Les aspects cliniques et étiologiques des déviations vertébrales secondaires aux ostéochondrodysplasies.

Clinical and etiological aspects of vertebral deviations secondary to osteochondrodysplasias.

Amina BENBELLAL, Hanène BELABBASSI, Sarrah AIT ZIANE, Redha ALLOUTI, Houria KACED

Faculté de Médecine Université
Blida 1. BP 270. Route
Soumaïa .9000, Blida - Algérie

Et Service de Médecine Physique et
de Réadaptation du centre
Hospitalo-Universitaire Djillali
Bounaama. Rue des frères Halim,
Douéra. Alger – Algérie.

Correspondance à :

Amina BENBELLAL
benbellal_amina@yahoo.com

DOI: <https://doi.org/10.48087/BJM-Soa.2018.5116>

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

RÉSUMÉ

Les dysplasies osseuses ou maladies osseuses constitutionnelles (MOC) sont une des causes des déformations vertébrales secondaires. Ce sont des affections génétiques congénitales rares touchant le squelette, liées à des anomalies du cartilage et/ou de l'os. Elles sont responsables de retard de la croissance et des déformations osseuses d'importances variables. Elles se divisent en ostéochondrodysplasies et en dysostoses multiples. Notre objectif est de décrire l'aspect étiologique des déformations vertébrales secondaires aux ostéochondrodysplasies et leurs tableaux cliniques correspondants, à travers trois observations de patients âgés entre 3 et 7 ans. Tous nos patients présentent un retard statural avec des signes cliniques squelettiques, à savoir des déformations thoraciques et vertébrales sous la forme soit d'une cyphose pathologique, une scoliose ou une cyphoscoliose, des troubles orthopédiques des membres supérieurs et inférieurs, associés à des signes extra-squelettiques. L'approche clinique d'un patient atteint d'une déformation vertébrale secondaire à une ostéochondrodysplasie se heurte à de multiples difficultés en raison de la grande diversité étiologique, et chacune d'entre elles demande une prise en charge adaptée et multidisciplinaire.

Mots-clés : maladies osseuses constitutionnelles, Ostéochondrodysplasies. Déviation vertébrale, Retard de croissance.

ABSTRACT

Bone dysplasia or constitutional bone disease (CBD) is one of the causes of secondary vertebral deformities. These are rare congenital genetic disorders affecting the skeleton, related to abnormalities of the cartilage and/or the bone. They are responsible for growth retardation and bone deformities of variable importance. They are divided into osteochondrodysplasias and multiple dysostoses. Our objective is to describe the etiological aspect of vertebral deformities secondary to osteochondrodysplasias and their corresponding clinical pictures, through three observations of patients between 3 and 7 years old. All of our patients have a delayed stature with skeletal clinical signs, namely thoracic and vertebral deformities in the form of pathological kyphosis, scoliosis or kyphoscoliosis, orthopedic disorders of the upper and lower limbs, associated with extra-skeletal signs. The clinical approach of a patient suffering from vertebral deformity secondary to osteochondrodysplasia faces multiple difficulties because of the great etiological diversity, and each one of them requires an adapted and multidisciplinary care.

Keywords: constitutional bone diseases, Osteochondrodysplasias. Vertebral deviation, stunted growth.

Introduction

Les maladies osseuses constitutionnelles (MOC) ou dysplasies osseuses sont des affections génétiques congénitales rares touchant le squelette, responsables de retard de croissance et de déformations squelettiques d'importances variables associées à des atteintes extra-squelettiques multiples [4]. Le *Nosology Group of the International Skeletal Dysplasia Society* « ISDS » a établi une classification basée sur des données moléculaires, biochimiques et radiographiques. La dernière version de cette classification, publiée en 2010, distingue 456 MOC réparties en 40 groupes (1).

Les MOC sont représentées par les ostéochondrodysplasies et les dysostoses [1,2]. Les ostéochondrodysplasies se caractérisent par des anomalies de formation et de croissance des structures osseuses «ostéodysplasies» ou cartilagineuses «chondrodysplasies» [2]. Elles sont plus ou moins sévères et parfois létales. Elles regroupent : les ostéochondrodysplasies létales, les ostéochondrodysplasies avec brièveté des membres, les ostéochondrodysplasies avec insuffisance staturale globale, les ostéochondrodysplasies avec anomalies autres que le retard de croissance, les ostéochondrodysplasies avec transparence osseuse excessive, les ostéochondrodysplasies condensantes, les ostéochondrodysplasies du groupe 27, et les dysplasies avec développement anarchique du cartilage ou du tissu fibreux. [1,3]. Quant aux dysostoses, elles se caractérisent par des malformations d'un ou de plusieurs os apparaissant pendant la morphogenèse.

Notre objectif est de décrire l'aspect étiologique des déformations vertébrales secondaires aux ostéochondrodysplasies, et leurs tableaux cliniques correspondants à travers trois observations.

Présentation des cas

Cas n°1 : Maladie de Morquio A ou « Mucopolysaccharidose IV A »

Le Morquio A (OMIM : 230500) appartient au groupe 27 des MOCs [7]. C'est une maladie de surcharge lysosomale rare (1/250.000), de transmission autosomique récessive, liée à un déficit enzymatique en N acetylgalactosamine-6-sulfatase (GALNS), qui est responsable de la dégradation de la Kératine Sulfate (KS), substance abondante dans le cartilage, le disque intervertébral et la cornée [4,5].

C'est une dysplasie spondylo-épiphyso-métaphysaire, les premiers symptômes apparaissent entre l'âge de la marche et 3 ans [4]. Les manifestations musculosquelettiques sont au premier plan, associées à l'hyperlaxité ligamentaire. Il s'agit d'un retard statural, une dysmorphie faciale modérée, un genu valgum sévère quasiment constant, une cyphoscoliose ou cyphose thoracolombaire et des déformations thoraciques [4-

6]. Radiologiquement on note une platyspondylie, qui se prolonge de profil par un éperon (ou rostre) antérieur, typiquement médian, une hypoplasie fréquente de l'odontoïde à l'origine d'une instabilité atloïdo-axoïdienne et d'une compression médullaire cervicale. Le développement des épiphyses est insuffisant avec anomalies de forme et de structure, les métaphyses sont irrégulières, les diaphyses sont courtes sans anomalies du modelage [3]. L'arrêt de la croissance se fait vers l'âge de 8 ans avec une taille définitive de 1 à 1,50 m ; l'intelligence est normale [6]. Des valvulopathies, des opacités cornéennes et une hypoacousie tardive peuvent être associées [4]. La biologie retrouve un taux urinaire élevé de la Kératane Sulfate. Le diagnostic de certitude, est porté sur le dosage enzymatique de GALNS [4,5].

Observation : Patient âgé de 7 ans, diagnostiqué comme Morquio A à l'âge de 2 ans par la positivité du dosage des glycosaminoglycanes (GAG) urinaires. Il est issu d'un mariage consanguin de 2^{ème} degré. Le patient a des antécédents de Béta thalassémie homozygote et d'une ectopie testiculaire bilatérale. Il a présenté une luxation des 2 hanches découverte à l'âge de 4 ans, traitée par un langage en abduction pendant 6 mois. Son bilan retrouve une hyperlaxité ligamentaire avec un score de Beighton à 6/9, un retard statural à -3 DS, un faciès particulier, avec aplatissement de la base du nez, une bouche large, une mâchoire carrée avec une mauvaise dentinogenèse, et un cou court. Un thorax en bréchet et une cyphose thoracolombaire avec un aspect des vertèbres en rostre (éperons), et un élargissement des espaces discaux à la radiographie. Un flessum des coudes et une raideur des deux hanches portant sur l'extension et l'abduction, un genu valgum bilatéral de 40°, des pieds plats de 2^{ème} degré. Sur la radiographie des membres inférieurs, on note une mise au carré des deux ailes iliaques, une dysplasie des têtes fémorales avec des cotyles élargis, et un *genu valgum* bilatéral (Figure 1).

Figure 1. Patient 1. De gauche à droite, malformation des membres inférieurs, du tronc et de la mâchoire, thorax en bréchet et *genu valgum* bilatéral.

L'examen neurologique retrouve un syndrome pyramidal, lié à une striction de la moelle épinière en regard du foramen magnum ; aspect retrouvé à l'IRM médullaire évoquant une myélopathie cervicale, et un cône terminal fixé en postérieur en regard de L3.

L'échographie abdomino-pelvienne note une hépatosplénomégalie homogène. L'échographie cardiaque révèle des cavités gauches dilatées. L'exploration respiratoire fonctionnelle évoque un syndrome de détresse respiratoire mixte modéré. L'examen ophtalmologique et ORL est normal.

Cas n°2 : Achondroplasie

Elle appartient au groupe des chondrodysplasies (OMIM : 100800) [2]. C'est l'ostéochondrodysplasie la plus fréquente, dont l'incidence est d'environ 1/25.000 naissances, sans prédominance de sexe [7,8]. Elle est de transmission autosomique dominante due à une mutation de novo du gène du récepteur 3 du facteur de croissance fibroblastique (FGFR3) important dans la régulation de la croissance linéaire des os longs [7]. Le diagnostic peut être étiqueté en anténatal et est porté sans ambiguïté dès la naissance, sur des signes cliniques représentés par un nanisme à prédominance rhizomélisque, une dysmorphie cranio-faciale, (bosses frontales, une racine du nez déprimée), des mains trapues avec un écart anormal entre les 3^{èmes} et 4^{èmes} doigts réalisant un aspect « en trident » avec le pouce. Une hypotonie musculaire est la règle. Elle est responsable d'une cyphose thoracolombaire chez le nourrisson lors de la station assise, avec la croissance, cette cyphose disparaît pour être habituellement remplacée par une hyperlordose lombaire tandis que le contraste entre la longueur normale du tronc et la brièveté des membres se majore. Cependant, dans plus de 10 % des cas, la cyphose thoracolombaire peut se fixer et entraîner des complications neurologiques du fait de l'étranglement associé du canal rachidien. Un flessum des coudes, une déviation en varus et en rotation interne des segments jambiers sont également fréquentes [8].

En radiographie, on observe une macrocraûne, la selle turcique est de petite taille, de même que le foramen magnum, un canal rachidien étroit, notamment aux étages cervical et lombaire, une platyspondylie avec parfois un aspect en rostre des corps vertébraux avec horizontalisation du sacrum majorée par l'hyperlordose. Des côtes courtes, cupuliformes et des scapulas d'aspect carré. Les ailes iliaques sont petites et trapues « en raquettes de ping-pong ». Les épiphyses fémorales proximales sont élargies. Les os longs sont trapus, parfois un peu incurvés (radius, tibia) et ils présentent un évasement métaphysaire. Un *genu recurvatum* est fréquent. Les phalanges des mains et des pieds sont également courts et élargis et ils revêtent un aspect en cône, tandis que les épiphyses métacarpiennes apparaissent enveloppées par les métaphyses (aspect de *ball in socket*) (3).

Les principales complications de l'achondroplasie sont les compressions nerveuses secondaires à l'étranglement du canal rachidien (aggravée par les remaniements dégénératifs, l'hyperlordose lombaire ou la cyphose thoracolombaire) et de la base du crâne (compression bulbo-médullaire et des nerfs crâniens pouvant entraîner des apnées respiratoires, voire une mort subite, hydrocéphalie, syringomyélie). Une

impression basilaire et une subluxation atloïdo-axoïdienne peuvent aggraver leur risque de survenue. Ces complications neurologiques sont bien explorées par l'IRM. Les autres complications sont d'ordre orthopédique (anomalies du tibia et de la fibula) et ORL (hypoplasie de l'étage moyen de la face en combinaison avec une hypertrophie adénoïde peuvent provoquer une apnée du sommeil obstructive, et des otites moyennes chroniques récurrentes peuvent survenir). Le chevauchement dentaire est habituel. La surcharge pondérale est fréquente. À l'âge adulte, l'insuffisance staturale est sévère (environ 1,25 m) et l'intérêt d'un traitement par hormone de croissance a été rapporté [8]. La recherche des mutations responsables d'achondroplasie permet un diagnostic de certitude. Elle s'effectue donc le plus souvent à partir des cellules fœtales après amniocentèse [7].

Observation : Fille âgée de 6 ans chez qui le diagnostic de l'achondroplasie a été posé au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse.

Dans les antécédents, on retrouve une consanguinité des parents du 2^{ème} degré ; une prématurité de 36 semaines avec notion d'hospitalisation pendant 21 jours au service de néonatalogie pour une asphyxie néonatale, et une adénoïdectomie à l'âge de 3 ans. Elle est suivie actuellement en endocrinologie et mise sous hormone de croissance, et en pneumologie pour asthme bronchique. L'examen clinique de la fille retrouve un nanisme rhizomélisque, avec un retard statural -2 DS, une hyperlaxité articulaire généralisée, une macrocrairie avec des bosses frontales bombées, un flessum des 2 coudes, des mains trapues avec un aspect en trident, un thorax en entonnoir, une cyphose thoracolombaire. Au niveau des membres inférieurs on note un *genu recurvatum* droit associé à un valgus, un *genu varum* gauche, avec des pieds plats (Figure 2).

Figure 2. Patiente 2. De gauche à droite, nanisme rhizomélisque et macrocrairie, scalloping vertébral.

La radiographie montre une cyphose thoracolombaire et un scalloping vertébral postérieur (Figure 2), Une brièveté des os longs avec un élargissement du fut médullaire et des métaphyses osseuses mieux apprécié au niveau des extrémités distales des fémurs et supérieures des tibias, avec une incurvation interne tibio-fibulaire gauche, un sacrum horizontalisé, et un aspect carré des ailes iliaques avec horizontalisation des toits des cotyles et une hypertrophie des grands et petits trochanters. L'IRM médullaire révèle une étroitesse du foramen magnum avec souffrance de la jonction bulbo médullaire. La TDM cérébrale évoque une hypertrophie de région atloïdo-axoïdienne entraînant un rétrécissement du trou occipital. Le dosage de l'*Insuline Like Growth Factor 1* "ILGF1" a confirmé le diagnostic de l'achondroplasie, avec un taux de 49,10 µg/ml (normale = 51-303 µg/ml).

Cas n°3 : Ostéogénèse Imparfait

C'est la dysplasie osseuse la plus fréquente. Elle appartient au groupe nommé : Ostéogénèse imparfaite et transparence osseuse excessive [1]. C'est une ostéoporose congénitale de transmission autosomique dominante dans 90% des cas. Sa prévalence est de 1/10.000 à 20.000 naissances, sans prédominance raciale, ethnique ou de sexe. Elle est causée par une mutation de novo du gène codant pour la chaîne alpha α du collagène type 1 localisé sur les chromosomes 17/7 [9,11].

Cinq formes cliniques différentes d'OI ont été identifiées (cf. tableau 1) [10]. Les manifestations cliniques typiques incluent une fragilité osseuse à l'origine de fractures, un nanisme, des déformations vertébrales, thoraciques, et celles du crâne (saillie temporale, brachycéphalie), une dentinogénèse imparfaite, une hyperlaxité articulaire, une surdité de conduction ou mixte, et selon le type d'OI, les patients présentent des sclérotiques bleues, gris clair, mais également blanches, la peau est fine avec fragilité vasculaire à tendance hémorragique, des hernies, une hypotonie musculaire et occasionnellement, une insuffisance valvulaire cardiaque [10,11].

Tableau 1. Classification de Sillence et Glorieux.

OI de type I (bénigne)	Fractures ; déformations minimales, Taille quasi normale. Sclérotiques bleutées, Dentinogénèse imparfaite possible
OI de type II (létale)	Fractures in utero, Détresse respiratoire. Décès pendant la période périnatale
OI de type III (grave)	Fractures, cyphoscoliose, déformations des membres, Très petite taille. Sclérotiques de couleur variable, Dentinogénèse imparfaite fréquente
OI de type IV (modérée)	Fractures, Petite taille, Sclérotiques de couleur variable, Dentinogénèse imparfaite possible
OI de type V	Fractures, cals osseux hypertrophiques, ossifications des membranes interosseuses, bandes denses métaphysaires, Sclérotiques de couleur normale. Dentinogénèse imparfaite absente
OI de type VI	Stries de Looser, Absence d'os wormiens
OI de type VII	Fractures, coxa vara, Sclérotiques de couleur normale, Dentinogénèse imparfaite absente, Rhizomélie

La biologie retrouve une calcémie normale mais il peut exister une hypercalciurie en l'absence d'immobilisation prolongée. Le taux de vitamine D est souvent abaissé. Les marqueurs biochimiques du remodelage osseux sont surtout utiles au suivi sous traitement par bisphosphonates [11]. Radiologiquement, on peut observer au niveau du crâne un amincissement de la voûte crânienne ou, plus exceptionnellement, une hyperostose, une macrocéphalie, une impression basilaire. Au niveau du rachis et du thorax, on trouve une platyspondylie, souvent biconcaves, une lyse isthmique en L5-S1 uni ou bilatérale. Un aspect gracile des côtes, une déformation pseudo-tumorale du manubrium sternal. Une coxa-vara ou plus rarement valga et une protrusion acétabulaire. Les os longs sont courts et trapus initialement, puis se déforment en «crosses» au niveau des fémurs et en «lames de sabre» au niveau des tibias, il existe une hypertransparence osseuse diffuse, des corticales amincies avec des os graciles et des fractures complètes ou incomplètes [3]. La densitométrie osseuse (DMO) confirme le diagnostic par la mise en évidence du contenu osseux bas au Z score [11].

Observation : S.A est une fille âgée de 3 ans et demi, issue d'un mariage consanguin de 1^{er} degré, qui présente une Ostéogénèse Imparfait type IV, diagnostiqué à cinq mois de vie devant la survenue de plusieurs fractures pathologiques, au niveau de la clavicule, l'humérus, le fémur, le radius entre l'âge de 7 jours et 20 mois. Son bilan retrouve une hyperlaxité ligamentaire, un visage triangulaire avec un front large et bombé, sclérotiques bleutées, des déformations en crosse des bras et des jambes des pieds plats valgus, un thorax en bréchet et une scoliose thoracique et thoracolombaire (Figure 3). La DMO est en faveur du diagnostic de l'OI. L'échographie cardiaque est revenue sans anomalies, ainsi que le fond d'œil.

Figure 3. Patient 3. De gauche à droite, visage triangulaire, déformation des bras et des jambes, scoliose thoracolombaire.

Discussion

Les ostéochondrodysplasies sont des affections congénitales rares touchant le squelette, liées à des anomalies de l'os et du cartilage avec des modes de transmissions divers. Elles sont caractérisées par des atteintes squelettiques et des manifestations extra squelettiques : ORL, respiratoires, cardiovasculaires, ophtalmologiques et neurologiques [2]. Généralement, plus l'affection est sévère, plus la déformation du rachis est précoce et évolutive [12,13].

Les lésions squelettiques sont d'expressions variables selon la maladie ; comportant des déformations vertébrales avec un nanisme, une dysmorphie faciale, des déformations thoraciques et des membres, et une hyperlaxité articulaire généralisée [2]. Les lésions extra squelettiques regroupent les atteintes respiratoires qui peuvent être secondaires aux déformations thoraciques : thorax en bréchet ou en entonnoir ou à des malformations organiques (hypertrophie des végétations adénoïdes), ORL (surdité, otites) ; neurologiques engendrées par les compressions médullaires (rétrécissement du trou occipital, canal lombaire étroit, impression basilaire), ophtalmologiques (sclérotiques bleutées, opacités cornéennes...) ; cardiovasculaires (valvulopathies et fragilité vasculaire) et parfois même viscérales (hépatosplénomégalias) [2,7,12]. Ces manifestations cliniques sont variables et peuvent apparaître dès la naissance ou quelques jours en post natal (ostéogénèse imparfaite, achondroplasie), ou avec l'âge de la marche (Morquio), donnant des tableaux spécifiques en fonction du déficit enzymatique et de sa conséquence [2,14,15]. La nature progressive des symptômes impose un suivi médical à long terme et un conseil génétique éventuel. La prise en charge complexe nécessite une collaboration multidisciplinaire : pédiatres, généticiens, orthopédistes, médecins rééducateurs endocrinologues, dentistes, réanimateurs, psychologues, cardiologues, ophtalmologues et des médecins ORL. Le dialogue permanent des différents soignants et des familles est indispensable [2,12].

Malgré les progrès spectaculaires de la génétique moléculaire, les informations apportées par la clinique et l'imagerie, en particulier les radiographies, demeurent fondamentales pour établir un diagnostic précoce. [12]. le phénotype des anomalies présentes chez un patient dès sa naissance peuvent évoluer tout au long de sa vie et que les structures osseuses initialement préservées peuvent être secondairement touchées. Ceci explique que certaines dysplasies ne sont découvertes que dans l'enfance ou à l'adolescence et qu'un bilan radiographique nécessite parfois d'être répété [2,12].

Conclusion

L'approche clinique d'un patient atteint d'une déformation vertébrale secondaire à une ostéodysplasie se heurte à de multiples difficultés en raison d'une grande diversité étiologique et chacune d'entre elles demande une prise en charge adaptée et multidisciplinaire.

Déclaration d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

- Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, Le Merrer M, Mortier G, Mundlos S, Nishimura G, Rimoin DL, Robertson S, Savarirayan R, Sillence D, Spranger J, Unger S, Zabel B, Superti-Furga A. 2011. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet Part A* 155:943–968.
- Maroteaux P, Le Merrer M. Les maladies osseuses de l'enfant. Paris: Médecines-Sciences Flammarion; 2002; 4e édition.
- Boutry N, Amzallag-Bellenger E, Dieux A, Vanhoenacker F, Cotton A. Ostéochondrodysplasies : chapitre 23 ; Imagerie musculosquelettique - Pathologies générales, 2e édition 1. © 2013, Elsevier Masson SAS
- Bouzidi H, Khedhiri S, Laradi S, et al. La Mucopolysaccharidose IVA (syndrome de Morquio A) : aspects clinique, biologique et thérapeutique. *Ann Biol Clin (Paris)* 2007;65:5-11.
- Histoire naturelle de la mucopolysaccharidose IV de type A (maladie de Morquio A)-Natural history of Morquio A disease : G. Baujat, V. Valayannopoulos : *Archives de Pédiatrie* 2014;21: S32-S38
- La mucopolysaccharidose de type IV Encyclopédie Orphanet Grand Public Maladies Rares Info Services 01 56 53 81 36 www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/MucopolysaccharidoseType4-FRfrPub872v01.pdf | Octobre 2009
- Le Merrer M., Cormier-Daire V. Chondrodysplasies responsables d'insuffisance staturale. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Appareil locomoteur, 14-023-A-11, 2007
- L'achondroplasie – Encyclopédie Orphanet du Handicap www.orpha.net/data/patho/Han/Int/fr/Achondroplasie_FR_fr_HAN_ORPHA15.pdf | février 2016
- Bonafé L, Giuntab C, Haslerd C, Jannerf M, et al. Ostéogenèse imparfaite: manifestations cliniques, diagnostic et prise en charge de l'enfance à l'âge adulte. *Forum Med Suisse* 2013;13(46):925–931
- Sillence DO, Rimoin DL. Classification of osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 1978; 1:1041–2. [www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/Osteogenese Imparfait-FRfrPro654v01.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/OsteogeneseImparfait-FRfrPro654v01.pdf) .
- Forin V. Ostéogenèse imparfaite. Encyclopédie Orphanet. Juin 2007
- Genin G. Les syndromes en médecine. Montpellier : Sauramps Médical ; 2005
- Les scolioses non idiopathiques non paralytiques. *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Kinésithérapie-Médecine physique-Réadaptation, 26-300-E-10, 2002, 10 p.
- Christian J Hendriks et al. Burden of disease in patients with Morquio A syndrome : results from an international patient-reported outcomes survey ». *Orphanet Journal of Rare Diseases* – March 2014
- The molecular and genetic basis of fibroblast growth factor receptor 3 disorders: the achondroplasia family of skeletal dysplasias, Muenke craniosynostosis, and Crouzon syndrome with acanthosis nigricans *Endocr Rev* 2000 ; 21/2 : 23-39.

Cet article a été publié dans le « *Batna Journal of Medical Sciences* » **BJMS**, l'organe officiel de « l'association de la Recherche Pharmaceutique – Batna »

Le contenu de la Revue est ouvert « Open Access » et permet au lecteur de télécharger, d'utiliser le contenu dans un but personnel ou d'enseignement, sans demander l'autorisation de l'éditeur/auteur.

Avantages à publier dans **BJMS** :

- *Open access* : une fois publié, votre article est disponible gratuitement au téléchargement
- Soumission gratuite : pas de frais de soumission, contrairement à la plupart des revues « Open Access »
- Possibilité de publier dans 3 langues : français, anglais, arabe
- Qualité de la relecture : des relecteurs/reviewers indépendants géographiquement, respectant l'anonymat, pour garantir la neutralité et la qualité des manuscrits.

Pour plus d'informations, contacter BatnaJMS@gmail.com ou connectez-vous sur le site de la revue : www.batnajms.net