

# Néoplasie endocrinienne multiple de type 2A associée à une mutation de novo du proto-oncogène RET

## *Multiple endocrine neoplasia type 2A associated with a de novo mutation of proto-oncogene RET*

Ammar Chikouche<sup>1,2</sup>, Mebarek Boudissa<sup>3</sup>, Belaid Ait Abdelkader<sup>2</sup>, Malika Ait Abdallah<sup>2</sup>, Hakima Boumaza<sup>2</sup>, Naziha Zeraoulia<sup>2</sup>, Lakhdar Griene<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire de Biochimie, Centre Pierre et Marie Curie, Alger, Algérie.

<sup>2</sup> Laboratoire de Biochimie et Génétique Moléculaire, Université d'Alger 1, Algérie.

<sup>3</sup> Service d'Endocrinologie, Centre Pierre et Marie Curie, Alger, Algérie.

Correspondance à :  
Ammar CHIKOUCHE  
[chikouchea@gmail.com](mailto:chikouchea@gmail.com)

DOI : <https://doi.org/10.48087/BJMSoa.2015.2203>

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

**Introduction :** Nous rapportons un cas de néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2) associé à une mutation du proto-oncogène RET. **Objectifs :** Rechercher et identifier une mutation du proto-oncogène RET chez le cas index de NEM2 pour confirmer le diagnostic clinique. Dépister, chez les apparentés, ceux qui portent la mutation familiale pour leur faire bénéficier d'une prise en charge médicale étroite et thérapeutique avant toute manifestation clinique et biologique. **Matériels et méthodes :** Il s'agit d'une patiente âgée de 18 ans qui présente un cancer médullaire. Un prélèvement sur tube EDTA a été acheminé au laboratoire de Biologie moléculaire accompagné d'une demande d'analyse génotypique du gène RET, d'un arbre généalogique et d'une fiche de consentement. L'extraction d'ADN a été faite par la méthode de précipitation aux sels. L'étude génétique a été réalisée par une amplification des différents exons par PCR suivie d'un séquençage sur ABI 3130 *Applied Biosystems*. Après avoir retrouvé la mutation chez le cas index, des apparentés ont bénéficiés de l'analyse génétique. Il s'agit du père âgé de 63 ans, de la mère âgée de 58 ans et de la sœur âgée de 22 ans. **Résultats :** Le cas index présente une mutation au niveau l'exon 11 du proto-oncogène RET. Cette mutation provoque le remplacement de la cystéine au niveau du codon 634 par l'arginine (mutation C634R). Le père, la mère et l'unique sœur qui sont apparemment en bonne santé, ne présentent pas la mutation. **Conclusion :** Cette mutation a été décrite et retrouvée spécifiquement dans des cas de NEM2A. Cela impose la recherche d'un phéochromocytome et surveillance biologique et médicale. Uniquement la patiente cliniquement affectée est porteuse de la mutation du gène RET. Cela signifie que cette mutation C634R est de novo. Les parents non porteurs de la mutation sont rassurés et il n'est pas nécessaire de faire l'étude génotypique d'autres apparentés sauf si la patiente a des enfants.

**Mots clés :** NEM2A ; RET ; Mutation.

### ABSTRACT

**Background:** We report the case of a multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN2) associated with a mutation of the proto-oncogene RET. **Aims:** to search for and identify a mutation of the proto-oncogene in an index case of MEN2, to confirm the clinical diagnosis. To detect, in relatives, those who bear the familial mutation in order to benefit from medical management before the first symptoms appear. **Material and methods:** we have analyzed the case of an 18 year-old patient who presented with a medullary thyroid cancer. Blood sampling on an EDTA tube was directed to the Molecular Biology Laboratory, requesting for a genotype analysis of the RET gene, accompanied with a family tree and a consent form. DNA extraction has been made using the method of salt precipitation. The genetic study was performed using the amplification of different axons, by PCR followed by sequencing on ABI 3130 *Applied Biosystems*. After having found the mutation in the index case, relatives have benefitted from a genetic analysis, the father aged 63 years and the mother aged 58 years, as well as a 22 years-old sister. **Results:** the index case presented a mutation of the exon 11 coding for proto-oncogene RET. This mutation induces the replacement of cysteine by arginine on codon 634 (called mutation C634R). The healthy father, the mother and the sister did not have this mutation. **Conclusion:** this mutation has been described and found exclusively in MEN2A cases. This implicates the search for pheochromocytomas and a tight medical and lab control. Only the affected patient had the PET mutation. This means that the C634R mutation in our patient is a de novo mutation. Parents have been re-assured and do not need further genotype studies. Other parents do not need analysis, except potential patient's children.

**Keywords:** MEN2A ; RET ; Mutation.

### حالة تورم الغدد الصماء المتعدد من نوع 2A المرتبط بطفرة حديثة في البروتو جين الورمي RET

#### الملخص

نسرود حالة لورم الغدد الصماء المتعدد نوع 2 (2MEN) المرتبط بطفرة في البروتو جين الورمي RET. **الأهداف:** البحث عن وتحديد الطفرة في البروتو جين الورمي RET في حالة المؤشر MEN2 لتأكيد التشخيص السريري. الكشف عند الأقارب، الذين يحملون الطفرة الوراثية من أجل التكفل بهم طبيا قبل ظهور الأعراض السريرية والمخبرية. **الكيفية :** المرأة تبلغ من العمر 18 عاما وتعاين من سرطان نخاعي. تم إرسال العينة في أنبوب EDTA إلى المختبر البيولوجيا الجزيئية مع طلب التحليل الوراثي للجينات RET، شجرة العائلة، واستمارة الموافقة. وقدم تم استخراج الحمض النووي بطريقة ترسب الاملاح. وقد أجريت الدراسة الجينية بتضخيم الإكسونات المختلفة عن طريق ال RCP تليها التسلسل على النظام البيولوجية التطبيقية IBA 3130. بعد العثور على الطفرة عند الحالة، استعاد الأقارب من التحليل الجيني وهم الوالد البالغ من العمر 63 عاما، الأم 58 عاما وشقيقتها 22 عاما. **النتائج :** الحالة لديها طفرة في الأكسون 11 من البروتو جين الورمي RET. هذه الطفرة تتسبب في استبدال السيمستين في الكودون 634 بالأرجينين (الطفرة C634R). الأب والأم والأخت الوحيدة هم على ما يبدو في صحة جيدة وليست لديهم الطفرة. **الخاتمة :** وصفت هذه الطفرة ووجدت في حالة A2MEN. وهذا يتطلب البحث عن ورم القواتم مع المتابعة البيولوجية والطبية. عثر على الطفرة في الجين RET لدى المريضة فقط وهذا يعني أن هذه الطفرة C634R حديثة. وطمن الأب والأم الغير ناقلين للطفرة وأنه ليس من الضروري دراسة أخرى للتنميط الجيني إلا إذا انجبت المريضة.

**كلمات البحث:** تورم الغدد الصماء المتعدد، الطفرة، البروتو جين الورمي RET.

#### Pour citer l'article :

Chikouche A. Néoplasie endocrinienne multiple de type 2A associée à une mutation de novo du proto-oncogène RET. *Batna J Med Sci* 2015;2:117-120. <https://doi.org/10.48087/BJMSoa.2015.2203>

## INTRODUCTION

La NEM2 ou la néoplasie Endocrine multiple de type 2 (NEM 2) est un syndrome de transmission autosomique dominante du cancer médullaire de la thyroïde [1] qui se présente en trois sous-types cliniques : NEM2A, NEM2B et FMTC [2-4]. La NEM2A est caractérisée par la présence de cancer médullaire de la thyroïde (CMT) (dans 100% des cas), associé à un phéochromocytome (retrouvé dans 50-60% des cas) et à une hyperplasie des glandes parathyroïdes (présente dans 20 - 30% des cas). Au cours de la NEM2B, on retrouve un carcinome médullaire de la thyroïde associé à un phéochromocytome, un syndrome marfanôïde et une neuroangliomatose du tractus intestinal, mais il n'y a pas d'atteinte de la glande parathyroïdienne. Dans le carcinome médullaire de la thyroïde familial (FMTC), le carcinome médullaire de la thyroïde est la seule manifestation clinique de la maladie [5]. En outre, le CMT est sporadique dans 75% des cas et familial dans 25% [6]. A chacun de ces syndromes, des mutations spécifiques du proto-oncogène RET sont associées [7-11] (Tableau 1).

Le RET proto-oncogène, localisé sur le chromosome 10 en 10q11.2. [12] code pour un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase [13], exprimé dans des cellules dérivées de la crête neurale [14]. Ce récepteur RET possède un domaine extracellulaire, un domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire. Un facteur neurotrophique nommé GDNF (*glial derived neurotrophic factor*), lui même lié à un récepteur (GDNF-R) amarré à la membrane cytoplasmique par un intermédiaire glycosylphosphatidyl-inositol, se lie au récepteur RET. Ces trois composants forment un complexe qui entraîne la transmission de signaux mitogènes [15,16].

La plupart des mutations de RET retrouvées dans les NEM 2A (95%) ont été trouvées dans les exons 10 et 11, qui codent pour le domaine extracellulaire du récepteur (Tableau 1). Ce sont des mutations faux-sens qui affectent l'un des codons correspondant à un résidu de cystéine positionné dans la région juxta-membranaire riche en cystéine [8,9,11,17]. Les patients FMTC ont des mutations au niveau des mêmes codons mais avec d'autres substitutions d'acides aminés et au niveau de codons dans d'autres exons du gène RET (Tableau 1).

La NEM 2B est presque exclusivement associée à une mutation au niveau du codon 918 dans l'exon 16 [7,8,11,17] et à une mutation la A883F au niveau de l'exon 15. Il a été suggéré que les résidus cystéine du domaine extracellulaire du récepteur RET sauvage forment des ponts disulfures intramoléculaires.

Le mécanisme pathogénique sous entendu est que dans les NEM2A, les résidus cystéine non appariés du récepteur RET mutant forment des ponts disulfures intermoléculaires. Un changement d'une cystéine en un autre acide aminé va automatiquement faire en sorte qu'une cystéine ne sera pas appariée. Cet état de fait fera que la cystéine non appariée d'un monomère RET va automatiquement s'apparier avec une cystéine d'en face d'un autre monomère RET. Ces changements de conformation suivis de la dimérisation du récepteur, entraîneront l'activation du domaine Tyrosine Kinase [18]. Cette dimérisation constitutive de RET entraînant l'activation de RET est indépendante du ligand [1,19]. Tous les cas NEM 2A rapportés à ce jour ont ce même mécanisme d'activation [1]. Les mutations NEM 2A confèrent un potentiel de transformation dominant à l'allèle muté de RET [1,19].

La recherche et la découverte, par des techniques de biologie moléculaire, d'une mutation du proto-oncogène RET chez un cas index de CMT conforte le diagnostic de forme familiale

**Tableau 1.** Les mutations ponctuelles du proto-oncogène RET dans les NEM2.

Exon	N° Codon	Triplet		Acide aminé		Phénotype
		Sauvage	Muté	Normal	Modifié	
8	533	GGC	TGC	Gly	Cys	FMTC
	603	AAA	CAA	Lys	Gln	FMTC
	609	TGC	CGC	Cys	Arg	NEM2A/FMTC
10	611	TGC	TAC	Cys	Tyr	NEM2A
		TGC	TGG	Cys	Trp	NEM2A/FMTC
	618	TGC	GGC	Cys	Gly	FMTC
		TGC	TTC	Cys	Phe	NEM2A
		TGC	TCC	Cys	Ser	NEM2A/FMTC
		TGC	AGC	Cys	Ser	
620	TGC	CGC	Cys	Arg	NEM2A/FMTC	
TGC	TAC	Cys	Tyr	NEM2A		
11	630	TGC	TTC	Cys	Phe	FMTC
		TGC	TAC	Cys	Tyr	NEM2A/FMTC
	634	TGC	TAC	Cys	Tyr	NEM2A/FMTC
		TGC	TCC	Cys	Ser	NEM2A/FMTC
		TGC	GGC	Cys	Gly	NEM2A
648	GTC	ATC	Val	Ile	NEM2A	
768	GAG	GAC	Glu	Asp	FMTC	
13	790	TTG	TTT	Leu	Phe	NEM2A/FMTC
	791	TAT	TTT	Tyr	Phe	FMTC
14	804	GTG	TTG	Val	Leu	FMTC
15	883	GCT	TTT	Ala	Phe	NEM2B <i>de novo</i>
	891	TCG	GCG	Ser	Ala	FMTC
	912	CGG	CCG	Arg	Pro	FMTC
	918	ATG	ACG	Met	Thr	NEM2B

Et permet le dépistage génétique des apparentés cliniquement sains du cas index : ceux qui portent l'anomalie génétique, avant toute manifestation biologique ou clinique, se verront proposer une thyroïdectomie prophylactique et d'assurer une surveillance clinico-biologique du cas index et des apparentés porteurs de la mutation.

Nous décrivons ici un cas de NEM 2A causé par une mutation du gène RET : une transition C à T à la position 634, ceci provoque la substitution d'une cystéine en arginine, dans l'exon 11. Fait intéressant, la mutation est une mutation *de novo*.

## SUJETS ET MÉTHODES

## Cas Index

Une jeune femme âgée de 18 ans est suivie au service d'endocrinologie du Centre Pierre et Marie Curie d'Alger. Cliniquement cette patiente présente un CMT isolé sans autres anomalies cliniques. Elle avait des apparentés au nombre de 3, le père âgé de 63 ans, la mère âgée de 58 ans et la 2<sup>ème</sup> fille âgée de 22 ans.

## Extraction de l'ADN, PCR et détection de mutations

Des prélèvements sanguins ont été réalisés sur tube EDTA après consentement éclairé des patients, suivis d'une demande d'analyse avec un résumé clinique. L'ADN génomique a été extrait à partir de globules blancs selon la technique *salting Out* ou méthode aux sels. L'analyse génétique a été réalisée par PCR/séquençage direct : les amorces oligonucléotidiques utilisées pour amplifier de l'exon du gène RET ont été conçues sur les séquences introniques flanquant et sont:

11F 5'-3': CAGAGCATACGCAGCCTGTA

11R 5'-3': ACACAGCGCCTATGGAAAT

Les conditions PCR utilisées sont 4 µl d'ADN (25 ng/µl), 2,5

µl de tampon PCR 10X; 1,25 µl de dNTPs (2mM, 1,5 µl de MgCl<sub>2</sub> à 25 mM, 1,25 µl de dNTP à 2 mM, 1,25 µl de solution d'amorces sens et anti-sens à 5 pmol/µl, 0,1 µl Taq polymérase Roche (5U/ µl) et 13,15 µl d'H<sub>2</sub>O.

L'amplification est programmée comme suit : une étape de dénaturation initiale de 5 minutes à 94°C, puis 35 cycles d'amplification (comprenant dénaturation d'une minute à 94°C; hybridation d'une minute à 60°C (pour l'exon 11) et élongation d'une minute à 72°C) suivis d'une étape d'élongation finale de 10 minute à 72°C. Le produit d'amplification était testé sur un gel d'agarose à 2% et les bandes visualisées par coloration au bromure d'éthidium.

Les produits de PCR sont purifiés sur des plaques Millipore (Manu 30) et la réaction de PCR de séquence est réalisée avec 1,5 µl de produit PCR purifiée; 0,8 µl de *Big Dye terminator* V1.1 (*Applied Biosystem*); 3,6 µl de tampon 5X (V1.1) et 2 µl d'amorce sens ou anti-sens (5 pmol/µl). Pour l'exon 11, l'amplification est programmée avec 25 cycles comportant une étape de 30 secondes à 95°C suivie d'une étape de 4 minutes à 60°C.

Après purification par gel filtration au G50, les produits de PCR de séquence sont séparés par électrophorèse capillaire en utilisant la méthode de Sanger dans un séquenceur automatisé ABI Prism 3130 (*Division Applied Biosystem*). La présence de la mutation a été détectée par comparaison à la séquence de référence.

## RÉSULTATS

Le diagnostic de NEM 2A, établi à partir de paramètres cliniques et biochimiques, a été posé en testant l'ADN de la patiente pour les mutations RET. L'ADN a été extrait à partir de cellules du sang périphérique, et l'exon 11 de RET a été amplifié par PCR en utilisant des amorces spécifiques. Le produit amplifié de l'exon 11 du gène RET a été soumis à un séquençage direct de l'ADN sur les deux brins dans un séquenceur automatique en utilisant comme amorces les mêmes oligonucléotides que ceux utilisés pour la PCR.

La patiente âgée de 18 ans présente comme le montre la Figure 1, une mutation hétérozygote : une transition d'une thymine en une cytosine en c.1900T>C. Ce remplacement de T par une C conduit à la substitution d'une cystéine par une arginine au codon 634 au niveau de l'exon 11.

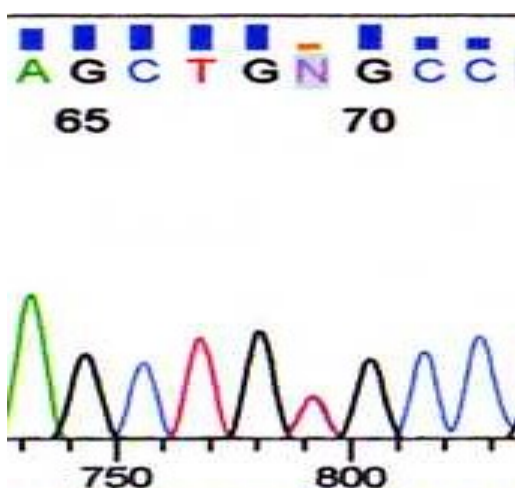


Figure 1 : Mutation hétérozygote C634R (TGC/CGC)

L'analyse génotypique des apparentés, le père âgé de 63 ans, la mère âgée de 58 ans et la sœur âgée de 23 ans, comme le montre la figure 2, ne retrouve pas la mutation C634R.

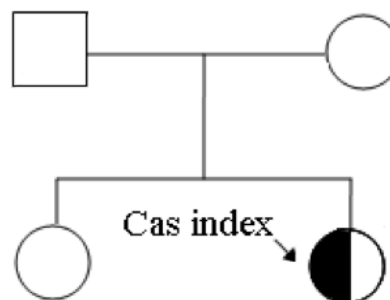


Figure 2 : Arbre généalogique de la famille

## DISCUSSION

Nous avons rapporté l'identification d'un cas de cancer médullaire de la thyroïde associée à une mutation du gène RET. C'est une mutations faux-sens retrouvée au niveau du codon 634 (TGC/CGC) au niveau de l'exon 11, codant pour une cystéine de la partie extracellulaire de la protéine RET dénommée Cys634Arg ou C634R [8].

Cette mutation C634R est spécifique des cas NEM2A classiques [8]. En effet, dans la littérature, cette mutation n'a jamais été retrouvée dans les FMTC. Ce résultat a permis de confirmer le diagnostic de NEM2A et impose de rechercher un phéochromocytome, une hyperparathyroïdie et d'assurer une surveillance biologique et médicale à la patiente.

Cette mutation, retrouvée chez le cas index mais non retrouvée chez les apparentés, est considérée comme étant *de novo*, cela a été rapporté aussi dans la littérature [20,21]. Cette mutation de novo apparaît exclusivement sur l'allèle paternel [21].

Les parents non porteurs de la mutation sont rassurés et ne doivent pas bénéficier d'une prise en charge médicale. L'étude génotypique d'autres apparentés n'est pas nécessaire sauf pour les enfants de la patiente.

## CONCLUSION

Nous avons décrit une mutation spécifique de la NEM2A, la C634R, au niveau de l'exon 11 du gène RET, chez une jeune femme de 18 ans présentant un tableau clinique classique de NEM2A. Le dépistage génétique chez des apparentés, le père, la mère et la sœur ne retrouve pas cette mutation. Cette mutation est *de novo* et la recherche chez d'autres apparentés n'est pas indiquée sauf pour les descendants de cette patiente.

**Déclaration d'intérêts** : l'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

**Remerciements** : Nous remercions le Dr. Daoud Chafia pour l'aide à l'élaboration du texte.

## RÉFÉRENCES

- Santoro M, Carlomagno F, Romano A, Bottaro DP, Dathan NA, Greco M, et al. Germline mutations of MEN2A and MEN2B activate RET as a dominant transforming gene by different molecular mechanisms. *Science* 1995 ; 267:381–383.
- Modigliani E. Les néoplasies endocriniennes de type 2. *Presse Med* 1998; 27:628-640.
- Conte-Devolx B, Niccoli-Sire P. Néoplasies endocriniennes multiples de type 2. EMC, *Endocrinologie-Nutrition* 1999; 10-036-A-08.
- Murat A, Niccoli-Sire P. Le cancer médullaire de la thyroïde. *Mt endocrinologie* 2000; 2 :430-437.
- Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5658-5671.
- Schimke RN. Genetic aspects of multiple endocrine neoplasia. *Annu Rev Med* 1994; 35:25–31.
- Block MA, Jackson CE, Greenawald KA, Yott JB, Tashjian AH. Clinical characteristics distinguishing hereditary from sporadic medullary thyroid carcinoma treatment implications. *Arch Surg* 1980; 115:142–148.
- Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF, et al. The relationship between specific ret proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2: international ret mutation consortium analysis. *JAMA* 1996 ; 276:1575–1579.
- Mulligan LM, Kwok JBJ, Healey CS, Elsdon MJ, Eng C, Gardner E, et al. Germline mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature* 1993; 363:458–460
- Fagin JA. Molecular genetics of human thyroid neoplasms; *Annu Rev Med* 1994; 45:45-52.
- Eng Charis. RET Proto-Oncogene in the Development of Human Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1999; Vol 17, Issue 1: 380
- Ishizaka Y, Itoh F, Tahira T, Ikeda I, Sugimura T, Tucker J, et al. Human ret proto-oncogene mapped to chromosome 10q11.2. *Oncogene* 1989; 4:1519-1521.
- Takahashi M, Buma Y, Hiai H. Isolation of ret proto-oncogene cDNA with an amino-terminal signal sequence. *Oncogene* 1989; 4:805-806.
- Takahashi M, Buma Y, Iwamoto T, Inaguma Y, Ikeda H, Hiai H. Cloning and expression of the ret protooncogene encoding a tyrosine kinase with two potential transmembrane domain. *Oncogene* 1988; 3:571–578.
- Durbec P, Marcos-Gutierrez CV, Kilkenny C, Grigoriou M, Wartowaara K, Suvanto P, et al. GDNF signalling through the Ret receptor tyrosine kinase. *Nature* 1996; 381:789-793.
- Treanor JJ, Goodman L, de Sauvage F, Stone DM, Poulsen KT, Beck CD et al. Characterization of a multicomponent receptor for GDNF. *Nature* 1996; 382:80 – 83.
- Donis-Keller H, Dou S, Chi D, Carlson KM, Toshima K, Lairmore TC, et al. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. *Hum Mol Genet* 1993; 2:851–856.
- Borrello MG, Smith DP, Pasini B, Bongarzone I, Greco A, Lorenzo MJ, et al. RET activation by germline MEN2A and MEN2B mutations. *Oncogene* 1995; 11:2419–2427.
- Asai N, Iwashita T, Matsuyama M, Takahashi M. Mechanism of activation of the ret proto-oncogene by multiple endocrine neoplasia 2A mutations. *Mol Cell Biol* 1995; 15:1613–1619.
- Schuffenecker I, Ginet N, Goldgar D, Eng C, Chambe B, Boneu A, et al. Prevalence and Parental Origin of De Novo RET Mutations in Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A and Familial Medullary Thyroid Carcinoma. *Am. J. Hum. Genet* 1997; 60:233-237,
- Tessitore A, Sinisi AA, Pasquali D, Cardone M, Vitale D, Bellastella A, et al. A novel case of multiple endocrine neoplasia type 2A associated with two de novo mutations of the RET protooncogene. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3522-3527.

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](mailto:BatnaJMS@gmail.com) ou connectez-vous sur le site de la revue : [www.batnajms.com](http://www.batnajms.com)

