup> trimestre n=2 | 2 <sup>ème</sup> trimestre n=4 | 3 <sup>ème</sup> trimestre n=6 |
| <i>Echostructure</i>         |                               |                                |                                |
| Solide                       | 1                             | 4                              | 4                              |
| Liquide                      | -                             | -                              | -                              |
| Mixte                        | 1                             | -                              | 2                              |
| <i>Echogenicité</i>          |                               |                                |                                |
| Hypoéchogène                 | -                             | 2                              | 1                              |
| Isoéchogène                  | 1                             | 2                              | 3                              |
| Hétérogène                   | 1                             | -                              | 2                              |

|                        |   |   |   |
|------------------------|---|---|---|
| <i>Taille</i>          |   |   |   |
| Infracentimétrique     | - | 3 | 4 |
| Supracentimétrique     | 2 | 1 | 2 |
| <i>Vascularisation</i> |   |   |   |
| Centrale               | - | - | 1 |
| Périphérique           | - | 4 | 4 |
| Mixte                  | 2 | - | 1 |

Dans le tableau 6, nous illustrons les résultats de l'analyse fonctionnelle (dosage hormonal) chez les porteurs de goitre ou de nodules.

**Tableau 6.** Taux sériques de TSH, T<sub>4</sub>L et T<sub>3</sub>L chez les femmes enceintes avec goitre infraclinique et/ou nodule thyroïdien détectés à l'échographie

| Aspect morphologique de la thyroïde à l'échographie | Référence du cas                   | TSH (m U/l)     | T <sub>4</sub> L (ng/dl) | T <sub>3</sub> L (pg/ml) |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------|--------------------------|--------------------------|
| Goitre infraclinique                                | 33001                              | 3,5             | 1,25                     | 0,4                      |
|                                                     | 32073                              | 3,1             | 1,03                     | 2,1                      |
|                                                     | 22059                              | 0,1             | 0,81                     | 1,7                      |
|                                                     | 22075                              | 0,1             | 0,69                     | 3,4                      |
|                                                     | 21123                              | 5,8             | 1                        | 2,1                      |
|                                                     | 33007                              | 1,5             | 0,94                     | 3,7                      |
| Nodule                                              | 32013                              | 1,5             | 0,85                     | 1,4                      |
|                                                     | 32075                              | 3,4             | 1,18                     | 1,2                      |
|                                                     | 13011                              | 2,1             | 0,75                     | 0,6                      |
|                                                     | 11023                              | 1,43            | 0,89                     | 1,1                      |
|                                                     | 23027                              | 2               | 0,79                     | 1,0                      |
|                                                     | 23043                              | 3,7             | 0,75                     | 0,4                      |
|                                                     | 23067                              | 3,0             | 0,67                     | 1,3                      |
|                                                     | 21081                              | 1,9             | 1,0                      | 0,8                      |
|                                                     | 32085                              | 1,8             | 0,7                      | 1,7                      |
| Nodule et Goitre ingracclinique                     | 11049                              | 1,3             | 0,9                      | 1,0                      |
|                                                     | 13075                              | 0,7             |                          | 0,8                      |
|                                                     | Valeurs de références locales (19) | 0,6-4,1 m U/l   | 0,7-1,4 ng/dl            | 1,8-3,7 pg/ml            |
| Valeurs de références étrangères (20)               |                                    | 0,4-3,5 (m U/l) | 0,8-2 ng/dl              | 2,6-5,8 pg/ml            |

Sur les 5 sujets avec goitre infraclinique, un seul cas avec une TSH de 5.8 m U/l présente un goitre hypothyroïdien (TSH >4.1 selon les références locales ou > 3.5 selon les références étrangères), deux cas présentent un goitre hyperthyroïdien (TSH < 0.4) et deux autres cas ont un goitre euthyroidien.

## Discussion

L'objectif de la présente étude était de rapporter les caractéristiques échographiques et fonctionnelles de la gestante en fonction de l'âge civile et de l'âge gestationnel, en milieu carencé en iode de Lubumbashi.

Nous avons principalement observé un lien possible entre l'augmentation du volume de la glande et l'âge physique des gestantes ainsi, que la parité.

La présence d'un nodule thyroïdien semble également majorer le risque d'une augmentation du volume glandulaire.

L'évaluation de la fonction par les dosages hormonaux a révélé un état d'euthyroïdie dans la majorité de cas.

Ces résultats issus d'une enquête transversale pèchent par la nature même de celle-ci et ne traduisent nullement la réalité du phénomène dans la communauté.

Une autre limite tient en l'absence des données nutritionnelles individuelles, établissant le niveau réel de déficience en iode au plan individuel. Nous devons également déplorer l'absence des données anamnestiques fiables sur les antécédents familiaux de toutes les gestantes rapportés dans les dossiers médicaux disponibles.

L'enquête a néanmoins l'avantage de montrer le rôle de l'exploration échographique dans l'étude de la thyroïde et de rechercher quelques facteurs associés à l'augmentation du volume de la glande.

La relation entre le volume thyroïdien et l'âge des sujets que nous avons observée a été décrite ailleurs (12) et au cours de la grossesse, certains auteurs ont montré une augmentation de 10 à 20% surtout en situation de carence en iode (7).

Nous avons relevé des antécédents de goitre dans la famille chez 7,5% des femmes enceintes. Cette observation suggère l'impact de l'hérédité dans la prédisposition à la pathologie thyroïdienne, comme démontré dans les pays développés (13, 23). La découverte de la mutation d'un gène codant pour la synthèse de la déhalogénase 1 a été évoquée dans la genèse de l'hypothyroïdie par défaut de captage d'iode (24).

L'apparition de la multiparité comme facteur de risque de goitre que nous avons observée ( $\pm 60\%$ ) a été également rapportée par de Vila et son groupe (11). D'autres auteurs ont montré que la prévalence du goitre augmentait avec la parité en particulier dans un contexte d'antécédents familiaux et de carence en iode (25).

En tenant compte du volume de 18ml considéré par Barrele et *al.*, comme limite supérieure normale (6), nous avons rencontré un volume supérieur chez 5,4% dans cette série. L'étude fonctionnelle par dosage hormonal a révélé une hyperthyroïdie dans deux cas ( $TSH=0,1mU/l$ ), une hypothyroïdie dans un cas, ( $TSH=5,8mU/l$ ), en nous fondant sur les références locales (19) et étrangères (20) du dosage de la TSH.

Quant aux valeurs de la  $T_4L$  et  $T_3L$ , celles-ci sont apparues quasi normales chez toutes les gestantes. L'influence de l'état gravide sur l'hormonémie thyroïdienne est traduite notamment par la grande quantité des protéines porteuses (TBG) associée à l'hyperoestrogénie qui pourraient accroître considérablement la fraction liée des hormones, en maintenant dans les normes ou en diminuant la fraction libre (libre).

La TSH apparait dès lors comme un marqueur plus sensible et plus fiable comme démontré par Ducarme et *al.* (3), même si les hormones libres sont encore dans les limites normales. L'interaction physiologique entre les hormones thyroïdiennes et les autres hormones de la grossesse (hCG et oestrogènes) pourrait avoir influencé l'hormonémie  $T_3$  et l'hormonémie  $T_4$  libres observées chez nos sujets.

L'hCG stimule directement la thyroïde et la production des hormones dans la première moitié de la grossesse, avec une baisse par rétro-contrôle de la TSH. Les oestrogènes stimulent la synthèse hépatiques des protéines

de transport telles que la TBG d'où la diminution de la fraction libre hormonale (1). L'analyse du volume thyroïdien en fonction de l'âge gestationnel a montré au 1<sup>er</sup> trimestre, un volume moyen de  $11,5 \pm 1,5$  ml dans la présente étude. Cette valeur est plus élevée que celles rapportées par Fister *et al.* ( $8,7 \pm 2,3$  ml) (10) chez des femmes enceintes d'âge moyen de  $30,9 \pm 4,1$  ans et en euthyroïdie, de même que celles décrites par Vila *et al.* (11), chez des femmes bénéficiant d'une supplémentation en iode (7,5 ml).

Ces disparités pourraient relever du fait que dans notre groupe, 85% des sujets du premier trimestre ont un âge compris entre 18 et 35 ans et 18%, un âge supérieur à 35 ans. L'influence de l'âge, le rôle de l'environnement hormonal, les fuites transplacentaires de l'iode, l'action de la désiodase placentaire non étudiés dans cette enquête pourraient concourir à expliquer ces différences (14).

Dans les pays développés, quelques travaux relèvent la place de la thyroïdite de Hashimoto dans l'éclosion de l'hypothyroïdie chez la femme enceinte (1, 3). Dans nos pays démunis, on peut évoquer, sans l'avoir formellement démontrée l'implication de la carence en iode dans la survenue des modifications du volume de la glande.

L'échographie a permis d'identifier les nodules chez 8% des femmes enceintes, cependant sans influence de ceux-ci sur l'hormonémie. La fréquence rapportée des nodules varie avec les moyens d'investigation ; celle-ci est de 10% dans une étude française (8) et de 4 à 7% dans une enquête effectuée aux Etats-Unis d'Amérique (26).

La fréquence des nodules rapportée de 1 à 2% chez les femmes en âge de procréer dans un rapport par Wemeau JL *et al.* (1) semble sensiblement augmenter avec l'âge (27 à 50% après 50 ans) dans une étude publiée en 2004

(7). Le nodule thyroïdien est d'autant plus facilement détectable cliniquement lorsqu'il est de grande taille ou qu'il présente un retentissement local (compression) ou encore lorsqu'il est associé à des troubles fonctionnels majeurs. Les sujets vivants en milieu carencé en iode ou ayant subi une irradiation cervicale dans l'enfance sont à plus grand risque de développer cette anomalie (27).

Le nodule était généralement unique (33%) dans cette série, multiple chez 17% et dans un cas sur deux, il siégeait dans le lobe droit, et était d'aspect solide (75%) avec une vascularisation à prédominance périphérique. La nature histologique non déterminée dans cette étude empêche d'évaluer le risque de dégénérescence maligne décrit chez 5 à 10% des sujets avec nodule solitaire (28).

La vascularisation périphérique suggère généralement la nature bénigne, tandis que la forme intranodulaire s'observe d'avantage dans les nodules malins (29).

La cytoponction non réalisée ici, demeure le gold-standard du diagnostic histopatologique (30). Le risque d'observer un nodule semble augmenter avec l'âge et la parité dans la présente étude. Ceci est en concordance avec des données antérieures (31).

## Conclusion

L'échographie thyroïdienne est un moyen sûr et inoffensif d'étude de la glande chez la femme enceinte. Elle peut servir d'outil de surveillance du volume et de l'échostructure ; couplée aux dosages hormonaux, elle peut permettre d'améliorer l'approche diagnostique des maladies thyroïdiennes surtout en milieu carencé en iode comme dans la ville de Lubumbashi.

Des études plus larges demeurent indispensables dans ce milieu en vue de

déterminer et de valider le lien réel entre modifications morphofonctionnelles de la thyroïde et l'état gravide.

## Références

1. Wemeau J.L, Herbomez M, Perimenis P, Velayoudom F.L (2003) Thyroïde et grossesse <http://www.em-consulte.com/article/30998> consulté le 13 Aout 2009.
2. Caron P, Glinioer D, Lecompte P, Orgiazzi J, Wemeau J.L. Apport iodée en France : prévention de la carence iodée au cours de la grossesse et de l'allaitement. *Ann Endocrinologie* 2006 : **67**(4) : 281-286.
3. Ducarme G, Berthera T.J, Vuillard E, Polak M, Guibourdenche J, Luton D. Pathologie thyroïdienne et grossesse. *Rév Méd interne* 2007: **28**(5): 314-321
4. Glinioer D what happens to the normal thyroid during pregnancy. *Thyroid*. 1997????: **9**(7):631-635.
5. OMS (2007). Assesment of Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination.
6. Barrere X, Valeix P, Preziosi P Determinants of throid volume in healthy French adults participating in the SU.VI.MAX cohort. *Clin Endocrinol*(Oxf). 2000 : **52**(3):273-278.
7. Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (2004) Goitre et nodule thyroïdien, ITEM 241 <http://www.endocrino.net>, consulté le 13 Aout 09
8. Tramalloni J, Monpeyssen H Goitres. In: Tramalloni Jet Monpeysen H (Eds). Echographie thyroïdienne. Paris, Masson. 2006: 31-72.
9. Domínguez I, Reviriego S, Rojo-Martínez G, Valdés MJ, Carrasco R, Coronas I *et al* Iodine deficiency and thyroid function in healthy pregnant women. *Med Clin* (Barc). 2004 : **122**(12): 449-453.
10. Fister P, Gaberscek S, Zaletel K, Krhin B, Gersak K, Hojker S. Thyroid volume changes during pregnancy and after delivery in an iodine-sufficient Republic of Slovenia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009: **145**(1):45-48.
11. Vila L, Legaz G, Barrionuevo C, Espinel M.L, Casamitjana R, Muñoz J *et al*. Iodine status and thyroid volume changes during pregnancy: results of a survey in Aran Valley (Catalan Pyrenees). *J Endocrinol Invest*. 2008;**31**(10): 851-855.
12. Tajtáková M, Petrovicová J, Langer P, Mechírová V Jr, Zemberová E, Acsová A *et al*. The thyroid gland in women during the reproductive age. *Ceska Gynekol* 2003: **68**(5): 306-310.
13. Soares R, Vacanor R, Manica D, Dorneles LB, Resende VL, Bertoluci MC *et al*. Thyroid volume is associated with family history of thyroid diseases in pregnant women with adequate Iode intake: a cross sectional study in southern. *J Endocrinol Invest*. 2008;**31**(7):614-617.
14. Zimmerman MB, Jooste PL, Pandav CS. Les troubles dus à la carence en iode. *Lancet* 2008 (Publication électronique avant impression) [http://www.who.int/nutrition/publications/WHO\\_Statement\\_IDD\\_pregnancy.pdf](http://www.who.int/nutrition/publications/WHO_Statement_IDD_pregnancy.pdf) consulté le 26/08/2008.
15. OMS (2008). Global Scorecard [www.iodinenetwork.net](http://www.iodinenetwork.net).
16. Leroy B, Leffort F. A propos du poids et de la taille des nouveau-nés à la naissance. *Rev Fr Gyneco Obst* 1971 : **66**(6-7) : 391-396.
17. Marc M.T, Mario FT. Biostatistique pour les sciences de la vie, Pearson Education. 2009 : p. 448.
18. [www.Diametra.com](http://www.Diametra.com)(2009) Direct immuno-enzymatic determination of TSH, T4L and T3L
19. Nyembo MK, De Nayer Ph, Thomas K, Kalenga MK. Détermination des valeurs de références de T4L, T3L et TSH dans la population de Lubumbashi. *Elite médicale* 2002 : **2**, 46-54.
20. Pensar, cité par Denayer Ph. Séminaire DEA à L'Ecole de Santé Publique Université de Lubumbashi du 7 au 10 mars 2009.
21. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG *et al*. American Thyroid Association Guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 2000 ; **160**: 1573-1575.
22. Fischer-Ghanassia P, Ghanassia E. (2009) Pré-requis sur la thyroïde. In: Fischer-Ghanassia (Eds) *Endocrinologie Nutrition*, Paris, Vernazobres-Grego, 512. ([www.vernazobres-grego.com](http://www.vernazobres-grego.com)).
23. Hansen PS, Brix TH, Bennedbaek FN, Bonnema SJ, Iachine I, Kyvik KO, Hegedüs L. The relative importance of genetic and environmental factors in the aetiology of thyroid nodularity: a study of healthy Danish twins. *Clin Endocrinol* (Oxf). 2005; **62**(3):380-386.
24. Moreno J.C, Klootwijk W, Von Toor H, Pinto G, Mariella DA, Léger A *et al*. Mutations in the Iodotyrosine Deiodinase Gene and Hypothyroidism. *N Engl J Med* 2008; **358**(17): 1811-1818.
25. Chabre O (2005). Goitre 241a <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/>, consulté le 13 août 2009.
26. Van Herle AJ, Rich P, Ljung B-ME. The thyroid nodule. *Ann Inter Med* 1992 **96**: 221-232.
27. Cannoni M, Demard F (1995). Les nodules thyroïdiens, du diagnostic à la chirurgie.

- Rapport de la société française d'ORL et de pathologie cervico-faciale. Arnette, 302.
28. Braccini F. Attitude pratique devant un nodule thyroïdien isolé. *Journal Français d'ORL*. 1998 ; **47** (4) : 256-260.
  29. Giammanco M, Di Gesu G, Massenti M.F. Role of color flow Doppler sonography in pre-operative diagnostics of the thyroid pathology. *Minerva Endocrinol*. 2002;**27**(1):1-10.
  30. Tan GH, Gharib H, Goellner JR, Van Heerden JA, Bahn RS. Management of thyroid nodules in pregnancy, *Arch. Intern. Med*. 1996: **156**: 2317-2320.
  31. Kung AW, Chau MT, Lao TT, Tam SC, Low LC. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. *J Clin. Endocrinol Metab* 2002: **87**: 1010-1014.

## Evaluation de l'audition après traitement d'un carcinome indifférencié du nasopharynx *Hearing evaluation after nasopharyngeal undifferentiated carcinoma treatment*

Ilhem Charfeddine\*, Bouthaina Hammami\*,  
Imen Achour, Adel Chakroun\*, Jamel Daoud\*\*,  
Mounir Frikha\*\*\*, Abdelmonem Ghorbel\*

### Correspondance

Dr Hammami Bouthaina

Assistante hospitalo-universitaire

CHU. Habib BOURGUIBA – 3029 – Sfax – Tunisie

Tél. / Fax : +216 74 243 979

E-mail : bouthainahk@yahoo.fr

### Summary

**Introduction:** The auditory attack after nasopharyngeal cancer (NPC) treatment is undervalued and underestimated. This study aimed to analyse effects of treatment on audition and to highlight preventive methods.

**Patients and methods:** 35 patients with NPC (70 ears) treated at Sfax Hospital from 1992 to 2003, were enrolled.

The doorsteps of bony and aerial conduction have been measured by tonal audiometry. The treatment relayed on chemo-radiotherapy in 21 cases and in an exclusive radiotherapy in 14 cases.

**Results:** Hypoacusia was present in 75% before treatment. It was mixt deafness in 65% of cases. After treatment, we have observed less of mixt deafness (45%) and more of perception deafness (51%). After a middle follow-up of 22,4 months, the global effect of the treatment on the audition was an improvement on the transmission, an aggravation on the perception, and an aggravation on the audition at 8000 Hz. The effect of the treatment was maximal at 2 years. It was not different according to the received protocol only on the aggravation on 8000 Hz audition which was significative for chimioradiotherapy then radiotherapy.

**Commentaries:** The auricular lesions led by the NPC treatment can be sharp or tardive and can involve all structures of the organ.

The tinnitus, the hypoacusia and the otorrhea are frequent. The frequency of the seromucosa otitis range from 13 to 71%. The radiotherapy has a double effect on the seromucosa otitis, either its recovery, either its apparition.

The chemo-radiotherapy (particularly the Cisplatyl) induces a loss of the character ciliate of the corti-cells. The consequence is a bilateral, symmetrical and deeper perception in the sharp frequencies. The risk increases with age, association with the radiotherapy and with the level of administred doses.

**Keywords:** Audition; nasopharyngeal cancer; Chemotherapy; radiotherapy.

\* Service ORL, CHU Habib Bourguiba de Sfax, Tunisie.

\*\* Service de Radiothérapie, CHU Habib Bourguiba de Sfax, Tunisie.

\*\*\* Service de Carcinologie, CHU Habib Bourguiba de Sfax, Tunisie

### Résumé

**Introduction :** L'atteinte auditive après le traitement du cancer du cavum est sous évaluée et sous estimée. L'objectif de ce travail est d'étudier l'effet du traitement de ce cancer sur l'audition et d'en déterminer les moyens de prise en charge et de prévention.

**Malades et méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective à propos de 35 malades atteints d'un cancer du cavum (Soit 70 oreilles) pris en charge au Service ORL du CHU Habib Bourguiba de Sfax (1992 - 2003).

Les seuils de conduction osseuse et aérienne ont été mesurés par audiométrie tonale liminaire. Le traitement a consisté en une chimio-radiothérapie (CRT) dans 21 cas et en une radiothérapie (RT) exclusive dans 14 cas.

**Résultats :** La surdité était présente dans 75% des cas avant le traitement. Il s'agissait d'une surdité mixte dans 65% des cas. Après traitement, nous avons observé moins de surdités mixtes (45%) et plus de surdités de perception (51%). L'effet global du traitement, après un recul moyen de 22,4 mois (3-96 mois) était sur la transmission une amélioration, sur la perception une aggravation et sur l'audition à 8000 Hz une aggravation. L'effet du traitement était maximal au bout de 2 ans. Il n'était pas différent selon le protocole reçu à part une aggravation de l'audition sur 8000 Hz qui était plus significative pour le bras CRT que RT seule.

**Commentaires :** Les lésions auriculaires induites par le traitement du cancer du cavum peuvent être aiguës ou tardives et peuvent toucher toutes les structures de l'organe.

L'acouphène, l'hypoacusie et l'otorrhée sont fréquents. La fréquence de l'otite séromuqueuse varie de 13 à 71%. Dans certains cas, la radiothérapie entraîne sa guérison et dans d'autres, elle entraîne son apparition.

La chimio-radiothérapie (le Cisplatyl en particulier) toxique pour les cils des cellules de Corti de la cochlée. La conséquence en est une surdité de perception bilatérale, symétrique et plus profonde aux fréquences aiguës. Le risque augmente avec l'âge, l'association avec la radiothérapie et à doses très élevées.

**Mots-clés :** Audition ; cancer nasopharynx ; chimiothérapie ; radiothérapie

### Introduction

Le carcinome du nasopharynx et en particulier l'indifférencié constitue une pathologie de fréquence intermédiaire en Tunisie. Les signes otologiques sont parmi les signes souvent trouvés lors de l'interrogatoire et l'examen physique.

L'évaluation et le suivi de ces signes passent souvent au deuxième plan et parfois même négligé devant la prise en charge du carcinome. Cette prise en charge nécessite le recours à la chimio et/ou radiothérapie. La toxicité auditive de ces alternatives thérapeutiques est non négligeable et en partie connue. L'évaluation de l'audition dans ce cadre a fait l'objet de peu d'études.

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'effet du traitement lors de la prise en charge d'un UCNT sur l'audition et à travers une étude de la littérature d'en déterminer les moyens de prise en charge et de prévention.

## Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective à propos de 35 malades (soit 70 oreilles), colligés entre 1992 et 2003. L'âge moyen de nos malades était de 44 ans (extrêmes 11 et 80 ans) avec une prédominance masculine (sex-ratio = 2,14). L'évaluation a été faite par audiométrie tonale liminaire sur les fréquences 250, 500, 1000, 2000, 4000 et 8000Hz. Le seuil moyen et le Rinne moyen était respectivement la moyenne des seuils et des Rinnes sur les fréquences entre 500 et 4000 Hz.

Nous avons comparé, pour chaque oreille, pour chaque fréquence la moyenne des seuils

et des Rinnes avant et après traitement. Pour l'appréciation de l'effet global du traitement, nous avons calculé la somme des différences de toutes les oreilles. L'effet global a été considéré comme une aggravation lorsque la somme des différences des seuils pré et post-thérapeutiques était négative et une amélioration quand elle était positive.

Le traitement a consisté en une radiothérapie exclusive (RT) dans 14 cas et en une association chimio-radiothérapie (CT-RT) dans 21 cas. L'irradiation a été délivrée selon la modalité monofractionnée dans 22 cas et bifractionnée dans 13 cas. La dose moyenne était de 70,10 Gy. La chimiothérapie d'induction (en pré radiothérapie), a comporté le Cisplatyl dans tous les cas.

Une étude statistique descriptive et analytique a été menée en univariée, utilisant le test de Chi-Deux, à la recherche de facteurs prédisposant à la survenue d'une aggravation de l'audition en post-thérapeutique.

## Résultats

La surdité était fréquente aussi bien avant qu'après le traitement. Après le traitement, nous avons observé moins de surdités mixtes et plus de surdités de perception (tableau n° 1).

**Tableau 1.** Etat de l'audition avant et après traitement Hearing statue before and after treatment

|                              | Avant Traitement :<br>Moyenne (extrêmes) |              | Après Traitement<br>Moyenne (extrêmes) |              |
|------------------------------|------------------------------------------|--------------|----------------------------------------|--------------|
|                              | Nombre d'oreilles                        | %            | Nombre d'oreilles                      | %            |
| Audition normale des 2 côtés | 18                                       | 25,71        | 10                                     | 14,28        |
| ST                           | 4                                        | 5,71         | 2                                      | 3,51         |
| SM                           | 45                                       | <b>65,42</b> | 26                                     | 45,61        |
| SP                           | 15                                       | 21,81        | 29                                     | <b>50,88</b> |
| Moyennes des Rinnes          | 25,29 dB<br>(11-48 dB)                   |              | 24 dB<br>(12-43 dB)                    |              |
| Moyenne des seuils           | 34,61 dB<br>(21-59 dB)                   |              | 32,25 dB<br>(22-58 dB)                 |              |
| Moyenne des Seuils à 8000 Hz | 63,54 dB<br>(35-120 dB)                  |              | 78,55 dB<br>(35-115 dB)                |              |

ST : surdité de transmission ; SM : surdité mixte ; SP : surdité de perception

L'effet global du traitement, après un recul moyen de 22,4 mois (3-96 mois) était sur la transmission une amélioration d'en moyenne 21,28dB, sur la perception une aggravation d'en moyenne de 17,75 dB et sur le seuil auditif à 8000 Hz une aggravation avec une moyenne de 36,03 dB.

L'effet du traitement sur le Rinne moyen était une amélioration dans 25,71% des cas ; alors qu'il était une aggravation sur le seuil dans 22,86 % des cas. L'aggravation était constatée dans 48,57% sur le seuil à 8000Hz. (tableau 2).

**Tableau 2.** Effet du traitement sur l'audition treatment impact to hearing

|              | Rinne moyen             |              | Seuil moyen de CO      |              | Seuil à 8000 Hz         |              |
|--------------|-------------------------|--------------|------------------------|--------------|-------------------------|--------------|
|              | Nombre d'oreilles       | %            | Nombre d'oreilles      | %            | Nombre d'oreilles       | %            |
| Aggravation  | 6                       | 8,57         | 16                     | <b>22,86</b> | 34                      | <b>48,57</b> |
| Amélioration | 18                      | <b>25,71</b> | 3                      | 4,28         | 7                       | 10           |
| Stabilité    | 46                      | 65,72        | 51                     | 72,86        | 29                      | 41,43        |
| Effet global | Amélioration de 5,02 dB |              | Aggravation de 4,18 dB |              | Aggravation de 15,64 dB |              |

L'étude des facteurs influençant la survenue de l'effet global du traitement a montré que l'âge, le sexe, l'extension tumorale et le niveau auditif pré-thérapeutique n'avaient pas d'influence. De même que les protocoles d'irradiation et de chimiothérapie.

Toutefois, l'aggravation de la perception à 8000 Hz n'était pas liée à l'âge bien qu'une liaison statistiquement significative existait entre l'âge et cette atteinte de l'audition. Il

s'agirait plutôt d'une susceptibilité qui augmente avec l'âge. Cette aggravation était significativement plus fréquente chez les malades traités par chimio-radiothérapie que par radiothérapie exclusive. L'effet du traitement était maximal au bout de 2 ans (tableau 3).

**Tableau 3.** Effet du type du traitement sur l'audition Impact of treatment category to hearing

|                                 | RT exclusive | CT-RT      | P           |
|---------------------------------|--------------|------------|-------------|
|                                 | Nombre (%)   | Nombre (%) |             |
| Amélioration de la transmission | 6 (21,43)    | 12 (28,57) | 0,50        |
| Aggravation de la perception    | 8 (28,57)    | 7 (16,67)  | 0,23        |
| Aggravation du seuil à 8000     | 9 (32,14)    | 25 (59,52) | <b>0,02</b> |

RT : radiothérapie, CT-RT : chimiothérapie – radiothérapie

## Discussion

L'effet du traitement du cancer du nasopharynx sur l'audition a fait l'objet d'un nombre réduit d'études. Avec la réponse tumorale et la longévité des patients, l'audition doit être de plus en plus étudiée et prise en considération.

La symptomatologie d'appel en post thérapeutique est faite le plus souvent d'acouphène et d'hypoacousie. Ces signes

apparaissent chez environ la moitié des malades à la fin de la radiothérapie et persistent pendant au moins 12 mois (6, 12, 14).

Les lésions auriculaires induites par le traitement peuvent être aiguës, précoces ou tardives et peuvent toucher toutes les structures de l'organe, se manifestant ainsi par une surdité de transmission, de perception ou mixte.

Ainsi, la surdité de transmission s'observe dans 24 à 33,8% des cas (8, 9, 12). Elle a été de 49,12% dans notre série. L'otite séromuqueuse est fréquente aussi bien avant qu'après traitement du cancer du nasopharynx. Elle est de 30 à 54 % des cas après la fin du traitement (8, 14, 17). Elle peut être permanente ou transitoire. La radiothérapie peut entraîner sa résolution (14).

La fréquence de la surdité de perception sur les fréquences conversationnelles induite par le traitement varie de 0 à 71% (1, 8, 9). Elle était de 22,86% dans notre série. Elle peut être précoce, apparaissant dans un délai de 3 mois et être réversible au bout de 6 à 12 mois ou tardive avec une évolution progressive et irréversible (4, 12).

L'âge, le sexe et le niveau auditif préthérapeutique ne sont pas des facteurs significativement liés à la survenue de surdité pour plusieurs auteurs (3, 19). Alors que, la présence d'une otite séromuqueuse après traitement serait un facteur prédictif significatif de la survenue d'une surdité de perception persistante (3, 17). En effet, une surdité de transmission persistante au cours d'une otite séromuqueuse pourrait conduire à des désordres auditifs centraux persistant après résolution de la perte périphérique (2, 3).

Sur le plan pathogénique, la radiothérapie entraîne des lésions secondaires au niveau des différentes structures auditives, à partir de l'oreille externe jusqu'aux voies auditives (2, 3, 12, 18) :

⇒ Au niveau de l'oreille externe, elle peut entraîner une érythrodermie du pavillon, otite externe, nécrose tympanale.

⇒ L'atteinte de l'oreille moyenne (40%) est expliquée par la dysfonction tubaire, l'inflammation de l'oreille moyenne mais

aussi l'otite fibreuse et parfois la nécrose tardive des osselets.

⇒ L'atteinte de l'oreille interne (30%) est due soit à une insuffisance vasculaire, fibrose et ossification de la cochlée soit à détérioration du nerf auditif. L'oreille peut recevoir, en effet, des doses supérieures à la dose tolérée (de l'ordre de 60Gy) (6, 12, 18). L'augmentation des doses (70 Gy) entraînerait une atteinte de la perception sur les aigues. La survenue de ces lésions peuvent se voir quelque soit la modalité d'irradiation (3, 12, 19).

Concernant la chimiothérapie, l'ototoxicité du cisplatine est connue. Elle entraîne une perte du caractère cilié des cellules de Corti au niveau du premier tour de spire de la cochlée. (3, 15). La conséquence en est une surdité de perception bilatérale et symétrique portant essentiellement sur les fréquences aiguës (17). Cette ototoxicité est souvent considérée comme irréversible. Certains auteurs ont exposé de rares cas de rémission d'une surdité induite par cisplatine (16). Le risque augmenterait avec l'âge, l'association à la radiothérapie et à des doses cumulatives (7, 11, 15).

L'association chimio-radiothérapie serait plus néfaste sur l'audition. En effet, certains auteurs ont rapporté la survenue de détérioration sévère de l'audition voire cophose après association chimio-radiothérapie (19). L'incidence diffère selon la séquence de combinaison. En effet, en pré-radiothérapie, le cisplatine n'augmente pas le risque de surdité de perception et ceci a été validé aussi pour des tumeurs cérébrales pédiatriques (4, 19). Alors qu'une pré-irradiation du crâne augmente l'ototoxicité du cisplatine chez les enfants et l'adulte jeune (7, 11, 15, 19). Dans notre série, une chimiothérapie en pré-irradiation a augmenté l'ototoxicité de la radiothérapie. Elle a

entraîné une aggravation du seuil à 8000 Hz significativement plus fréquente qu'avec la radiothérapie seule.

Au terme de ce travail, on peut déduire que l'atteinte auditive imputable aux traitements du cancer du cavum est sous estimée. L'atteinte perceptionnelle étant plus marquée aux fréquences aiguës, l'audiométrie des hautes fréquences et l'audioscan constitueraient deux moyens permettant le diagnostic précoce et infra clinique de l'ototoxicité (20).

Enfin, la prévention de l'effet du traitement serait possible par l'emploi des nouvelles techniques de radiothérapie limitant l'irradiation de l'oreille (conformationnelle tridimensionnelle, par modulation d'intensité, curiethérapie, protonthérapie) ainsi que l'emploi de molécules de chimiothérapie moins toxiques (carboplatine, oxaliplatine) et de molécules chimioprotectrices (tels que le thiosulfate de sodium, la vitamine B D-methionine, le glutathione, les anti-oxydants et l'aspirine) (5, 13).

## Références

- Choi SL, Wolden SL, Pfister DG, Budnick AS, Evegrun and al. Ototoxicity following combined modality therapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; **48** (sup 1): 261.
- David RM, Douglas EH, Sarah CM. Effects of otitis media with effusion on central auditory function. *International Congress Series* 2003; **1254**: 81- 88.
- Henriette BH, Soren Mb, Kitty M, Cai G. Sensori-neural hearing loss after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: individualized risk estimation. *Radiother Oncol* 2002; **65**: 9-16.
- Ho Wai-Kuen Ho, Wei William Ignace et al. Long term sensorineural hearing deficit following radiotherapy in patients suffering from nasopharyngeal carcinoma: a prospective study. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; Sept: 547-553.
- Kathleen CM, Meech R, Klemens J, Gerberi M, Dyrastad S et al. Prevention of noise-and drug – induced hearing loss with D-methionine. *Hearing research* 2007; **226**: 92- 103.
- Lau SK, Wei WI, Sham JST, Choy DTK, and Hui Y. Early changes of auditory brain stem evoked response after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a prospective study. *J Laryngol Otol* 1992; **106**: 887- 892.
- Li Y, Womer RB, Silber JH. Predicting cisplatin ototoxicity in children: the influence of age and the cumulative dose. *Eur J Cancer* 2004; **40**: 2445-2451.
- Low WK, Fong KW. Hearing disability before and after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *J Laryngol Otol* 1996; **110**: 121-123.
- Low WK, Fong KW. Long-term hearing status after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Auris Nasus Larynx* 1998; **25**: 21-24.
- Low WK, Fong KW. Long-term post-irradiation middle ear effusion in nasopharyngeal carcinoma. *Auris Nasus Larynx* 1998; **25**: 319-321.
- Miettinen S, Laurikainen E, Johansson R, Minn H et al. Radiotherapy enhanced ototoxicity of cisplatin in children. *Acta Otolaryngol* (Stokh) 1997; supp **529** : 90-94.
- Niranjan B, Antonelli PJ, Morris CG, Malaypa RS. and Mendenhall W. Ototoxicity after radiotherapy for head and neck tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; **67**(2): 469-479.
- Rybak LP, Whitworth C, Mukherja D, Ramkumar V. Mechanisms of cisplatin-induced ototoxicity and prevention. *Hearing Research* 2007; **226**: 157-167.
- Tang NL, Choy AT, John DG, van Hassett CA. The otological status of patients with nasopharyngeal carcinoma after megavoltage therapy. *J Laryngol Otol* 1992; **106**: 1055-1058.
- Tanaka F, Whitworth Ca., Rybak Lp. Round window pH manipulation alters the toxicity of systemic cisplatin. *Hearing Research* 2004; **187**: 44- 50.
- Truong MT, Winzelberg J, Chang KW. Recovery from cisplatin-induced ototoxicity: A case report and review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007; **71**: 1631-1638.
- Yi-HO Young, et al. Otitis media with effusion in patients with nasopharyngeal carcinoma, post irradiation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995 ; **121** :765-768.
- Yi-HO Young and Tzung, Shiahn Sheen. Preservation of tubal function in patients with nasopharyngeal carcinoma, post irradiation. *Acta Otolaryngol* (Stokh) 1998; **118**: 280-283.
- Young-Taek Oh, Chul-Ho Kim, Jin-Hyuk Choi, Seung-Hee Kang, Mison Chun. Sensori-neural hearing loss after concurrent cisplatin and radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2004 ; **72** : 79-82.
- Zhao F, Stephens D et Meyer-Bish C. The Audioscan: A high frequency resolution audiometric technique and its clinical applications. *Clin. Otolaryngol*. 2002; **27**: 4-10.

## Pratique de la rachianalgésie morphinique en chirurgie thoracique au CHU de Brazzaville *Morphinic rachianesthesia in thoracic surgery. A report from Brazzaville University hospital*

Mahoungou-Guimbi KC\*, Otiobanda GF\*,  
Bodzongo D\*, Soussa RG\*\*, Massamba A\*\*\*

### Correspondance

Mahoungou-Guimbi Kryste Chancel, MD, Ph D  
E-mail : mahoungouguimbi@yahoo.fr  
Tél (00242) 05 523 32 81 / (00242) 06 913 33 62

### Summary

**Objective.** To evaluate the accuracy of morphine intrathecal injection after thoracotomy for pleuropulmonary surgery.

**Method.** A cross sectional study carried out in the service of anesthesia and reanimation at the Brazzaville university hospital during July 1<sup>st</sup> to December 31<sup>st</sup> 2009 15 patients who underwent surgical thoracotomy for pleuropulmonary diseases were enrolled and received 0.5mg morphine+50 ug fentanyl intrathecally after surgery. Side effects and events were carefully recorded.

**Results.** Mean age of the patients was 38.6±19.7 yrs with male predominance. Nine patients were ASA1 classified. Main complications encountered during surgery were: low blood (8 cases), bleeding (6 cases), O<sub>2</sub> desaturation (3 cases). Blood restitution was necessary in 6 patients, mean delay in Intensive Care Unit was 4.4±2.9 days.

**Conclusion.** These data emphasize the accuracy of intrathecal morphine administration in post thoracotomy in inducing effective analgesia and reducing the work of breath.

**Keywords:** Morphine; intrathecal; thoracotomy; Brazzaville University hospital

\* Département de chirurgie, Faculté des Sciences de la Santé, Université Marien NGOUABI,

\*\* Service d'anesthésie-réanimation, Centre Hospitalier et Universitaire Brazzaville (Congo)

\*\*\* Laboratoire de Nutrition, Santé et Motricité Humaine, ISEPS

### Résumé

**Objectif.** Evaluer la pratique de l'analgésie par injection intrathécale de morphiniques après une chirurgie pleuropulmonaire par thoracotomie.

**Méthode.** Etude transversale menée au service d'anesthésie-réanimation du CHU de Brazzaville, du 01 juillet au 31 décembre 2009, portant sur les patients adultes admis pour une chirurgie pleuropulmonaire exclusive par thoracotomie, et recevant 0,5 mg de morphine associée à 50 µg de fentanyl en injection intrathécale lombaire unique.

**Résultats.** Quinze patients ont bénéficié de la chirurgie pleuropulmonaire par thoracotomie. L'âge moyen était de 38,6±19,7 ans, avec une prédominance masculine. Neuf patients étaient classés ASA 1. Les incidents peropératoires étaient représentés par l'hypotension artérielle (8cas), l'hémorragie (6 cas), et la désaturation (3cas). Six patients ont bénéficié d'une transfusion sanguine. La durée moyenne du séjour en réanimation était de 4,4±2,9 jours. Les effets secondaires retrouvés étaient la sédation (2 cas), les nausées (5cas), les vomissements (3 cas). L'EN au repos est demeurée nulle pendant les 24 premières heures chez 12 patients (80%); les valeurs à la toux se sont avérées variables avec une moyenne de 60/100 à la 24<sup>ème</sup> heure. Le coût de l'analgésie sur les 24 heures était nettement inférieur par rapport aux autres techniques. Enfin, un décès était noté en postopératoire (6,6%).

**Conclusion.** Nos données confortent l'efficacité de l'injection intrathécale de morphiniques après thoracotomie. Les résultats obtenus révèlent une analgésie satisfaisante au repos avec une diminution significative de la douleur à la toux, associée à une réduction de la charge de travail.

**Mots-clés :** injection intrathécale ; morphinique ; douleur postopératoire ; thoracotomie CHU Brazzaville.

### Introduction

L'injection intrathécale de morphiniques dans un but analgésique est une pratique relativement ancienne en clinique humaine (1). La chirurgie pleuropulmonaire par thoracotomie est responsable d'une douleur postopératoire intense (2), et les protocoles analgésiques administrés sont variables, utilisant l'analgésie balancée intraveineuse associée ou non à l'analgésie par techniques d'anesthésie locorégionale périmédullaires.

L'analgésie par péridurale thoracique, méthode de référence dans la prise en charge de la douleur post-thoracotomie, n'est pas toujours accessible et est de réalisation relativement difficile (3-5).

C'est ainsi que l'injection intrathécale de morphiniques peut représenter une alternative avantageuse à la gestion de la douleur après thoracotomie, notamment dans les pays en développement (cas du Congo-Brazzaville). Il s'agit d'une technique de réalisation facile et à moindre coût. Nous rapportons dans ce travail, la pratique de notre équipe dans la mise en œuvre de la technique d'analgésie par injection intrathécale de morphiniques après une chirurgie pleuropulmonaire par thoracotomie.

### **Matériel et méthodes**

Il s'agit d'une étude transversale, menée au service d'anesthésie-réanimation du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Brazzaville entre le 1<sup>er</sup> juillet et le 31 décembre 2009. Les patients inclus dans l'étude étaient non sélectionnés et recrutés de façon consécutive. Il s'agissait d'adultes, admis pour une chirurgie pleuro-pulmonaire exclusive par thoracotomie et opérés durant la période d'étude. Le refus du malade (n=2) et les conditions d'asepsie locales ont été les principaux critères de non inclusion. Les patients étaient vus en consultation préanesthésique par un médecin anesthésiste-réanimateur.

L'échelle numérique (2), outil utilisé pour l'évaluation de la douleur postopératoire au sein de notre service après consensus depuis une décennie, ainsi que la technique de l'injection intrathécale de morphiniques, étaient expliqués aux patients afin d'obtenir leur consentement. Concernant l'échelle numérique, il s'agissait d'une méthode unidimensionnelle d'autoévaluation de

l'intensité douloureuse. Le patient choisit un chiffre quantifiant la douleur entre 0 (absence de douleur) et 100 (la pire douleur imaginable).

Quant au score simplifié de sédation, il reposait sur les critères suivants :

- patient réveillé et orienté : niveau 1 ;
- patient somnolent, répondant à la commande verbale : niveau 2 ;
- patient endormi, réveil à la stimulation tactile : niveau 3 ;
- patient endormi ; réveil impossible : niveau 4.

### *Protocole expérimental*

Le monitoring peropératoire comportait un enregistrement continu du rythme et de la fréquence cardiaques, la prise automatique et intermittente de la pression artérielle non-invasive (PANI), l'oxymètre de pouls et la FetCO<sub>2</sub>. Tous les patients ont bénéficié de l'injection intrathécale de morphiniques associant 0,5mg de morphine et 50µg de fentanyl. Après monitoring, la ponction était réalisée soit au niveau de l'espace interépineux correspondant à la jonction entre la ligne horizontale passant par les crêtes iliaques postéro-supérieures et la ligne des épineuses, soit au niveau de l'espace immédiatement au dessus lorsque le point de jonction correspondait à une épine vertébrale. La ponction se faisait, le patient en position assise ; par la suite, ce dernier était couché en décubitus dorsal pour induire l'anesthésie générale. Tous les patients ont reçu la même induction avec du propofol 2,5mg/kg, du vécuronium 0,1mg/kg et du fentanyl 3µg/kg. L'entretien de l'anesthésie a été fait à partir de l'halothane à 0,5-1MAC et des réinjections de vécuronium et de fentanyl. Dans la mesure du possible, les patients étaient extubés sur table opératoire.

En postopératoire immédiat, les patients étaient admis en réanimation polyvalente où ils bénéficiaient d'une évaluation régulière d'une part, de la douleur selon l'échelle numérique, et d'autre part de la sédation selon le score simplifié de sédation (6). Tous les patients n'ont pas reçu systématiquement du paracétamol IV et du tramadol IV dès la fin de l'intervention. En effet, sur les 15 patients opérés, trois d'entre eux, présentant une douleur au repos autour de la 18<sup>ème</sup> heure, ont bénéficié de l'analgésie balancée IV (paracétamol + tramadol) avant la 24<sup>ème</sup> heure. La recherche des effets secondaires de morphiniques était systématique.

#### *Variables étudiées*

Il s'agissait des valeurs associées à l'échelle numérique, du score de sédation, des effets secondaires des morphiniques. De plus, ont été appréciées les complications per et post-opératoires, la durée de l'acte chirurgical, la durée de séjour en réanimation et le coût des différentes techniques d'analgésie.

#### *Analyse statistique*

Les indices de la statistique descriptive ont été calculés (effectifs, pourcentages, moyennes et écart-types). La comparaison de plus de 2 pourcentages a été effectuée à l'aide du test S de Sokal (7), au seuil de signification statistique de 5%.

### **Résultats**

#### *Epidémiologie*

Au total, 15 patients ont été opérés pendant la période d'étude dont 9 (60%) hommes (sex-ratio : 1,5). L'âge moyen des patients était de 38,6±19,7 ans (extrêmes : 17- 59 ans).

#### *Evaluation préopératoire*

Les antécédents des patients, les diagnostics portés ainsi que les indications opératoires sont représentés dans le tableau 1.

**Tableau 1.** Caractéristiques cliniques

|                                      | Effectif | %    |
|--------------------------------------|----------|------|
| Tuberculose pulmonaire               | 6        | 40   |
| Hémoptysie                           | 5        | 33,3 |
| Douleur thoracique                   | 2        | 13,3 |
| <i>Diagnostic</i>                    |          |      |
| Destruction du parenchyme pulmonaire | 8        | 53,3 |
| Dilatation des bronches              | 4        | 26,6 |
| Pachypleurite                        | 3        | 20   |
| <i>Indication opératoire</i>         |          |      |
| Décortication pleurale               | 3        | 20   |
| Lobectomie                           | 3        | 20   |
| Pleuropneumonectomie                 | 9        | 60   |

\* : différence significative à  $p < 0,05$  d'après le test S de Sokal

#### *Période peropératoire*

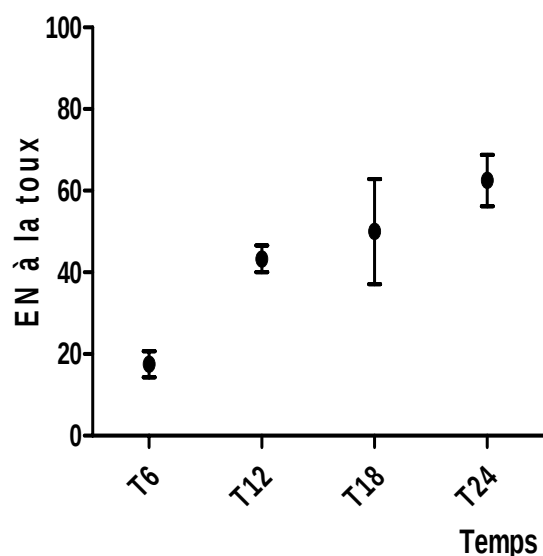
Par rapport aux incidents peropératoires, 6 (40%) patients avaient présenté une hémorragie ayant justifié une transfusion sanguine, alors que l'hypotension artérielle concernait 8 (53,3%) patients.

La désaturation était retrouvée chez 3 (20%) patients.

Au niveau chirurgical, la durée de l'acte était en moyenne de 136 minutes (extrêmes : 80-170 minutes).

#### *Période postopératoire*

L'évaluation de la douleur postopératoire a révélé que l'échelle numérique demeurait nulle au repos chez 12 patients, et 3 patients ont présenté une douleur au repos autour de la 18<sup>ème</sup> heure. Les valeurs à la toux étaient variables (figure 1).



**Figure 1 :** Evolution des valeurs moyennes de l'échelle numérique (EN) à la toux sur les 24 premières heures

Pour les besoins en analgésie par voie systémique, un épuisement de l'effet des morphiniques intrathécaux a été observé chez 3 patients, avec une échelle numérique moyenne de 20/100 au repos, justifiant la mise en route de l'association paracétamol IV et tramadol en pousse seringue électrique. Cependant, des effets secondaires des morphiniques ont été retrouvés (tableau 2).

**Tableau 2.** Effets secondaires des morphiniques

|                         | Effectif n (%) | %    |
|-------------------------|----------------|------|
| Nausée                  | 5              | 33,3 |
| Vomissement             | 3              | 20   |
| Prurit                  |                |      |
| Rétention d'urines      |                |      |
| Dépression respiratoire | 3              | 20   |

La sédation quant à elle, a été notée chez deux patients, avec un niveau estimé à 2 dans les deux cas. Le premier cas concernait un patient de 17 ans, ayant bénéficié d'une décortication pleurale pour pachypleurite ; pour le second, il s'agissait d'un patient de 59 ans opéré pour dilatation des bronches et ayant fait l'objet d'une lobectomie.

Quant à la durée du séjour en réanimation, elle était en moyenne de  $4,4 \pm 2,9$  jours.

Par ailleurs, un décès a été enregistré en postopératoire précoce chez une patiente opérée pour une lobectomie supérieure gauche.

Enfin, par rapport au coût comparatif de différentes techniques d'analgésie (tableau 3), on notait que le coût de la technique d'injection intrathécale de morphiniques était six fois moindre, comparé aux autres techniques de prise en charge de la douleur post-thoracotomie utilisées dans le service antérieurement à notre étude.

**Tableau 3.** Coût financier journalier (en Francs CFA) de l'analgésie dans les 24 heures

|                   | Péridurale<br>analgésique | Rachianalgesi<br>e | Analgésie<br>balancée |
|-------------------|---------------------------|--------------------|-----------------------|
| Aiguille          | 7500                      | 1000               |                       |
| Marcaïne IB       | 6000                      |                    |                       |
| Xylocaïne         | 1000                      |                    |                       |
| Morphine          |                           | 200                |                       |
| Fentanyl          |                           | 1000               |                       |
| Paracétamol<br>IV |                           |                    | 9000                  |
| Tramadol IV       | 14500                     |                    | 4650                  |
| Total             | 7500                      | 2200               | 13650                 |

## Discussion

L'objectif de ce travail était d'apprécier la pratique de la technique d'analgésie par injection intrathécale de morphiniques chez des sujets opérés des suites de pathologies pleuropulmonaires, par thoracotomie au sein du service d'anesthésie-réanimation du CHU de Brazzaville. La faiblesse de l'échantillon constitue certes une limite de l'étude, imputable à la brièveté de la période d'étude. De plus, la fiabilité de l'EVA dans l'appréciation de la douleur est de nos jours reconnue. Aussi, l'emploi de l'échelle numérique peut constituer également une faiblesse de l'étude. Cependant, la puissance de ce travail réside sur la faible mortalité des patients eu égard à notre protocole différent de celui adopté par la plupart des services de réanimation d'Afrique noire sub-saharienne.

En effet, les résultats obtenus montrent l'efficacité et l'adéquation de cette technique dans nos pays africains, caractérisés pour la plupart par la faiblesse du plateau technique et des ressources humaines limitées en anesthésie-réanimation dans la majorité des hôpitaux. En effet, l'injection intrathécale de morphiniques est une technique d'analgésie post-opératoire utilisée depuis environ 30 ans (1). Cependant, à son début, seule la morphine était utilisée. Ce fait a été responsable de l'abandon de la technique de l'arsenal thérapeutique de la douleur post-thoracotomie. La diffusion lente de la morphine, molécule hydrosoluble à travers le névraxe avait effectivement pour conséquence l'absence d'analgésie en post-opératoire immédiat ; obligeant les équipes médicales à majorer les doses intraveineuses de morphine. Cette pratique a été à l'origine d'une mortalité mais surtout d'une morbidité assez élevée, traduite notamment par la fréquence accrue des épisodes de dépression respiratoire. Des améliorations ont été apportées à la technique avec l'adjonction d'un morphinique liposoluble (sufentanil ou fentanyl), permettant une analgésie précoce et la réduction des doses de morphine intraveineuse. Le corollaire a été une diminution de la fréquence de la dépression respiratoire, d'où un regain d'intérêt pour la technique (8).

Les données de notre travail montrent également que nos patients sont des jeunes adultes (38,6 ans en moyenne), avec une prépondérance non significative ( $p > 0,05$ ) des patients ayant présenté une tuberculose pulmonaire ayant des complications chirurgicales (tableau 1). Ces observations sont également faites par Kane *et al.* (9). Par contre, en France la pathologie pleuropulmonaire d'indication chirurgicale est dominée par les sujets plus âgés, moyenne

d'âge variant de  $59 \pm 15$  ans (10) et  $58,4 \pm 13$  ans (11). Les doses élevées de fentanyl peropératoires pourraient alors être en rapport avec l'intervalle de temps court entre l'injection intrathécale de morphiniques, la réalisation de l'anesthésie générale et l'incision chirurgicale. Au Liban Samia *et al.* (11), réalisant l'injection intrathécale une heure avant l'anesthésie générale, rapportent des doses de morphinique intraveineux moindres. Concernant la durée de l'acte chirurgical (moyenne : 136 min), elle est proche de celle des autres auteurs (10-11) ; ce qui sous-entend une maîtrise de la chirurgie pleuro-pulmonaire au Congo.

En ce qui concerne les effets secondaires de l'injection intrathécale de morphiniques (tableau 2), ils sont doses dépendantes, quoique deux de nos patients aient présenté une sédation de niveau 2. A ce propos, on peut suggérer que le fentanyl intraveineux renforce certainement les effets du morphinique injecté en intrathécal. Par ailleurs, l'association nausée-vomissement est présente dans une proportion de 66,6% (tableau 2), alors que Bailey *et al.* (12) aux Etats-Unis rapportent une incidence de 30 à 70%. Quant au prurit (tableau 2), paradoxalement aucun cas n'a été signalé dans notre étude. En revanche, Tarkkila *et al.* (13) en Finlande estiment que le prurit a une incidence de 50 à 60% lorsque la dose de morphine intrathécale dépasse 0,3 mg. S'agissant de la rétention d'urines, elle n'a été relevée chez aucun patient dans notre série. Ce fait est sans doute imputable à la pratique systématique du sondage vésical. En effet, Ngai *et al.* (10) rapportent 70% des cas de rétention urinaire chez les patients ayant reçu l'association sufentanil-morphine en intrathécal. Par ailleurs, la dépression respiratoire, effet secondaire ayant fait l'objet de plusieurs études, a été retrouvée chez 3

(6%) patients, sans que l'on ait recours à l'intubation trachéale et à la ventilation mécanique dans la prise en charge. L'incidence de cet effet adverse va actuellement decrescendo avec la maîtrise de la technique d'analgésie, une bonne évaluation préopératoire des patients et une conduite rigoureuse de l'anesthésie. Néanmoins, des taux discordants sont rapportés. Ainsi, Gwirtz *et al* (14) notent une incidence de 3%, alors qu'elle est nulle pour Ngai *et al* (10).

La durée moyenne de séjour en réanimation de  $4,4 \pm 2,9$  jours, est relativement longue, et paraît liée à des raisons structurelles. En ce qui concerne l'évaluation de la douleur post-opératoire (figure 1), l'étude rapporte que l'échelle numérique est restée nulle au repos pendant les 24 premières heures chez la majorité des patients. Cependant, la douleur au repos, notée chez trois patients peut s'expliquer par, soit un déplacement secondaire de l'aiguille lors de l'injection intrathécale de morphiniques, réduisant alors la dose de morphiniques injectés, soit une expression clinique de la variation de la sensibilité individuelle aux morphiniques. Certains auteurs (10, 11) en France avaient établi un constat identique, avec l'échelle visuelle analogique (EVA) de repos oscillant entre zéro et 20mm. Une augmentation régulière de l'intensité de la douleur à la toux a été observée chez nos patients, les valeurs moyennes de l'échelle numérique passant de 20 à la 6<sup>ème</sup> heure à 60 à la 24<sup>ème</sup> heure (figure 1). Une tendance similaire a été rapportée par Samia *et al.* (11), avec cependant des variations moins importantes que celles observées chez nos patients. De même, l'appréciation de la demande en morphine de façon concomitante à l'évaluation de l'EVA chez les mêmes patients a révélé une perpétuelle augmentation de la consommation

du morphinique. La morphine intraveineuse, administrée en PCA, a certainement contribué à la diminution des valeurs de l'EVA observée dans ces études. En outre, l'injection intrathécale s'est avérée moins couteuse comparée au péridural analgésique et à l'analgésie balancée (tableau 3). En effet, on a noté une diminution de la charge de travail inhérente à l'absence d'utilisation des pousses-seringues électriques. A cela s'ajoutent l'absence de préparations itératives de seringues d'anesthésiques locaux comme dans la péridurale analgésique et une moindre variation hémodynamique, celle-ci permettant une épargne en drogues vasoconstrictrices pour les équipes médicales et paramédicales. Toutefois, un décès a été signalé, en rapport avec une hémorragie, chez un patient ASA 1 ayant bénéficié d'une lobectomie. En somme, les avantages cités plus haut font de l'administration intrathécale de morphiniques une voie de choix dans les techniques d'analgésie périmédullaires (15).

## Conclusion

Les données de notre étude ont montré une fois de plus que l'injection intrathécale de morphiniques pour la chirurgie pleuropulmonaire par thoracotomie procure une analgésie satisfaisante au repos dans la majorité des cas, avec une diminution significative de la douleur à la toux dans les 24 premières heures et une mortalité amoindrie. Ainsi, face aux nombreux dysfonctionnements des hôpitaux en Afrique noire sub-saharienne, l'application de cette technique, économique, demeure facile dans sa réalisation dans nos pays. De plus, elle concourt à la réduction de la charge de travail pour le personnel médical et paramédical tant au bloc opératoire qu'en réanimation.

## Références

1. Wang JK, Nauss LA, Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 1979; **50**: 149-151.
2. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Recommandations du jury sur la prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant. *Ann Fr Anesth Réanim* 1998 ; **17** : 445-461.
3. Sudarshan G, Browne BL, Matthews JN, Conacher ID. Intrathecal fentanyl for post-thoracotomy pain. *Br J Anaesth* 1995; **75**: 19-22.
4. Lubenow TR, Penfield Faber L, Mc Carthy RJ, Hopkins EM, Warren WH, Ivankovich AD. Postthoracotomy pain management using continuous epidural analgesia in 1,324 patients. *Ann Thorac Surg* 1994; **58**: 924-930.
5. Slinger PD. Pro: Every postthoracotomy patient deserves thoracic epidural analgesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999; **13**: 350-354.
6. Jayr C. Indication des techniques d'anesthésie pour les gestes douloureux chez l'adulte. *Conférences d'actualisation* 2004 : 687-700.
7. Sokal RF, Rolf SW. Biometry, 5th ed. San Francisco: Freeman and Co.
8. Ready LB, Chadwick HS. Letter to editor [reply]. *Anesthesiology* 1989 ; **70** : 720.
9. Kane O, Beye SA, Othman R, *et al.* Les complications périopératoires de la chirurgie pleuropulmonaire. *JAMU* 2008 ; **1** : 30-31.
10. Ngai L, Kuhlman G, Dalibon N, Moutafis M, Levron JC, Fischler M. A randomized, double-blinded comparison of intrathecal morphine, sufentanil and their combination versus IV morphine patient-controlled analgesia for postthoracotomy pain. *Anesth Analg* 2001; **92**: 31-36.
11. Samia MJ, Adaimé C, Yazigi A, Haddad F, Hayek G, Sleilaty G, Antakly MC. La rachianalgésie à la morphine et au sufentanil a des effets comparables à la péridurale thoracique à la bupivacaïne et au fentanyl sur l'analgésie et la fonction respiratoire après chirurgie thoracique. *Can J Anesth* 2005 ; **52** : **7** : 710-716.
12. Bailey PL, Rhondeau S, Scafer PG, *et al.* Dose-response pharmacology of intrathecal morphine in human volunteers. *Anesthesiology* 1993; **79**: 49-59.
13. Tarkkila P, Torn K, Tuominen M, Lindgren L. Premedication with promethazine and transdermal scopolamine reduces the incidence of nausea and vomiting after intrathecal morphine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; **39**: 983-986.
14. Gwirtz KH, Young JV, Byers RS, Alley C, Levin K, Walter SG, Stoelting RK. The safety and efficacy of intrathecal opioid analgesia for acute postoperative pain: seven years' experience with 5969 surgical patients at Indiana university hospital. *Anesth Analg* 1999; **88**: 599-604.
15. Stoelting RK. Intrathecal morphine: an underused combination for postoperative pain management. *Anesth Analg* 1989; **68**: 707-709.

## Aspects épidémiologiques des affections dermatologiques au Centre Hospitalier Universitaire Sourou SANOU de Bobo-Dioulasso.

*Dermatoses in Sourou SANOU University Hospital of Bobo-Dioulasso: Epidemiological aspects*

Andonaba JB\*, Barro-Traoré F\*\*, Diallo B\*, Sakana L\*\*\*, Niamba P\*\*, Traoré A\*\*.

### Correspondance

Dr Andonaba Jean-Baptiste,

Assistant chef de clinique en Dermatologie  
et Vénérologie, Chef de Service.

Tél portable : (226) 70-40-40-18 (ou 78-80-65-00)

Tél fixe : (226) 20-98-44-27

mail: jb\_andonaba@yahoo.fr

Centre Hospitalier National Sourou SANOU de Bobo

01 BP : 676 Bobo-Dioulasso 01

Tél : (226) 20-97 - 00 - 44 / 47

Fax : (226) 20-97 - 26 - 93

### Summary

Dermatoses are a major public health problem in tropical countries ranking third among consultation matters in some countries in the region.

**Methods:** 3674 patients intending the external board or hospitalization for dermatoses were enrolled in this descriptive and retrospective study during the period of January 1<sup>st</sup> 2002 to December 31<sup>st</sup> 2008. Frequency of diseases is reported as long as their aetiological classifications. Comparisons between groups according to age and sex was obtained using chi-square test when appropriate.

**Results:** 3674 patients ( $\approx$  524/yr), mean age 29.70 yrs were concerned. The sex-ratio M/F was 0.70 and 75% were less than 39 years old. Pupils and students (25.66%) housewives (25.44%) and civil servants (18.67%) appeared as higher risk groups. Of 3815 manifestations observed, 114 different diagnoses were considered allowing a classification into 17 pathological entities. Including: spongiotic and erythematous dermatitis (23.5%), fungal infections (13.8%), and tumoral affections (10.5%). Non-infectious dermatoses (n=2190) were the main consultation matter in 57.3 % and infectious dermatoses were observed in 32.2% (n=1231). When classified according to their rate of occurrence, the first 21 pathologies were represented respectively by: eczemas followed by dermatophytoses, acnes, prurigos, urticaria, folliculitis and scabies.

**Conclusion:** Dermatoses are a great concern in our milieu affecting mainly young people may be due to lack of hygiene in this group. Actions should be taken to improve information and behavior of this targeted group to reduce morbidity of dermatoses in our poor settings.

**Key words:** Dermatoses, frequency, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso

\* Assistant chef de clinique en dermatologie, CHU Sourou Sanou de Bobo-Dioulasso

\*\* Professeur agrégé en dermatologie, CHU Yalgado Ouedraogo de Ouagadougou

\*\*\* Doctorante en médecine, CHU Sourou Sanou de Bobo-Dioulasso

### Résumé

**Introduction:** Les dermatoses, toutes étiologies confondues, constituent un réel problème de santé publique dans les pays tropicaux. Elles se placent dans certains pays de cette zone, au troisième rang des motifs de consultation. L'hétérogénéité clinique et l'absence de codification thérapeutique justifient des études multicentriques, en vue d'une meilleure prise en charge de ces affections.

**Méthodes:** Cette étude descriptive et rétrospective a inclus des dossiers de patients admis en hospitalisation ou en consultation externe de Dermatologie au CHUSS, entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2002 et le 31 Décembre 2008. La statistique descriptive a permis le calcul des fréquences de ces pathologies et les données par sexe et par âge ont été comparées à l'aide du test de chi-carré lorsqu' 'indiqué.

**Résultats:** Trois mille six cent septante quatre patients (524/an), d'âge moyen de 29,70 ans, ont été admis pendant la période d'étude. Le sex-ratio H/F était de 0,70 et 75% d'entre eux avaient moins de 39 ans. Les élèves et/ou étudiants (25,66 %) ont constitué la majeure partie de notre échantillon, suivis de ménagères (25,44 %) et de fonctionnaires (18,67 %). Des 3815 affections évoquées, 114 diagnostics différents ont été retenus et regroupés en 17 entités pathologiques parmi lesquelles : Les dermatites spongiotiques et érythématosquameuses (23,5 %), les infections mycosiques (13,8 %) et les affections tumorales (10,5 %) ont été les plus représentées. Comparées aux formes infectieuses, les dermatoses non infectieuses ont été le principal motif de consultation (n=2190(57,3%) vs n=1231(32,3%)). La fréquence en ordre décroissant des 21 premières affections listées a révélé la prépondérance des eczemas, suivis des dermatophyties, des acnés, des prurigos, des urticaires, des folliculites et enfin de la gale.

**Conclusion:** Les affections dermatologiques sont fréquentes dans notre milieu, elles touchent surtout les sujets jeunes, suggérant un manque d'hygiène corporelle dans cette tranche de la population. Des actions d'information ciblant cette catégorie de la population méritent d'être intensifiées en vue de réduire la charge morbide.

**Mots-clés :** Dermatoses ; Fréquence ; Bobo-Dioulasso ; Burkina-Faso

## Introduction

Les dermatoses sont des affections de la peau, d'origines diverses, qui sont devenues un problème majeur de santé publique dans les pays tropicaux (1, 2); elles représentent pour certaines d'entre elles, un motif majeur de consultation (3). Leur prévalence élevée dans ces régions du globe semble relever des conditions de précarité socioéconomique, d'un manque d'hygiène au niveau communautaire et individuel, mais aussi des conditions environnementales inappropriées (4). Dans certains pays comme le Sénégal et la Côte d'Ivoire, les complications de la dépigmentation artificielle ainsi que les "dermatoses d'importation" constituent un motif non négligeable de consultation ou d'hospitalisation en dermatologie (5). Ces dermatoses d'importation sont facilitées par les déplacements des populations pour diverses raisons (échanges commerciaux, guerre, etc...) et par le développement des moyens de transport qui ont transformé le monde en un grand village (4). Dans certaines régions, l'ignorance ou le refus d'une prise de conscience de certains problèmes médicaux, comme le SIDA et les autres IST, s'ajoute à l'archaïsme ou à l'absence de ressources médicales pour multiplier les effets néfastes de ces maladies (4, 6). La prévalence de diverses maladies dermatologiques n'a pas été suffisamment analysée au Burkina Faso en milieu hospitalier. Des études africaines réalisées au Mali, au Togo et au Nigeria révèlent l'émergence des pathologies cosmopolites telles que les eczémas qui constituent, avec les dermatoses d'origine infectieuse, des motifs fréquents de consultation (7-9). L'approfondissement des connaissances épidémiologiques sur les affections cutanées permettra d'orienter des stratégies sur la

distribution des ressources économiques dans le secteur de prise en charge dermatologique, mais aussi dans le domaine de l'enseignement, de la formation et de la recherche clinique. L'objectif de ce travail était de relever les aspects épidémiologiques des maladies dermatologiques dans le Service de dermatologie du CHUSS de Bobo-Dioulasso, en vue d'aider à définir de meilleures stratégies de prise en charge diagnostique et thérapeutique.

## Matériel et méthodes

Cette étude descriptive et rétrospective a été menée au CHUSS, à partir des dossiers de patients admis en ambulatoire ou hospitalisés pour affection dermatologique entre le 1<sup>er</sup> janvier 2002 et le 31 décembre 2008. La sous-région avec ses 3548720 habitants ne compte que 3 dermatologues, soit 1 dermatologue pour 1182907 habitants.

Les données d'intérêt ont été recueillies sur des fiches individuelles de collecte et analysées sous Epi info 3.3.2 dans sa version française. Les données quantitatives ont été exprimées en moyennes et les fréquences relatives sous forme de pourcentage. Les comparaisons entre sexe et groupes d'âge ont été effectuées à l'aide du test de chi-carré lorsqu'indiqué. Le seuil de signification de différences était de  $p \leq 0,05$ .

## Résultats

Pendant la période d'étude, le nombre de fréquentation en Médecine interne, dans la même formation médicale s'élevait à 33733 patients contre 3674 (11% ; 524/an) en dermatologie. Le groupe renfermait 58,5% de femmes et l'âge moyen des sujets était de  $29,70 \pm 15,69$  ans.

Septante cinq % des sujets avaient moins de 39 ans et parmi eux, 25% avaient moins de 25 ans. La tranche d'âge la plus affectée était celle de 20 à 29 ans, alors que les enfants de 0 à 15 ans ont représenté 15,5% du groupe. Les écoliers et/ou les étudiants ont été les plus nombreux (25,7%), suivis respectivement des ménagères (25,4%) et des fonctionnaires (18,7%). La majorité de nos patients (94,8%) provenait de la région des Hauts Bassins, surtout de la ville de Bobo-Dioulasso (88%). Parmi les 3674 patients, 141 (3,8%) présentaient une association de deux ou plusieurs affections dermatologiques, ce qui porte le nombre des affections rencontrées à 3815. Ces manifestations ont permis un rassemblement en 114 diagnostics différents, regroupés ensuite en 17 entités pathologiques. Les dermatites spongiotiques et érythématosquameuses (23,5%), les infections mycosiques (13,7%) et les affections tumorales (10,5%) ont montré des fréquences particulièrement plus élevées parmi les 21 premières dermatoses rapportées en ordre décroissant (tableau 1).

**Tableau 1.** Répartition des groupes pathologiques n=3815

| Groupes pathologiques                              | Effectif<br>n=38 | %    |
|----------------------------------------------------|------------------|------|
| Infection mycosique                                | 524              | 13,7 |
| Infection virale                                   | 176              | 4,6  |
| Infection bactérienne                              | 321              | 8,4  |
| Dermatoses parasitaires                            | 210              | 5,5  |
| Affections tumorales                               | 394              | 10,5 |
| Dermatites spongiotiques et érythémato- squameuses | 893              | 23,5 |
| Dermatoses auto immunes                            | 128              | 3,4  |
| Toxidermies                                        | 104              | 2,7  |
| Dyschromies                                        | 64               | 1,7  |
| Urticaire                                          | 200              | 5,2  |
| Prurigos                                           | 264              | 6,9  |
| Troubles de la différenciation épidermique         | 105              | 2,8  |
| Dermatoses d'irritation                            | 32               | 0,8  |
| Dermatoses nutritionnelles                         | 41               | 1,1  |
| Acné                                               | 303              | 7,9  |
| Prurit                                             | 20               | 0,5  |
| Autres*                                            | 36               | 0,8  |

\* Affections isolées comme la fragilité capillaire, l'hypersécrétion apocrine, la mastocytose cutanée, les ongles incarnés, ou des groupes pathologiques à faible effectif comme les ulcères tropicaux et les alopecies.

Les femmes sont apparues plus affectées que les hommes dans cette enquête et l'eczéma (17,7%), les dermatophyties (8%), l'acné (7,9%), le prurigo (6,9%), l'urticaire (5,2%), la folliculite (4,6%) et la gale (4,2%) ont été les principales manifestations morbides décrites. En considérant les affections en fonction du sexe, l'eczéma, l'acné, le prurigo et les dermatophyties ont constitué les plus grands motifs de consultation chez la femme. Chez l'homme, le tableau était dominé par l'eczéma, suivi de dermatophyties, de la folliculite et enfin de l'urticaire (tableau 2).

Dans le groupe de dermatoses infectieuses nous avons relevé surtout les infections mycosiques (13,7%) en tête desquelles, les dermatophyties (8%), les folliculites (4,6%), et la gale (4,2%) ont été respectivement les principaux motifs de consultation.

Les cellulites (érysipèle et la fasciite nécrosante) ont participé pour 1,5%. Les affections d'origine virale ont été dominées par l'herpès (2,5 %) et le zona Le zona à été évoqué chez 1,8 % des cas (tableau 2).

**Tableau 2.** Répartition des affections dermatologiques les plus fréquentes selon le sexe (n=3815)

| Affections                                   | Rang | Répartition selon le sexe |                  | Effectif<br>n=3815 | %    |
|----------------------------------------------|------|---------------------------|------------------|--------------------|------|
|                                              |      | Femmes<br>n=1732          | Hommes<br>n=1264 |                    |      |
| Eczéma                                       | 1    | <b>366</b>                | <b>308</b>       | <b>674</b>         | 17,7 |
| Dermatophytie                                | 2    | <b>155</b>                | 150              | <b>305</b>         | 8    |
| Acné                                         | 3    | <b>223</b>                | 80               | <b>303</b>         | 7,9  |
| Prurigos                                     | 4    | <b>184</b>                | 80               | <b>264</b>         | 6,9  |
| Urticaire                                    | 5    | 118                       | <b>82</b>        | <b>200</b>         | 5,2  |
| Folliculites                                 | 6    | 85                        | <b>91</b>        | 176                | 4,6  |
| Scabiose                                     | 7    | 95                        | 65               | 160                | 4,2  |
| Chéloïdes                                    | 8    | 68                        | 51               | 119                | 3,1  |
| Herpès                                       | 9    | 46                        | 48               | 94                 | 2,5  |
| Pityriasis Rosé de Gilbert                   | 10   | 52                        | 29               | 81                 | 2,1  |
| Pityriasis versicolor                        | 11   | 30                        | 50               | 80                 | 2,1  |
| Zona                                         | 12   | 44                        | 24               | 68                 | 1,8  |
| Psoriasis                                    | 13   | 33                        | 32               | 65                 | 1,7  |
| Vitiligo                                     | 14   | 31                        | 31               | 62                 | 1,6  |
| Dermite séborrhéique                         | 15   | 37                        | 20               | 57                 | 1,5  |
| Erythème pigmenté fixe                       | 16   | 34                        | 23               | 57                 | 1,5  |
| Cellulite (Erysipèle et Fasciite nécrosante) | 17   | 22                        | 33               | 55                 | 1,5  |
| Lichen plan                                  | 18   | 30                        | 16               | 46                 | 1,2  |
| Mycose unguéale                              | 19   | 36                        | 10               | 46                 | 1,2  |
| Condylomes                                   | 20   | 22                        | 20               | 42                 | 1,1  |
| Kératodermie                                 | 21   | 21                        | 21               | 42                 | 1,1  |

Les dermatoses non infectieuses les plus fréquentes ont été : l'eczéma (17,7%), l'acné (7,9%), le prurigo (6,9%), l'urticaire (5,2%) et le pityriasis rosé de Gibert (2,1%) (tableau 2).

L'eczéma a été l'affection la plus rencontrée dans la quasi-totalité des tranches d'âge tandis que les dermatophyties et l'acné ont

été plus retrouvées dans celle de 20 à 39 ans (tableau 3).

**Tableau 3.** Répartition des affections dermatologiques les plus fréquentes selon les tranches d'âge (n=2954)

| Groupe Pathologique                        | [0-9]      | [10-19]   | [20-29]    | [30-39]   | [40-49]    | [50-59]   | [60-69]   | [70-79]   | [80-88]  | Total |
|--------------------------------------------|------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|----------|-------|
| Eczéma / Eczématide                        | <b>112</b> | 70        | 167        | 126       | <b>105</b> | <b>47</b> | <b>23</b> | <b>21</b> | <b>3</b> | 674   |
| Dermatophytie                              | 42         | 27        | 63         | 88        | 52         | 17        | 13        | 2         | 1        | 305   |
| Acné                                       | 0          | <b>71</b> | <b>177</b> | <b>42</b> | <b>11</b>  | <b>2</b>  | 0         | 0         | 0        | 303   |
| Prurigo                                    | 39         | 27        | 49         | 86        | 42         | 14        | 4         | 3         | 0        | 264   |
| Urticaire                                  | 7          | 25        | 61         | 53        | 26         | 13        | 10        | 3         | 2        | 200   |
| Folliculites                               | 21         | 18        | 70         | 39        | 22         | 5         | 1         | 0         | 0        | 176   |
| Scabiose                                   | 13         | 10        | 32         | 45        | 29         | 15        | 14        | 2         | 0        | 160   |
| Chéloïdes                                  | 7          | 15        | 49         | 21        | 17         | 7         | 3         | 0         | 0        | 119   |
| Herpès                                     | 4          | 3         | 22         | 43        | 14         | 6         | 1         | 1         | 0        | 94    |
| Pityriasis Rosé de Gibert                  | 11         | 22        | 31         | 10        | 5          | 1         | 1         | 0         | 0        | 81    |
| Pityriasis versicolor                      | 0          | 16        | 32         | 22        | 6          | 2         | 2         | 0         | 0        | 80    |
| Zona                                       | 1          | 4         | 17         | 22        | 14         | 6         | 2         | 1         | 1        | 68    |
| Psoriasis                                  | 3          | 6         | 20         | 15        | 9          | 7         | 5         | 0         | 0        | 65    |
| Vitiligo                                   | 9          | 10        | 23         | 8         | 2          | 5         | 4         | 1         | 0        | 62    |
| Dermite séborrhéique                       | 23         | 7         | 11         | 10        | 3          | 2         | 0         | 1         | 0        | 57    |
| Erythème pigmenté fixe                     | 5          | 6         | 19         | 13        | 7          | 2         | 4         | 1         | 0        | 57    |
| Cellulite (Erysipèle, Fasciite nécrosante) | 0          | 4         | 12         | 10        | 11         | 10        | 5         | 3         | 0        | 55    |
| Lichen plan                                | 1          | 2         | 16         | 12        | 10         | 5         | 0         | 0         | 0        | 46    |
| Mycose unguéale                            | 1          | 7         | 14         | 15        | 6          | 2         | 1         | 0         | 0        | 46    |
| Condylomes                                 | 1          | 1         | 24         | 9         | 6          | 1         | 0         | 0         | 0        | 42    |

La pathologie tumorale a constitué 10,5 % de l'échantillon (n= 394), les chéloïdes en étant la principale forme parmi les tumeurs bénignes (3,1% : n=119) et l'hémangio-sarcome de Kaposi comme la plus fréquente

manifestation parmi les tumeurs malignes (0,8%), suivi du carcinome épidermoïde (4 cas) et du mélanome malin (3 cas) (tableau 4).

**Tableau 4.** Répartition de la pathologie tumorale

| Affections                             | Fréquence | % dans le groupe | % en fonction du total | Répartition selon le sexe |     |
|----------------------------------------|-----------|------------------|------------------------|---------------------------|-----|
|                                        |           |                  |                        | F                         | M   |
| Maladie de Kaposi                      | 30        | 7,61             | 0,8                    | 18                        | 12  |
| Kystes sébacés                         | 25        | 6,35             | 0,7                    | 9                         | 16  |
| Angiome et lymphangiome                | 11        | 2,79             | 0,3                    | 6                         | 5   |
| Molluscum pendulum                     | 10        | 2,54             | 0,3                    | 6                         | 4   |
| Carcinome épidermoïde                  | 4         | 1,02             | 0,1                    | 2                         | 2   |
| Mélanome malin                         | 3         | 0,76             | 0,1                    | 1                         | 2   |
| Botriomycome                           | 3         | 0,76             | 0,1                    | 2                         | 1   |
| Erythema gyratum repens                | 3         | 0,76             | 0,1                    | 1                         | 2   |
| Carcinome basocellulaire               | 1         | 0,25             | 0,0                    | 1                         | 0   |
| Maladie de Paget                       | 1         | 0,25             | 0,0                    | 1                         | 0   |
| Histiocytofibrome                      | 1         | 0,25             | 0,0                    | 0                         | 1   |
| Fibrosarcome                           | 1         | 0,25             | 0,0                    | 0                         | 1   |
| Kyste acral                            | 1         | 0,25             | 0,0                    | 1                         | 0   |
| Xanthome                               | 1         | 0,25             | 0,0                    | 0                         | 1   |
| Syringome                              | 1         | 0,25             | 0,0                    | 1                         | 0   |
| Condylomes                             | 42        | 10,66            | 1,1                    | 22                        | 20  |
| Verrues                                | 27        | 6,85             | 0,8                    | 15                        | 12  |
| Molluscum contagiosum                  | 30        | 7,61             | 0,8                    | 19                        | 11  |
| Epidermodysplasie verruciforme         | 24        | 6,09             | 0,6                    | 17                        | 7   |
| Chéloïdes                              | 119       | 30,20            | 3,1                    | 68                        | 51  |
| Ainhum                                 | 2         | 0,51             | 0,1                    | 2                         | 0   |
| Adenome sébacé                         | 2         | 0,51             | 0,1                    | 2                         | 0   |
| Neurofibromatose de Von Recklinghausen | 10        | 2,54             | 0,3                    | 4                         | 6   |
| Dermatosis papulosa nigra              | 15        | 3,81             | 0,4                    | 12                        | 3   |
| Naevus et Nevil                        | 27        | 6,85             | 0,7                    | 16                        | 11  |
| Total                                  | 394       | 100              | 10,5                   | 226                       | 168 |

Parmi 268 patients (192 F vs 76 H) infectés par le VIH (7,3%), le prurigo, l'herpès génital, la scabiose, et la maladie de kaposi ont été observés respectivement chez 27,2 ; 10,8 ; 8,6 ; et 7,1% des sujets (tableau 5).

**Tableau 5.** Répartition des dermatoses chez les patients infectés par le VIH

| Pathologies                    | Effectifs (n=268) | (%)  |
|--------------------------------|-------------------|------|
| Prurigo                        | 73                | 27,2 |
| Herpès                         | 29                | 10,8 |
| Scabiose                       | 23                | 8,6  |
| Maladie de Kaposi              | 19                | 7,1  |
| Dermatophytie                  | 16                | 6,0  |
| Zona                           | 12                | 4,5  |
| Folliculite                    | 10                | 3,8  |
| Toxidermie                     | 8                 | 3,0  |
| Eczéma                         | 7                 | 2,6  |
| Leishmaniose                   | 6                 | 2,2  |
| Molluscum contagiosum          | 5                 | 1,9  |
| Dermite séborrhéique           | 5                 | 1,9  |
| Condylome                      | 5                 | 1,9  |
| Epidermodysplasie verruciforme | 4                 | 1,5  |
| Pyodermite                     | 4                 | 1,5  |
| Impétigo                       | 4                 | 1,5  |
| Mycose unguéale                | 4                 | 1,5  |
| Erythème pigmenté fixe         | 3                 | 1,1  |
| Verrue                         | 3                 | 1,1  |
| Psoriasis                      | 3                 | 1,1  |
| Erythrodermie                  | 3                 | 1,1  |
| Naevus et Nevil                | 3                 | 1,1  |
| Syndrome de Stevens-Johnson    | 2                 | 0,7  |
| Eczématide                     | 2                 | 0,7  |
| Lupus érythémateux             | 2                 | 0,7  |
| Autres*                        | 13                | 4,9  |

\* Dermatoses dont l'effectif est ≤ 1

La dépigmentation artificielle reconnue chez 33 sujets de l'étude (0,9%) pourrait être incriminée dans des affections telles que les acnés (39%), les dermatophyties (33,3%), et l'ochronose exogène (12,2 %).

## Discussion

Cette étude recherchant le profil épidémiologique des dermatoses au CHUSS a montré la prépondérance des dermatoses non infectieuses parmi les motifs de consultation dans notre contexte parmi lesquelles : l'eczéma, les dermatophyties et l'acné viennent en tête. Ces affections affectent particulièrement les sujets de moins de 39 ans (75%). Les dermatites spongiotiques et érythémateuses, les mycoses et les tumeurs soit constitué les principales entités diagnostiques retenues. Nous devons néanmoins tenir compte de quelques limites susceptibles d'influencer les résultats observés. La première limite tient à la nature rétrospective de l'enquête, basée sur les dossiers médicaux sans protocole codifié au fil du temps. Des informations importantes telles que la profession, le niveau d'étude des patients, le statut socio-économique n'ont pas toujours été disponibles. Cette situation empêche une étude adéquate de l'impact de l'environnement sur ces affections. La nature hospitalière du cadre introduit un biais évident de sélection et les résultats ne peuvent pas traduire la fréquence réelle dans la communauté ; c'est là une deuxième limite. Les antécédents des patients, notamment les comorbidités pouvant influencer sur l'immunité telles que le diabète, les maladies rénales chroniques n'ont pas été clairement stipulées. Leur impact sur la fréquence des affections infectieuses est probablement minimisé dans ce travail et constitue une troisième limite. L'étude est toutefois la première dans notre milieu a montré le visage des dermatoses et à

désigner le groupe à plus grand risque devant être ciblé par les interventions programmées.

Nos résultats qui ont décrit une moyenne de 524 consultations de dermatologie par an sont largement inférieurs aux moyennes rapportées par Pitche *et al* au Togo et Mahé *et al* au Mali qui étaient respectivement de 2000 et de 1639 patients par an (7,11). Notre moyenne est davantage inférieure à celle rapportée dans une étude indienne qui avait enregistré sur deux ans, 29663 patients (12). Ce faible taux de fréquentation au CHUSS pourrait s'expliquer par la référence plus importante des patients auprès des services de dermato-lèpre de la Direction Régionale de la Santé (DRS), qui ne sont pas des unités spécialisées en dermatologie mais aussi à cause de l'âge jeune de notre unité de dermatologie au CHUSS. La modicité du personnel qualifié en maladies de la peau explique également ces déperditions (4). L'âge jeune de nos patients que nous rapportons est en concordance avec quelques travaux antérieurs, notamment ceux de Onayemi *et al.* au Nigeria (27 ans) (8) et ceux de Arsouze *et al.* en France (28,5 ans) (13) menés sur la population noire en consultation externe. La tranche d'âge la plus affectée était celle de 20 à 39 ans. Pitche *et al* ont rapporté une fréquence de 59,6% des sujets entre 20 et 39 ans dans une enquête à Lomé (7). Cette tranche de la population active est effectivement très importante au Burkina Faso selon des études démographiques (10).

Notre étude a noté une prépondérance des consultations féminines et rejoint en cela les travaux de Arsouze *et al* au Burkina Faso (13). Elle est en désaccord avec les rapports de Goumbri *et al* au Burkina Faso, de Onayemi *et al* au Nigéria et ceux de Mahé *et al* au Mali qui avaient trouvé une prédominance masculine (8, 9, 14). La

tendance féminine observée chez nous pourrait relever de l'attention plus grandissante des femmes pour l'esthétique cutanée et l'usage grandissant parmi elles des cosmétiques agressifs pour les phanères, à l'origine des complications de la dépigmentation artificielle.

En terme de fréquence diagnostique, l'eczéma a été la pathologie la plus rapportée dans notre contexte, suivi, des dermatophyties et de l'acné ; nous rejoignons en cela les travaux de Pitche *et al.* au Togo entre 1990 et 1995 (7). La fréquence des dermatoses infectieuses que nous avons rapportée (32,7%), quoiqu'inférieure à celle de 44,4% par Onayemi et son groupe au Nigéria, décrit cependant l'importance de l'infection parmi les maladies de la peau en milieu tropical (8). Les mycoses ont représenté près de 14% des causes de consultation dans les séries de Mahé *et al.*, celles de Pitche *et al.*, respectivement au Mali et au Togo (9, 7) ; ce résultat est superposable aux 13,7 % que nous avons décrits. S'agissant des dermatophyties, notre pourcentage (8%) est plus élevé que les 5,9 et 5,23% décrits respectivement par Mahé *et al.* au Mali (9) et Pitche *et al.* (7). Ces disparités pourraient s'expliquer par les conditions climatiques et les habitudes vestimentaires différentes. L'impact de la pratique non avouée de la dépigmentation et de l'infection par le VIH est à déterminer dans nos contextes. La fréquence des infections bactériennes est diversement rapportée dans la littérature. Notre taux de 8,4% quoique inférieur à des valeurs observées en Tunisie (9,2%) (15) est néanmoins au dessus des 7,8% rapportés par Pitche et son équipe (7). Les cellulites (érysipèle et la fasciite nécrosante) ont constitué 1,5% des motifs de consultation dans cette série et cette valeur est légèrement au dessus de celle de 0,4% par Mahé *et al.* en

1993 (9). L'incidence des érysipèles et des fasciites nécrosantes semble croissante dans notre milieu depuis une décennie en consultation et en hospitalisation; ceci pourrait être associé à l'augmentation des facteurs de risque dans notre contexte tels que l'obésité, l'insuffisance veineuse et l'hypertension artérielle.

Les principales causes non infectieuses de consultation que nous avons rapportées notamment : l'eczéma, et l'acné ont été décrites par d'autres auteurs dans des proportions non significativement différentes (7, 9, 11, 16). Le pityriasis rosé de Gibert a été rencontré chez 0,6% des sujets d'enquête, en concordance avec une étude antérieure au Burkina-Fsso en milieu scolaire (0,6%) (18) et avec des statistiques rapportées par Petit chez des sujets de race noire (0,5-6,8%) (5).

La pathologie tumorale cutanée a été représentée dans 10,5% des cas (tableau 4). Ces résultats sont supérieurs à ceux de Barro *et al.* à Ouagadougou (6,9%) (19). Cette Pathologie tumorale était dominée par les chéloïdes, les tumeurs malignes étant très faiblement décrites comme dans d'autres séries africaines (7, 9). L'exigence diagnostique de l'analyse cytopathologique non routinière dans nos régions pourrait être une des explications à ce phénomène. La maladie de Kaposi a été observée chez 0,8 % des sujets et en général, chez des sujets coinfectés par le VIH (59,4%). L'association VIH-Kaposi est largement reconnue. L'étude de Pitche *et al* (7) décrivant 57,97% de Kaposi sur l'ensemble d'affections tumorales rencontrées est largement au dessus des 0,8% de cette enquête, en effet, les disparités pourraient s'expliquer par la politique de dépistage précoce et la mise élargie sous ARV en file active qui peuvent influencer sur la survenue des maladies opportunistes. La séroprévalence pour le VIH est de 7,3%

dans cette étude ; cette valeur est sans doute sous estimée dans cette enquête rétrospective dont les objectifs étaient différents d'une recherche de l'infection par le VIH. Nous avons toutefois relevé, parmi 67 sujets porteurs d'herpès génital, 29 patients VIH+. La coinfection VIH et virus herpétiques est largement documentée et rapportée dans les travaux antérieurs (4). Dans la population d'étude, seuls 0,9% des sujets avaient recours à la dépigmentation artificielle. Ce taux est largement en dessous des fréquences attendues de cette pratique à Bobo- Dioulasso qui est de 49,2% selon Traoré *et al.* (20). La dépigmentation artificielle étant une pratique clandestine et désavouée, la grande majorité des femmes refuse de consulter un

dermatologue ou nie la pratique par peur d'être réprimandées. Ce sont les complications graves ou très inesthétiques qui motivent le recours à un dermatologue.

## Conclusion

Cette étude a montré l'hétérogénéité du profil épidémiologique des dermatoses au CHUSS, dominé par les affections non infectieuses parmi les motifs de consultation. Les dermatoses affectent particulièrement le sujet jeune et celui-ci représente la cible privilégiée d'actions d'information et d'éducation visant à réduire la morbidité due aux maladies de la peau.

**Tableau 6.** Récapitulatif des motifs de consultation à travers quelques études

| Auteurs           | Pays         | Période   | 1 <sup>er</sup> motif | 2 <sup>e</sup> motif | 3 <sup>e</sup> motif |
|-------------------|--------------|-----------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Notre étude       | Burkina Faso | 2002-2008 | Eczéma                | Mycose               | Acné                 |
| Pitche P (7)      | Togo         | 1990-1995 | Eczéma                | Mycose               | Acné                 |
| Onayemi O (8)     | Nigéria      | 1999-2001 | Pityriasis versicolor | Scabiose             | Dermatophytie        |
| Nnoruka E (16)    | Nigéria      | 1999-2001 | Eczéma                | Prurit               | Lichen plan          |
| Mahé A (9)        | Mali         | 1993      | Eczéma                | Scabiose             | Dermatophytie        |
| Arsouze A (13)    | France       | 2004      | Acné                  | Dyschromie           | Alopécies            |
| Bijayanti TH      | Inde         | 1999-2000 | Eczéma                | Dermatophytie        | Scabiose             |
| Baghestani S (17) | Iran         | 1998-2001 | Eczéma                | Acné                 | Dermatophytie        |
| Ghani A           | Iraq         | Inconnu   | Eczéma                | Urticaire            | Acné                 |

## Références

1. Geraut C, Frimat P. Dermato-allergologie professionnelle Évolution des dermatoses professionnelles depuis un demi-siècle. *Arch Mal Prof* 2010; **71**(3) 388-393.
2. Adou-Bryn KD, Assoumou A, Haddad RN, Aka BR, Ouhon J, Épidémiologie Des Teignes À Abidjan (Côte D'ivoire), *Med Trop* 2004; **64** : 171-175.
3. Eric Caumes. Dermatologie Tropicale Change De Visage, *Bull Soc Pathol Exot* 2003, **96**(5) : 347-349.
4. Gentilini M, Piérard GE, Caumes E, Franchimont C, Estrada JA. Dermatologie Tropicale. Edition de l'université de Bruxelles/AUPELF, Paris, 1993.
5. Petit A. Les motifs de consultation : une approche de la dermatologie sur peau noire. *Ann Dermatol Venereol* 2006 ; **133** : 861-869.
6. H.G. Yedomon, F. Doango-Padonou, A. Adjibi, I. Zohoun, A. Bigot, Manifestations Cutaneo-Muqueuses Au Cours De L'infection Par Le Virus De L'immuno-Deficiance Humaine (Vih) A propos de 25 cas observés dans le service de Dermato-Vénérologie du C.N.H.U. de COTONOU. *Médecine d'Afrique Noire* 1991, **38** (12).
7. Pitche P, Tchamdja S, Amanga Y, Tchangai-Walla K. Pathologies dermatologiques en consultations hospitalières à Lomé (Togo). *Nouv Dermatol* 1997 ; **16** : 369-373.
8. Onayemi O, Isezuo SA, Njoku CH. Prevalence of different skin conditions in an outpatients' setting in north-western Nigeria. *Int J Dermatol* 2005; **44**: 7-11.
9. Mahé A, Cissé I AH, Faye O. Skin disease in Bamako (Mali). *Int J Dermatol* 1998; **37** : 673-676.
10. Institut National de la Statistique et de la Démographie (INSD). Tableau de bord social du Burkina Faso, 2008; 69 pages.

11. Mahé A, N'Diaye H. The proportion of medical consultations motivated by skin diseases in the health centers of Bamako. *Int J Dermatol* 1997; **36**: 185-186.
12. Devi TB, Zamzachin G. Pattern of skin diseases in Imphal. *Indian J Dermatol* 2006; **51**(2) : 149-150.
13. Arsouze A, Fitoussi C, Cabotin PP *et al.* Motifs de consultation en dermatologie des sujets de peau noire d'origine africaine et antillaise : enquête multicentrique en région parisienne. *Ann Dermatol Venereol* 2008 ; **135** : 177-182.
14. Goumbri P. La pathologie dermatologique au Centre Hospitalier National Yalgado Ouédraogo. Burkina-Faso. Thèse de médecine 1993; 82 pages.
15. Souissi A, Zeglaoui F, Zouari B, Kamoun MR. A study of skin diseases in Tunis. An analysis of 28244 dermatological out patient cases. *Acta Derm Venereol* 2007; **16** (3): 111-116.
16. Nnoruka EN. Skin diseases in south-east Nigeria: A current perspective. *Int J Dermatol* 2005; **44**: 29-33.
17. Baghestani S, Zare S, Mahboobi AA. Skin disease patterns in Hormozgan, Iran. *Int J Dermatol* 2005; **44**: 641-645.
18. Traoré A, Korsaga-Somé N, Niamba P, Barro F, Sanou I, Drabo Y. Pityriasis rosea in secondary schools in Ouagadougou, Burkina Faso. *Ann Dermatol Venereol* 2001; **128**: 605-609.
19. Barro-Traoré F, Traoré A, Konaté I *et al.* Tumeurs cutanéomuqueuses: aspects épidémiologiques dans le service de dermatologie du centre hospitalier national Yalgado Ouédraogo de Ouagadougou, Burkina Faso. *Cahier d'études et de recherches francophones/santé* 2003; **13** (2): 101-104.
20. Traoré A, Kadeba JC, Niamba P, Barro F, Ouédraogo L. Use of cutaneous depigmenting products by women towns in Burkina Faso epidemiologic data, motivation, products and side effects. *Int J Dermatol* 2005; **4**(1): 30-32.

**La maladie de Paget du sein de la femme.**  
A propos de deux observations au CHU Sourou Sanou de Bobo-Dioulasso  
*Breast disease of Paget. A case report*

**Andonaba JB\***, Barro-Traoré F\*\*, Korsaga N\*\*\*, Diallo B\*, Niamba P\*\*, Traoré A\*\*.

**Correspondance**

**Dr Andonaba Jean-Baptiste**

Assistant chef de clinique en Dermatologie et Vénérologie, Chef de Service.

Tél : (226) 70-40-40-18 ou 78-80-65-00 ou 76-65-69-29

Email: jb\_andonaba@yahoo.fr

Centre Hospitalier Universitaire Sourou SANOU de Bobo  
01 BP : 676 Bobo-Dioulasso 01

**Summary**

Breast disease of Paget (BDP) is a peculiar inflammatory form of breast cancer representing 1 to 3% of all female breast cancers. Clinical and epidemiological data on the disease are lacking in our country. We report therefore two cases of BDP admitted in CHUSS to aware physicians on the diagnostic difficulties and the therapeutical relevance of radical mastectomy.

**Keywords:** Paget, breast cancer, diagnosis, mastectomy

\*. Assistant chef de clinique en dermatologie,  
CHU Sourou Sanou de Bobo-Dioulasso

\*\*. Professeur agrégé en dermatologie, CHU  
Yalgado Ouedraogo de Ouagadougou

\*\*\*. Assistant chef de clinique en dermatologie,  
CHU Yalgado Ouedraogo de Ouagadougou

**Résumé**

Forme particulière du cancer du sein, la MPS représente 1 à 3 % de toutes les néoplasies mammaires chez la femme. Les données cliniques et thérapeutiques sur cette affection ne sont pas disponibles dans notre pays à l'heure actuelle.

Nous rapportons deux observations relevées au Clinique Universitaire de Sourou Sanou (CHUSS) de Bobo-Dioulasso dans le souci d'illustrer la difficulté du diagnostic en milieu démuné, et d'attirer l'attention des praticiens sur la place de la mastectomie radicale dans le traitement de cette affection.

**Mots-clés:** Paget ; cancer du sein ; diagnostic ; mastectomie radicale.

**Introduction**

La maladie de Paget du sein (MPS) est une forme inflammatoire du cancer du sein qui représente 1 à 3 % de toutes les néoplasies mammaires chez la femme (1). Cette affection rare est peu décrite en Afrique sub-saharienne. Une étude togolaise conduite entre 1980 et 1994 a rapporté uniquement deux cas (2). La MPS est quasi toujours associée à un adénocarcinome mammaire (90 à 100%) (3). Le pronostic de l'affection est aggravé par cette association. Le diagnostic de la MPS exige un examen clinique minutieux loco-régional, une mammographie et échographie du sein, ainsi qu'une cytoponction de toute masse rencontrée en vue de l'analyse histopathologique qui permet la mise en évidence des cellules de Paget, dont les caractéristiques sont celles des cellules épithéliales et glandulaires (1, 3). La mastectomie radicale est la règle thérapeutique, le curage ganglionnaire et la radiothérapie peuvent compléter ce traitement, en cas d'adénocarcinome du sein associé. L'objectif poursuivi par cette présentation était d'attirer l'attention des praticiens sur cette affection rare, de diagnostic souvent retardé par l'aspect clinique trompeur des lésions eczématiformes et de rappeler l'intérêt des explorations paracliniques orientées ainsi que celui de la mastectomie radicale.

## Observations

**CAS n° 1.** Madame YA, 49 ans, ménopausée depuis 3 ans, est admise au CHUSS pour une lésion ulcérée eczématiforme et prurigineuse du mamelon droit évoluant depuis près de 12 mois, ponctuée des périodes de rémission sous thérapies diverses non spécifiques.

Le tableau clinique d'admission notait :

- un état général relativement conservé,
- une lésion framboisée eczématiforme du mamelon droit sans rétraction ni écoulement anormal.

La palpation des quadrants du sein et des régions axillaire et sus claviculaire n'avait identifié aucune masse.

Les explorations paracliniques effectuées n'avaient montré aucune anomalie notamment : la mammographie, l'échographie mammaire et abdominopelvienne, la radiographie osseuse et celle du thorax. L'analyse histopathologique des prélèvements biopsiques avait révélé un épiderme hyperplasique parakératosique avec de nombreuses cellules de Paget et un derme inflammatoire. Cet aspect permettait de classer la patiente au stade 0, correspondant à une lésion confinée à l'épiderme sans carcinome galactophorique.

La patiente avait ensuite subi une mastectomie totale après un bilan préopératoire de routine et les suites opératoires ont été sans incidents.

Elle est soumise depuis lors, à une surveillance régulière, clinique, échographique et mammographique avec aujourd'hui, un recul de 8 mois.



**Figure 1 :** Lésion exulcérée, d'aspect framboisée eczématiforme madame YA

**CAS n° 2.** Madame AC, 53 ans, ménopausée depuis 4 ans, a consulté pour deux lésions eczématiformes de l'aréole évoluant depuis plus ou moins 18 mois. Ses antécédents ne renseignent sur aucune pathologie grave. L'évolution de ces lésions était marquée par l'alternance d'épisodes fréquents de rémission et de récurrence.

L'examen clinique à l'admission a retenu :

- un état général satisfaisant,
- deux lésions eczématiformes, framboisées et exulcérées de l'aréole au niveau des quadrants supérieur et inférieur externes du sein gauche (fig. 2).



**Figure 2 :** Deux lésions framboisées eczématiformes exulcérées de l'aréole et un phénomène de peau d'orange à la jonction des 2 quadrants externes

Ces lésions s'accompagnaient d'une peau d'orange au même niveau. La palpation systématique du sein avait individualisé, à l'intersection des deux quadrants externes, une masse mal délimitée de 2 cm de grand diamètre. Les régions sus-claviculaire et axillaire étaient d'aspect normal.

Les explorations paracliniques avaient révélé :

- à l'échographie, un nodule hypoéchogène irrégulier avec quelques formations kystiques;
- à la mammographie, une zone dense inhomogène.

L'analyse histopathologique des pièces a montré des cellules de Paget associées à un carcinome infiltrant bien différencié, tubuleux, avec un début d'extension dans le tissu conjonctif interstitiel.

Il n'y avait pas d'anomalies observées à la radiographie du thorax, ni à l'échographie abdominopelvienne.

La patiente répondait aux critères du stade 3, selon la classification de la MPS. Ce stade représente une lésion de l'épiderme associée à un carcinome galactophorique invasif.

Une mastectomie totale fut réalisée et en peropératoire, l'identification d'autres adénopathies d'aspect anormal a imposé un curage ganglionnaire. Les suites opératoires ont été bonnes et la cicatrisation est intervenue au bout de 4 semaines. Le traitement chirurgical a été complété par une radiothérapie adjuvante effectuée au Ghana et une hormonothérapie de consolidation (tamoxifène).

Le follow-up à quatre mois postopératoire était satisfaisant et la surveillance clinique, échographique et mammographique est en cours.

## Discussion

Depuis 2001, année d'ouverture du service de dermatologie dans notre institution, les deux observations que nous rapportons sont les premiers cas de MPS formellement identifiés. Ces cas illustrent la rareté de la pathologie et le délai long entre les symptômes et la consultation met en exergue la difficulté du diagnostic de cette affection. La MPS ne

concerne que 1 à 5% des cancers du sein selon des données de la littérature (1, 3). L'âge de découverte de la maladie chez des personnes ménopausées confirment des rapports antérieurs qui le situent entre 53 et 59 ans (1, 3, 9). La localisation unilatérale dans nos deux observations est en concordance avec des rapports antérieurs quoique des cas sporadiques de forme bilatérale aient été décrits (4). L'expression clinique de la MPS est trompeuse et les manifestations eczématiformes imposent un diagnostic différentiel avec d'autres manifestations dermatologiques bénignes et explique au moins partiellement, le retard du diagnostic (5). L'analyse histopathologique constitue le gold standard diagnostique, mais celle-ci n'est pas toujours accessible dans la plupart de nos pays à ressources limitées. Les lésions eczématiformes de la MPS n'ont aucun caractère spécifique et elles peuvent se cicatriser sous traitement local simple, la récurrence étant la règle (5). L'intérêt de l'analyse histopathologique et immunohistochimique est clairement établi notamment dans la différenciation de la MPS avec l'adénomatose du sein, la maladie de Bowen de la peau, le mélanome malin et le carcinome basocellulaire pagétoïde qui revêtent également le caractère unilatéral et la chronicité de lésions (7). Une de nos deux patientes avait en association, un cancer des canaux galactophores ; en effet, cette association atteint des proportions de 80 à 100% selon la littérature (1, 3, 9). Nos patientes ont été codifiées en classe 0 et 3 respectivement. Quarante à 50% des cas sont dépistés aux stades 1 ou 2, sans tumeur palpable, tandis qu'au stade 3, il y'a généralement une tumeur et un envahissement ganglionnaire (1). L'absence d'adénopathies palpables chez notre patiente au stade 3 pourrait expliquer son pronostic

plus ou moins satisfaisant. Ces deux observations renforcent le rôle des explorations paracliniques telles que la mammographie, l'échographie et l'histopathologie, dans le diagnostic positif et le bilan d'extension de la MPS (1, 3, 6, 9).

L'association MPS et cancer intragalactophorique est très fréquente ; celle-ci ne doit pas être rejetée uniquement sur base d'une palpation du sein ou d'une mammographie normales (5). La palpation des seins ne révèle une masse tumorale, sous l'aréole ou à distance, que dans moins de 50% des cas (9). La mammographie est anormale dans 60% des cas en moyenne, cette fréquence pouvant atteindre 92% s'il existe une masse palpable et 50% dans le cas contraire (10).

Des études histologiques antérieures sur des pièces de mastectomie ont retrouvé une association au carcinome dans 80% des cas; celui-ci est le plus souvent in situ, plus rarement invasif, et multifocal dans 20 à 73% des cas (8, 9). Le traitement chirurgical préconisé chez nos deux patientes a été une mastectomie radicale avec curage ganglionnaire, radiothérapie et hormonothérapie adjuvantes chez la deuxième. Cette approche chirurgicale est recommandée par de nombreux auteurs (6, 11). La radiothérapie et l'hormonothérapie trouvent leur indication en situation d'adénocarcinome du sein associé avec envahissement ganglionnaire (12). L'efficacité de l'hormonothérapie n'est établie que pour des tumeurs porteuses de récepteurs hormonaux (13). Le pronostic de la MPS est tributaire du caractère invasif ou non du carcinome associé. La littérature rapporte une survie à dix ans, supérieure à 90%, en l'absence de masse et inférieure à 40%, lorsqu'une masse est palpable au niveau du sein (9).

## Conclusion

Ces deux observations illustrent le caractère non spécifique du tableau clinique de la MPS, cause de délai long de diagnostic. Elles renforcent l'intérêt d'un examen minutieux du sein, de la mammographie, de l'échographie et surtout de l'analyse histopathologique en présence d'une lésion eczématiforme chronique et récidivante chez la femme en âge de ménopause. La mastectomie radicale constitue la meilleure approche thérapeutique.

## Références

1. Marquar-Elbaz C, Cribier B. Maladie de Paget. *Encycl Méd Chir, Dermatologie*, 98-645-A-10. 2003; 60p.
2. Pitche P, Tchamdja S, Napo-Koura G *et al.* Les cancers cutanés en consultation dermatologique à Lomé (Togo). *Med Afr Nre* 1997; **44**(1) : 15-17.
3. Kaelin C. Paget's disease. In: JR Harris. *Diseases of the breast*, 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, Lippincott-Williams & Wilkins, 2000, 677-682.
4. Sahoo S, Green I, Rosen PP. Bilateral Paget's disease of nipple associated with lobular carcinoma in situ. *Arch Pathol Lab Med* 2002; **126**: 90-92.
5. Cordoliani F, Rybojad M. Dermatoses de l'aréole et du mamelon. *Encycl Méd Chir, 6p Gynécologie* 2001 ; **25** : 812-825.
6. Cribier B. Maladie de Paget. In : *Dermatologie et infection sexuellement transmissibles*, Eds : Saurat JH, Grosshans E, Laugier P *et al.*, 2004, 658-659.
7. Ramashandra S, Gillett CE, Millis RR. A comparative immunohistochemical study of mammary and extramammary Paget's disease and superficial spreading melanoma, with particular emphasis on melanocytic marker's. *Virchow's Arch* 1996; **429** : 371-376.
8. Dixon AR, Galea MH, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. Paget's disease of the nipple. *Br J Surg* 1991; **78**: 722-723.
9. Yim JH, Wick MR, Philpott GW, Norton JA, Doherty GM. Underlying pathology in mammary Paget's disease. *Ann Surg Oncol* 1997; **4**: 287-292.
10. Jamali FR, Ricci A, Deckers PJ. Paget's disease of the nipple-areola complex. *Surg Clin North Am* 1996; **76**: 365-381.

11. Paget J. On disease of mammary areola preceding cancer of mammary gland. *St Barth Hosp Res* 1974; **10**: 87-89.
12. Bestill WL, Rosen PP, Lieberman PH, Robbins GF. Intraductal Carcinoma. Long term follow-up after treatment by alone. *JAMA* 1978; **239**: 1803-1867.
13. Thompson EB, Perkin E, Tonney D. Steroid-binding proteins in carcinoma of the human male breast. *Am J Clin Pathol* 1976; **65**: 360-363.

## **Tumeur desmoïde retro-péritonéale. A propos d'un cas et revue de la littérature** *Retro-peritoneal desmoid tumor. Case report and current published data*

**Haddan A\***, Laraoui L\*, Zouaidia F\*, Jahid A\*,  
ELaktaibi A\*, Nasri A\*, Harchichi N\*,  
Benkirane A\*, Bernoussi Z\*, Mahassini N.\*

### **Correspondence**

**Haddan Azzouz**, mail : [azzouzhad@gmail.com](mailto:azzouzhad@gmail.com)

### **Summary**

A 49 years old patient with no previous history of trauma or surgery underwent a surgical treatment for a multifocal desmoid tumor initially developed in the retroperitoneum. Post-operatively, he developed a new left scrotal mass 14 months later and a second one in the left inguinal region after 3 years.

Retroperitoneal desmoid (mesenteric) tumors are a very rare condition. The diagnosis relay on histopathological analysis. Differential diagnosis should be made with retroperitoneal fibrosis, sclerosing mesenteritis, and inflammatory fibrosarcoma. Surgery is the suitable treatment even if it does prevent recurrence of the disease.

**Keywords:** Desmoid tumors; Fibromatosis ; Retroperitoneal location.

### **Résumé**

Un patient de 49 ans, sans antécédents chirurgicaux ni notion de traumatisme, a été opéré pour une tumeur desmoïde multifocale initialement développée dans la région retro-péritonéale. Son évolution a été marquée par une première extension scrotale gauche 14 mois après, et une deuxième extension inguinale gauche, 3 ans plus tard. Les tumeurs desmoïdes retro-péritonéales (mésentériques) sont particulièrement rares par leur siège et leur présentation clinique. Leur diagnostic est anatomo-pathologique et peut poser le problème de diagnostic différentiel avec la fibrose retro-péritonéale idiopathique, la mesentérite sclérosante et le fibrosarcome inflammatoire. Le traitement à visée curative est chirurgical, même s'il n'empêche pas le risque de récurrence, qui reste élevé.

**Mot-clé :** Tumeurs desmoïdes ; Fibrose, retro-péritonéale, chirurgie

\* Laboratoire d'anatomie pathologique, Hôpital Ibn Sina, Rabat, Maroc.

## Introduction

Les tumeurs desmoïdes dénommées aussi fibromatoses agressives, font partie des fibromatoses profondes, elles mêmes intégrées dans le groupe des tumeurs des tissus mous. La première description de cette entité a été faite par Mac Farlane en 1832 (1). Par la suite, ces tumeurs ont été nommées "desmoïdes" par Müller, en raison de leur ressemblance aux tendons "desmos" en grec (3). Ce sont des tumeurs rares représentant 0,03% de toutes les néoplasies, moins de 0,1% des tumeurs des tissus mous, et 3,5% des tumeurs fibreuses. Le plus souvent sporadiques, elles peuvent être associées à certaines maladies génétiques comme la polypose adénomateuse familiale. Elles sont localisées soit dans les aponévroses des muscles périphériques (43%), soit dans les muscles de la paroi abdominale (49%) et plus rarement, dans les régions mésentériques ou rétropéritonéales (8%) (2, 3). Elles se caractérisent par une bénignité histologique

contrastant avec une véritable agressivité locale et une forte tendance aux récurrences locorégionales (4, 5). Nous rapportons un cas de tumeur desmoïde multifocale de siège primaire rétro péritonéal.



Fig. 1

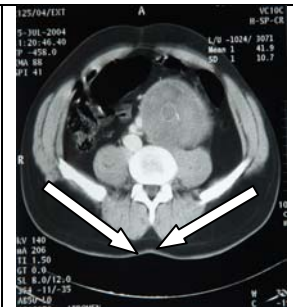
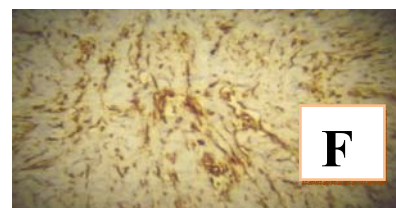
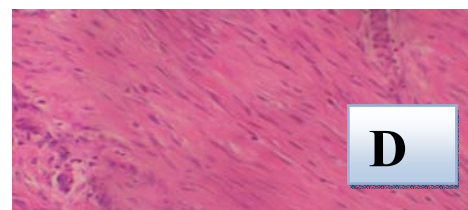
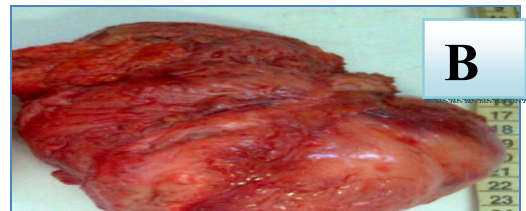
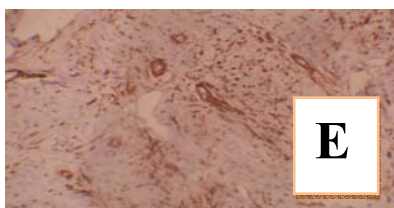
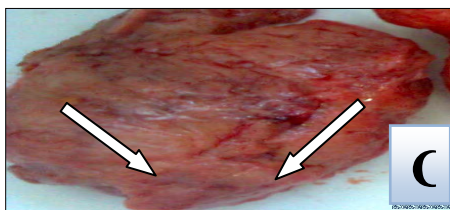
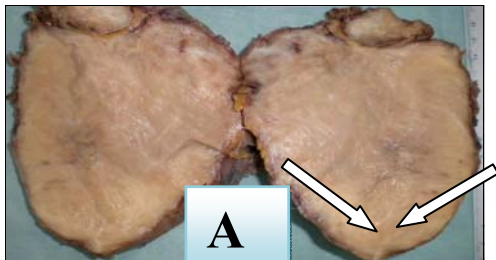


Fig. 2



## Observation

Monsieur RA, âgé de 49 ans, hypertendu connu, sans antécédents chirurgicaux ni notion de traumatisme, a été admis en septembre 2004 à l'hôpital Ibn Sina de Rabat pour des lombalgies gauches évoluant depuis 4 ans. Il n'avait aucune notion d'hématurie, ni d'émission de calcul, ni de pyurie.

L'examen clinique montrait une masse au dépend du flanc gauche, dure, indolore, sans signes inflammatoires en regard. On notait néanmoins une hydrocèle gauche. L'échographie montrait une masse de la fosse iliaque gauche, comprimant l'uretère gauche et une hydrocèle compliquant une épидидymite chronique (fig. 1).

A la tomodensitométrie abdomino-pelvienne, il s'agissait d'un processus expansif de 83×98×100 mm de densité tissulaire homogène prenant faiblement le contraste. Cette masse arrive au contact du muscle psoas tout en refoulant l'artère iliaque commune gauche (fig. 2).

Devant cet aspect scannographique, une incision médiane sous ombilicale à visée diagnostique et thérapeutique avait été décidée, révélant une tumeur retro-péritonéale à laquelle est accolée l'uretère gauche d'une part, l'artère et la veine iliaques gauches d'autre part. Une résection complète de la tumeur a été réalisée tout en libérant l'uretère gauche, l'artère et la veine iliaques homolatérales. Macroscopiquement, la pièce de résection tumorale de 14×9×5 cm était encapsulée, bosselée, de consistance élastique. A la coupe, son aspect était orangé fasciculé, sans remaniement nécrotico-hémorragique.

(fig. A).

L'examen histologique révélait une prolifération tumorale fuso-cellulaire mal limitée, faite de faisceaux allongés, parallèles,

entrecoupés de bandes de collagène plus ou moins épaissies. Les cellules tumorales étaient fusiformes, dotées de noyaux allongés, nucléolés, sans atypies cyto-nucléaires ni mitoses. Le stroma était fibreux parcouru de quelques vaisseaux grêles entourés d'œdème et comportant des agrégats lymphoïdes (fig. D).

Nous avons conclu à une tumeur desmoïde.

Une étude immuno-histochimique a été réalisée et montrait une négativité des cellules tumorales aux anticorps anti ki67, CD117, CD34, desmine et Protéine S100 et une positivité à l'actine muscle lisse et à la vimentine (fig. E, F).

Le patient fût réopéré en décembre 2005 pour une 2<sup>ème</sup> localisation tumorale au niveau testiculaire gauche. L'échographie montrait un testicule de taille normale, de structure homogène avec présence en sous-capsulaire d'une énorme collection mesurant 10×4,5 cm et d'un kyste épидидymaire gauche. Macroscopiquement : il s'agissait d'une pièce mesurant 9×6 cm, comportant un testicule de 3×3 cm auquel était accolé une formation kystique à paroi fibreuse épaissie à centre nécrosé (fig. B). Histologiquement, le parenchyme testiculaire et épидидymaire était infiltré par la même prolifération décrite ci-dessus. 4 ans plus tard une 3<sup>ème</sup> localisation nodulaire était objectivée au niveau inguinale gauche. Elle mesurait 6,5×4,5 cm (fig. C) et correspondait histologiquement à une tumeur desmoïde.

Le bilan postopératoire a été réalisé à la recherche d'une polyposé familiale et s'est révélé négatif. A une année de recul, l'état du patient est bon et ne présente aucune autre localisation tumorale.

## Discussion

La tumeur desmoïde est une tumeur histologiquement bénigne, qui appartient au groupe des fibromatoses profondes. Elle se développe à partir des gaines musculaires, des fascias et des aponévroses. Le premier cas de tumeur desmoïde a été décrit par Mac farlane en 1832 (1).

La fibromatose desmoïde représente moins de 0,03 % des tumeurs, tous types de cancers confondus, moins de 0,1% des tumeurs des tissus mous, et environ 3,5 % des tumeurs fibreuses, avec une incidence de 2 à 4 cas pour 100000 habitants (6, 7, 9). Il existe une prédominance féminine, avec un sexe ratio de 2/1, pour un âge moyen de 20 à 40 ans. La présentation clinique semble variable en fonction de l'âge et de la localisation.

Reitamo *et al.* (6) ont classé les tumeurs desmoïdes en quatre groupes :

- tumeurs juvéniles de localisation essentiellement extra abdominale, qui représentent 43 % des localisations avec une prédilection pour les filles de 15 ans et moins (l'âge médian : 4 à 5 ans) ;
- tumeurs en phase de fertilité, survenant presque exclusivement dans la région abdominale chez des femmes en âge de procréer (49% sur la paroi, 8% dans le mésentère) ;
- tumeurs de la ménopause, situées majoritairement dans l'abdomen, avec une fréquence égale entre les hommes et les femmes ;
- tumeurs de la période âgée, de localisation abdominale et extra-abdominale et se répartissant à égalité dans les deux sexes.

Le cas peut être classé dans le 4<sup>ème</sup> groupe, le patient étant âgé de 49 ans, et la tumeur étant de localisation extra-abdominale.

La pathogénie des tumeurs desmoïdes reste obscure et plusieurs facteurs étiologiques ont été suggérés. On évoque notamment les facteurs traumatiques ; selon Reitamo (4), un traumatisme ancien est retrouvé dans 30% des tumeurs desmoïdes. Il peut s'agir d'une simple contusion, une plaie opératoire, ou plus rarement une fracture. Icard *et al* (8), ont rapporté une tumeur de la ceinture scapulaire, deux ans après une fracture bifocale de la clavicule. Ces circonstances n'ont pas été retrouvées dans notre observation où la tumeur était apparue de novo.

Des facteurs hormonaux ont été suggérés ; Il a été décrit des tumeurs desmoïdes apparaissant ou s'accroissant à l'occasion d'un épisode de fluctuation hormonale (grossesse, puberté, traitement ostrogénique). A l'opposé, il a été signalé des régressions tumorales lentes lors de la ménopause, de la castration ou d'un traitement par la testostérone (9, 10).

L'association d'une polypose adénomateuse familiale (PAF) dans le cadre du syndrome de Gardner plaide en faveur de l'origine génétique (11). Ce dernier peut s'associer à des tumeurs desmoïdes mésentériques, de la paroi abdominale et extra abdominales ; souvent récidivantes et multiples. En l'absence de facteur génétique, notre patient présentait une fibromatose multicentrique.

Sur le plan clinique, la présentation des tumeurs desmoïdes est aspécifique. En dehors de la masse qui amène les malades à consulter, la douleur accompagne une compression, une occlusion intestinale, ou une compression urétérale dans les tumeurs mésentériques. Cette tumeur de découverte fortuite est bosselée, ferme, indolore et n'adhère pratiquement jamais à la peau. Elle se situe en plein corps musculaire, ou sur un trajet vasculo-nerveux ; comme notre cas de tumeur retro-péritonéale.

Sur le plan radiologique, la lésion se présente comme une masse affectant les parties molles avec rupture des plans intermusculaires sous jacents. Il existe fréquemment une encoche ou une érosion osseuse contiguë avec souvent une réaction périostée ou une exostose. Le scanner et surtout l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont les examens radiologiques de choix. Cette dernière retrouve des lésions homogènes et isodenses par rapport au muscle apparaissant au niveau du signal en T1 et T2, des lésions de signal hétérogène égal ou inférieur à celui de la graisse en fonction de l'agressivité de l'atteinte. L'IRM permet de suivre l'évolutivité des lésions dans le temps.

Le diagnostic de certitude est apporté par l'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire. Macroscopiquement, la tumeur est ferme, de couleur blanc grisâtre ou rosée, d'aspect fasciculé à la coupe, à limite souvent mal définie (12). Histologiquement, il s'agit de cellules fibroblastiques et myofibroblastiques, en faisceaux parallèles, de cellularité variable avec présence de zones œdémateuses et myxoïdes, coexistant avec des foyers plus densément cellulaires. Ces cellules tumorales sont entrecoupées de façon caractéristique par des bandes collagènes hyalinisées, plus ou moins épaissies de type « chéloïde ». Les mitoses et les atypies nucléaires rares, restent toujours focales. Le stroma collagénisé est richement vascularisé avec parfois un œdème péri-vasculaire. La tumeur mal limitée, infiltre les parties molles. Il n'existe ni chondrogenèse ni ostéogenèse (12). Sur le plan immunohistochimique, les cellules fusiformes, de phénotype myofibroblastique, expriment l'alpha-actine muscle lisse et la vimentine. Elles sont négatives pour la PS100, le CD34 et les marqueurs épithéliaux (12). Sur le plan moléculaire, la fibromatose desmoïde est un

néoplasme clonal qui peut s'associer à des trisomies 8 et 20, à une délétion ou mutation du gène APC et à une délétion 5 q. L'aspect morphologique particulier des fibromatoses desmoïdes et l'apport de certains marqueurs immunohistochimiques permettent habituellement de résoudre les problèmes de diagnostic différentiel avec les autres tumeurs fibreuses à localisation rétro-péritonéale parmi lesquelles :

la fibrose rétro-péritonéale idiopathique, où la hyalinisation et le tissu inflammatoire sont plus denses ; la mésenterite sclérosante liée à la lipodystrophie mésentérique, dans ce cas la fibrose est prédominante avec présence d'un infiltrat inflammatoire sans extension au niveau du tube digestif ; le fibrosarcome inflammatoire du mésentère et du rétro-péritoine qui est plus cellulaire avec des atypies plus marquées. Sur le plan évolutif, 75% des tumeurs desmoïdes peuvent récidiver localement, en moyenne 16 mois après leur exérèse. Le risque de récurrence semble lié à l'âge de la femme (30 ans), à la forme extra-abdominale et distale, et à l'association avec un syndrome de Gardner. A contrario, la présence de facteur Ki67, marqueur de prolifération, serait un indicateur de meilleure survie sans récurrence, tant pour les formes liées à la polyadénomateuse, que pour les lésions sporadiques (13, 14). Pour notre patient, le facteur anticorps anti ki67 et le CD117 étaient négatifs. Les tumeurs provenant des structures aponévrotiques récidiveraient plus fréquemment et de façon plutôt multifocale, comme c'est le cas de notre patient. L'importance de la vascularisation, l'existence d'une trisomie 8 au niveau tumoral, constitueraient d'autres facteurs prédictifs de récurrence.

Le caractère incomplet de l'exérèse conditionnerait en partie leur évolutivité. Même en l'absence de consensus, une marge

de sécurité de 2 à 4 cm pour les petites tumeurs est préconisée alors qu'une exérèse compartimentale pour les plus grosses, semblerait la plus appropriée.

Notre patient a bénéficié d'une tumorectomie des trois localisations tumorales successives. Pour Tsukada *et al.* (15), 17% des tumeurs desmoïdes disparaîtraient spontanément. Pour Reitamo (4), cette fréquence ne serait que de 4%, alors que Berk *et al* (16) n'ont rapporté qu'une seule régression spontanée sur les 40 observations de leur série.

Sur le plan thérapeutique, pour Posner, le traitement de référence est la résection chirurgicale complète. La place de la radiothérapie n'est pas consensuellement stipulée dans la littérature. Certains auteurs la prescrivent en 1<sup>ère</sup> intention (17). D'autres traitements systémiques ont été proposés avec une efficacité variable. Il s'agit notamment des corticoïdes, des modulateurs de la cyclo-oxygénase 2, de l'AMP-cyclique, de la warfarine, de la vit K1, des anti-inflammatoires tels que le Sulindac, de l'interféron et des anti-œstrogènes. L'imatinid mesylate pourrait constituer également une solution thérapeutique intéressante, à condition que ces tumeurs expriment l'antigène CD117. Ce patient a bénéficié d'une résection complète des trois localisations tumorales sans thérapeutique adjuvante.

## Conclusion

Les tumeurs desmoïdes sont rares, constituées d'un tissu fibroblastique, elles ne peuvent être assimilées à des sarcomes. Ces tumeurs sont cliniquement aspécifiques, leur évolution est lente et imprévisible. La localisation rétro-péritonéale est exceptionnelle. La méthode thérapeutique de choix reste la résection chirurgicale complète. La radiothérapie est

aussi utile pour réduire le taux des récidives, et reste le premier traitement quand la seule alternative est la mutilation.

## Références

1. Macfarlane J. In : Clinical reports of surgical practice of Glasgow Royal infirmary. Scotland: Glasgow; 1832 ??? pp.63-66.
2. Montagliani L, Duverger V. Les tumeurs desmoïdes. *Journal chirurgie* 2008; **145**:151.
3. Samarrito S, Salmon R. Tumeur desmoïde du sein chez un homme dans le cadre d'un syndrome de Gardner. A propos d'un cas. *Annales de chirurgie* 2005; **130**:40-43.
4. Reitamo J. The desmoid tumor: choice of treatment, results and complications. *Arch Surg* 1983; **118**: 1318-1322.
5. David W, Easter MD, Nicholas A, Halasc MD. Recent Trends in Management of Desmoid Tumours. Summary of 19 cases a Review of the Literature. *Ann. Surg.*1989 ; **210** : 765-769.
6. Reitamo JJ, Scheinin TM, Hayry P. The desmoid syndrome. New aspects in the cause, pathogenesis and treatment of the desmoid tumour. *Am J Surg* 1986 ; **151**: 230-237.
7. Camiel MR, Solich GI. Desmoid tumour during pregnancy. *Am J. Obstet. Gynecol.*, 1982 ; **144** : 988-989.
8. Icard P, Le Rochais JP, Galateau F, Eyrard C. Desmoid fibromatosis of the shoulder and of the upper chest wall following a clavicular fracture. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 1999 ; **20** :1131-1140.
9. Chevrel JP, Safrati E, Sagier J, Kemeny JL. Tumeur desmoïde et syndrome de Gardner, à propos d'une observation. *J Chi (Paris)* 1983 ; **120**:159-164.
10. Rock MG, Pritchard DJ, Reiman HM, Soule EH, Brewster RC. Extra-abdominal desmoid tumors. *J Bone Surg* 1984; **66-A**: 1369-1374.
11. Penna C, Tiret E, Parc R. Operation and abdominal desmoid tumours in familial adenomatous polyposis. *Surg Gynecol Obstet* 1993; **177**: 263-268.
12. Goldblum J, Fletcher JA. Desmoid-type fibromatose. World Health Organization: Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Soft Tissue and Bone. Lyon, IARC Press 2002: 83-84.
13. Pack GT, Ehrlich HE. Neoplasms of the anterior abdominal wall with special consideration of desmoid tumors: experience with 391 cases and collective review of the literature. *Int Abstr Surg* 1944; **79**:177-198.
14. Brueck W, Preuss J, Wein A, Jung A, Brabletz T, Pfluger R *et al.* Ki-67 expression and residual tumour classification are associated with

- diseasefree survival in desmoid tumour patients. *Anticancer Res* 2000; **21**: 3615–3620.
15. Tsukada K, Church JM, Jagelman DG. Noncytotoxic drug therapy for intra-abdominal desmoid tumor in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1992; **35**: 29–33.
  16. Berk T, Cohen Z, McLeod RS. Management of mesenteric desmoid tumors in familial adenomatous polyposis. *Can J Surg* 1992; **35**: 393-395.
  17. Benoit L, Cheynel N, Arnould L, Gouy S, Fraisse J, Cuisenier J. Localisation intrathoracique des tumeurs desmoides : à propos d'un cas familial de tumeurs desmoides isolées et revue de littérature. *Annales de Chirurgie* 2006 ; **131**: 459-463.